

Aus der Klinik und Poliklinik für
Kinder- und Jugendpsychiatrie
Psychosomatik und Psychotherapie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Marcel Romanos

**Besteht ein Zusammenhang zwischen Symptomen der
Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung in der
Kindheit sowie ihrer Pharmakotherapie und dem
späteren Auftreten eines Parkinson-Syndroms?**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von
Gabriele Herhaus
aus
München

Würzburg, Oktober 2014

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Marcel Romanos

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Dipl. biol. Angelika Schmitt

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 01.12.2015

Die Promovendin ist Ärztin

Meinen Eltern

Besteht ein Zusammenhang zwischen Symptomen der Aufmerksamkeits-/Hyperaktivitätsstörung in der Kindheit sowie ihrer Pharmakotherapie und dem späteren Auftreten eines Parkinson-Syndroms?

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Einführung	1
1.2	Parkinson-Syndrome	3
1.2.1	Definition	3
1.2.2	Klassifikation und Subtypen	4
1.3	Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS)	6
1.3.1	Definition	6
1.3.2	Klassifikation	6
1.4	Methylphenidat	9
2.	Stand der Forschung	10
2.1	Parkinson-Syndrome	10
2.1.1	Epidemiologie	10
2.1.2	Neuroanatomie, Neurochemie und Neuropathologie	10
2.1.3	Ätiologie und Hypothesen zur Ursache der Neurodegeneration	14
2.2	Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung	15
2.2.1	Epidemiologie	15
2.2.2	Pathophysiologie	16
2.2.3	Ätiologie	16

2.3	Methylphenidat	18
2.3.1	Pharmakologie	18
2.3.2	Methylphenidat in der Behandlung der ADHS	18
2.3.3	Nebenwirkungen und Langzeiteffekte der Stimulanzientherapie	19
2.4	Fragestellung und Hypothesen	21
3.	Probanden und Methodik	24
3.1	Studienkonzept	24
3.1.1	Studiendesign	24
3.1.2	Studiengruppe, Studienablauf und Datenerhebung	24
3.1.3	Ein- und Ausschlusskriterien	25
3.2	Die deutsche Kurzform der Wender Utah Rating Scale (WURS-k)	26
3.2.1	Entwicklung der WURS-k	26
3.2.2	Aufbau und Durchführung der WURS-k	26
3.2.3	Erhobene Daten	27
3.3	Fragebogen zu Kindheit und Entwicklung U40 (U40)	28
3.3.1	Entwicklung des U40	28
3.3.2	Aufbau und Durchführung der U40	29
3.3.3	Erhobene Daten	30
3.4	Statistik	31
4.	Ergebnisse	32
4.1	Beschreibung der Stichprobe	32
4.1.1	Untergruppe der jungerkrankten Parkinson-Patienten	32
4.1.2	Alter und Geschlecht	32
4.1.3	Schulbildung	33

4.2	Ergebnisse der Fragebögen WURS-k und U40	34
4.2.1	Summenscores der WURS-k	34
4.2.2	Faktoren der WURS-k	34
4.2.3	Subscores des U40	38
4.2.4	Ergebnisse der offenen Fragen des U40	40
5.	Diskussion	41
5.1	Demographische Daten der Untersuchungsgruppen	41
5.2	Beurteilung der Daten der WURS-k und des U40	41
5.2.1	Summenscore der WURS-k	41
5.2.2	Kernsymptome der ADHS – Subscores der WURS-k und des U40	43
5.2.3	Einnahme von Methylphenidat	45
5.3	Limitationen der vorliegenden Studie	46
6.	Zusammenfassung	47
7.	Anhang	49
	Figur 7.1: Symptomkriterien der HKS nach ICD-10 und der ADHS nach DSM-IV	49
	Figur 7.2: Aufklärungsschreiben für die Probanden der Studie	50
	Figur 7.3: Einverständniserklärung der Studienteilnehmer	52
	Figur 7.4: Kurzform der Wender Utah Rating Scale (WURS-k)	53
	Figur 7.5: Fragebogen zu Kindheit und Entwicklung U40	55
8.	Abkürzungsverzeichnis	59
9.	Literaturverzeichnis	61
10.	Abbildungsverzeichnis	72

1. Einleitung

1.1 Einführung

Das idiopathische Parkinson-Syndrom ist neben der Alzheimer-Krankheit die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung und betrifft fast zwei Prozent der über Fünfundsechzigjährigen (Wirdefeldt et al., 2011). Die Kardinalsymptome der Erkrankung sind Ruhetremor, Rigidität und Akinese. Aber auch Zeichen der posturalen Instabilität, autonome Dysfunktionen und psychiatrische Symptome wie Depression kommen bei einer großen Anzahl der Parkinson-Patienten vor (Ishihara und Brayne, 2006; Lieberman, 2006; Müller, 2004).

Die morphologischen Kennzeichen der Parkinson-Krankheit sind der fortschreitende Verlust neuromelaninhaltiger, dopaminergener Neurone der Pars compacta der Substantia nigra, mit intrazellulären Proteineinschlüssen (sog. Lewy Körperchen) und eine Reduktion des striatalen Dopamins (Sian et al., 1999; Gerlach et al., 2003). Erst ab einem Verlust von über 70 % der dopaminergen Neuronen kommt es zur Ausprägung der typischen motorischen Kardinalsymptome, die zur klinischen Diagnosestellung führen (Bernheimer et al., 1973). Auf dem Verlust der dopaminergen Neuronen basiert die dopamin-substituierende Therapie der Parkinson-Erkrankung.

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS), die durch eine gestörte Aufmerksamkeit, Hyperaktivität und erhöhte Impulsivität charakterisiert ist, gehört zu den häufigsten Verhaltensstörungen des Kindes- und Jugendalters. Ungefähr 5,3 % der Kinder weltweit sind von dieser Erkrankung betroffen (Polanczyk et al., 2007). Man nimmt an, dass auch der ADHS eine Dysfunktion des dopaminergen Systems zugrunde liegt (Arnsten, 2006; Biedermann und Faraone, 2005; Del Campo et al., 2011; Swanson et al., 2007; Sharma und Couture, 2014). In der symptomatischen Therapie der ADHS gilt Methylphenidat (MPH) als das Mittel der Wahl.

Methylphenidat ist ein zentralwirksames Psychostimulans, das reversibel den Dopamin-Transporter (DAT) hemmt. Seine Wirkung konnte in verschiedenen

randomisierten, kontrollierten Kurzzeitstudien belegt werden (Graham et al., 2011; Rappley, 2005; Schachter et al., 2001). Obwohl Methylphenidat schon seit über 50 Jahren verwendet wird, liegen bisher nur wenige Studien über die Langzeiteffekte dieses Medikaments vor (Döpfner et al., 2000; Schulte-Markwort und Warnke, 2004).

Allerdings führte eine Studie von Moll et al. (2001), die die Reduktion der DAT-Dichte in Rattenhirnen nach Methylphenidatgabe beschreibt, zu erheblicher Verunsicherung bei behandelnden Ärzten und Eltern. Basierend auf diesen Daten wurde die Hypothese formuliert, dass eine Behandlung mit Methylphenidat zu einer Beeinträchtigung der Ausreifung des dopaminergen Systems führt und damit ein möglicher Risikofaktor für die Entwicklung eines Parkinson-Syndroms sein könnte (Hüther und Bonney, 2002).

Die Tatsache, dass sowohl die Parkinson-Erkrankung als auch die ADHS mit Veränderungen im dopaminergen System einhergehen sowie die von Hüther formulierte Hypothese führten zur Entwicklung dieser Studie.

Ziel dieser Pilotstudie war zum einen zu untersuchen, ob bei Patienten mit Parkinson in der Kindheit ADHS-ähnliche Symptome auftraten und zum anderen zu ermitteln, ob Parkinson-Patienten in ihrer Kindheit Psychostimulanzien eingenommen haben. Zu diesem Zweck wurden Parkinson-Patienten und gesunde Probanden gebeten sowohl die deutsche Kurzform der Wender Utah Rating Scale (WURS-k; Retz-Junginger et al., 2002) als auch einen von unserer Forschungsgruppe erstellten Fragebogen, den "Fragebogen zu Kindheit und Entwicklung U40" (U40) zu bearbeiten. Beide Fragebögen stellen Selbstbeurteilungsverfahren dar, mit denen Symptome einer ADHS retrospektiv erfragt werden. Daneben werden im U40 andere psychische Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters abgefragt. Die Fragebögen basieren auf den Kriterien der DSM-IV und ICD-10. Zusätzlich beinhaltet der U40 offene gestellte Fragen, die Informationen über neurologische Erkrankungen in der Familie, Drogenkonsum, Dauermedikation und längere Krankenhausaufenthalte in der Kindheit, den Beginn der Parkinson-Krankheit und schließlich über die Einnahme von Methylphenidat in der Kindheit liefern.

1.2 Parkinson-Syndrome

Die Parkinson-Syndrome verdanken ihren Namen dem englischen Mediziner James Parkinson (1755 – 1824), der in seiner Arbeit „An Essay on the Shaking Palsy“ (1817) erstmals von einem Krankheitsbild bestehend aus Tremor, vorn-übergebeugtem – später kleinschrittigem – Gang, generalisierter Verlangsamung und Fallneigung berichtete (Gerlach et al., 2003).

1.2.1 Definition

Die Definition der Parkinson-Syndrome unterlag im Laufe der Zeit einem Wandel. Die im 19. Jahrhundert gebräuchliche, allein auf den klinischen Symptomen Tremor, Rigor und Bewegungsarmut basierende Definition war durch die Weiterentwicklungen in klinischer Beobachtung, Pathologie sowie Molekularbiologie nicht mehr ausreichend.

Donald Calne definierte 2005 die Erkrankung unter Berücksichtigung des wissenschaftlichen Fortschritts wie folgt:

„Parkinson’s Disease is characterized by the classical features of tremor, rigidity and bradykinesia, with impaired balance. The onset is slow and the deficits are usually asymmetric. There is inexorable progression and a sustained response to dopaminomimetics (provided they are tolerated in normal doses). Lewy bodies are usually found in the substantia nigra zona compacta. Neuronal loss predominates in the substantia nigra zona compacta, particularly the ventrolateral tier; this leads to decreased dopamine in the striatum with a rostrocaudal gradient (maximum loss caudally). In addition to the above inclusion criteria, a statement of etiology, where possible, adds precision.

Exclusion criteria are prominent manifestations of autonomic failure, cerebellar impairment, gaze palsies, and pyramidal signs pathological examination reveals no obvious loss of striatal or pallidal nerve cells.”

1.2.2 Klassifikation und Subtypen

Heutzutage wird die Parkinson-Krankheit im engeren Sinne meist nicht mehr als Morbus Parkinson, sondern eher als idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS) oder primäre Parkinson-Krankheit bezeichnet. Der Grund für diese Nomenklatur ist die Tatsache, dass es Parkinson-Syndrome gibt, deren Genese bekannt ist und die man als sekundäre oder symptomatische Parkinson-Erkrankungen bezeichnet, wohingegen die Ursache des IPS weiterhin ungeklärt ist. Aus historischen Gründen werden die genetisch determinierten Parkinson-Syndrome heute noch zu den primären und nicht zu den sekundären Formen gezählt (Gerlach et al., 2003).

Eine weitere Klasse stellen die idiopathischen Parkinson-Plus-Syndrome dar. Dabei handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, bei denen neurodegenerative Prozesse im ZNS unter anderem zur Ausprägung der Parkinson-Symptomatik führen.

Tabelle 1.2.2-1: Klassifikation der Parkinson-Syndrome (aus Gerlach, 2003)

1. Idiopathische Parkinson-Syndrome
<ul style="list-style-type: none">• weitaus die häufigste Form der Erkrankung, primär, inklusive genetisch determinierter Formen
2. Idiopathische Parkinson-Plus-Syndrome
<ul style="list-style-type: none">• Multisystem-Atrophie• progressive supranukleäre Blick-Lähmung (Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom)• kortikobasale Degeneration• Lewy-Körperchen-Demenz
3. Sekundäre (symptomatische) Parkinson-Syndrome (Pseudoparkinsonismus)
<ul style="list-style-type: none">• medikamentös bedingtes Parkinson-Syndrom, z. B. Neuroleptika, Flunarizin, α-Methyl-DOPA, Lovastatin u. a.• traumatisches Parkinson-Syndrom, selten, z. B. bei Boxern• postenzephalitisches Parkinson-Syndrom• Enzephalitis lethargica, heute sehr selten• Parkinson-Syndrom bei Raumforderung, selten, z. B. bei Lymphom beschrieben• toxisches Parkinson-Syndrom, Blei, Mangan, Kohlenmonoxid, MPTP, TaClo• arteriosklerotisches Parkinson-Syndrom, umstritten

Anhand der Ausprägung der Kardinalsymptome lässt sich die Parkinson-Krankheit in verschiedene Subtypen unterteilen. Von einem Parkinson-Syndrom vom Äquivalenz-Typ spricht man, wenn alle Kardinalsymptome ähnlich stark ausgeprägt sind. Beim Rigor-Akinese-Typ prägen Akinese und Rigor das klinische Bild. Entsprechend ist bei der Parkinson-Krankheit vom Tremor-Dominanz-Typ der Tremor das dominierende Symptom (Gerlach et al., 2003; Müller, 2004).

Im ICD-10 (WHO; Dilling und Freyberger, 2010) zählen die Parkinson-Syndrome zu den extrapyramidalen Krankheiten und Bewegungsstörungen. Dabei wird unterschieden:

- Primäres Parkinson-Syndrom (G20)
Hemiparkinson, Paralysis agitans, Parkinsonismus oder Parkinson-Krankheit:
 - idiopathisch
 - primär
 - ohne nähere Angaben
- Sekundäres Parkinson-Syndrom
Sekundärer Parkinsonismus
 - Malignes Neuroleptika-Syndrom (G21.0)
 - Sonstiges arzneimittelinduziertes Parkinson-Syndrom (G21.1)
 - Parkinson-Syndrom durch sonstige exogene Agenzien (G21.2)
 - Postenzephalitisches Parkinson-Syndrom (G21.3)
 - Sonstiges sekundäres Parkinson-Syndrom (G21.8)
 - Sekundäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet (G21.9)
- Parkinson-Syndrom bei anderenorts klassifizierten Krankheiten (G22*)

1.3 Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

1.3.1 Definition

Gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie (DGKJP, 2007) wird folgende Definition für hyperkinetische Störungen empfohlen:

Hyperkinetische Störungen (HKS) sind durch ein durchgehendes Muster von Unaufmerksamkeit, Überaktivität und Impulsivität gekennzeichnet, das in einem für den Entwicklungsstand des Betroffenen abnormen Ausmaß situationsübergreifend auftritt. Die Störung beginnt vor dem Alter von sechs Jahren und sollte in mindestens zwei Lebensbereichen/ Situationen (z.B. in der Schule, in der Familie, in der Untersuchungssituation) über mehr als sechs Monate auftreten.

Die Leitsymptome dieser Erkrankung sind Unaufmerksamkeit (kurze Aufmerksamkeitsspanne, erhöhte Ablenkbarkeit), Überaktivität (Hyperaktivität, motorische Unruhe) und Impulsivität (Warnke und Satzger-Harsch, 2004). Nach ICD-10 (klinische Kriterien) müssen sowohl Unaufmerksamkeit als auch Überaktivität vorliegen. Die Forschungskriterien verlangen das Vorliegen von Unaufmerksamkeit, Überaktivität und Impulsivität (DGKJP, 2007).

1.3.2 Klassifikation

Zur Klassifikation hyperkinetischer Störungen bzw. einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung werden zwei Systeme verwendet. Zum einen das Klassifikationsschema nach ICD-10 der World Health Organisation (WHO; Dilling und Freyberger, 2010), zum anderen das Klassifikationsschema nach DSM-IV der American Psychiatric Association (APA, 2003).

Die APA teilt das Krankheitsbild gemäß der DSM-IV wie folgt ein:

Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)	(314.xx)
· ADHS, Mischtypus	(314.01)
· ADHS, vorwiegend unaufmerksamer Typus	(314.02)
· ADHS, vorwiegend hyperaktiver-impulsiver Typus	(314.01)

Zur Diagnosestellung des Mischtypus müssen alle drei Kernsymptome vorhanden sein. Bei Jugendlichen und Erwachsenen, die nicht mehr alle geforderten Symptome aufweisen, kann die Diagnose nach DSM-IV durch den Zusatz "in partieller Remission" spezifiziert werden.

Die WHO unterteilt die hyperkinetischen Störungen anhand der Kriterien der ICD-10 (Dilling und Freyberger, 2010) in folgende Untergruppen:

Hyperkinetische Störungen	(F90)
· Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung	(F90.0)
· Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens	(F90.1)
· Sonstige hyperkinetische Störungen	(F90.8)
· Nicht näher bezeichnete hyperkinetische Störungen	(F90.9)
· Aufmerksamkeitsstörung ohne Hyperaktivität	(F98.8)

Die beiden Diagnosesysteme unterscheiden sich nur unwesentlich in der Definition der einzelnen Kriterien, wohl aber in der Kombination und der Anzahl der Kriterien, die vorliegen müssen um die Diagnose einer hyperkinetischen Störung zu stellen (Döpfner et al.; 2000).

Abbildung 1.3.2-1 stellt die Kriterien für die Diagnose einer hyperkinetischen Störung nach ICD-10 und einer Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung nach DSM-IV schematisch dar. Eine Auflistung der Symptomkriterien findet sich in Figur 1 des Anhangs.

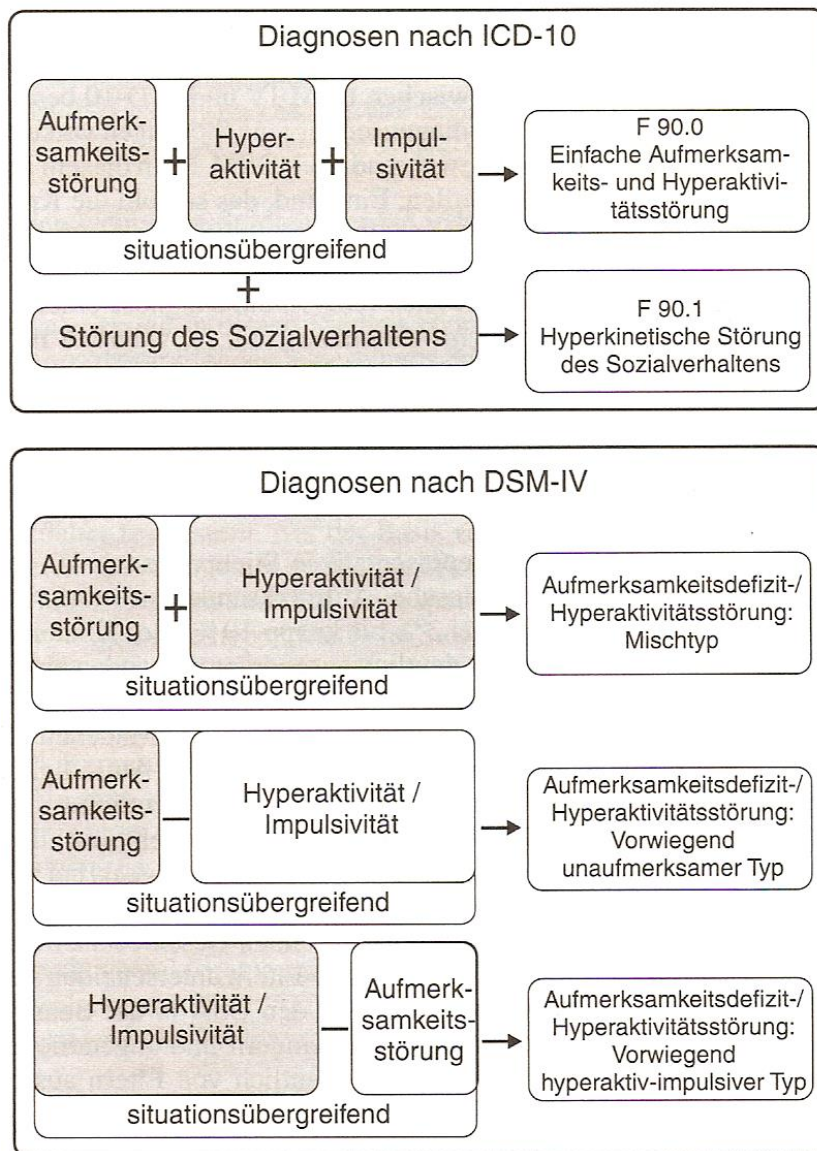


Abbildung 1.3.2-1: Kriterien für die Diagnose einer hyperkinetischen Störung nach ICD-10 und einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung nach DSM-IV (aus Döpfner et al., 2000)

1.4 Methylphenidat

Methylphenidat gehört in der pharmakologischen Gruppe der Psycho- stimulanzen zu den Amphetaminen (Strukturformel siehe Abbildung 1.4-1).

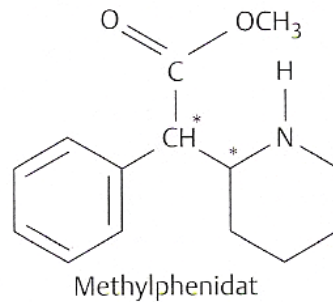


Abbildung 1.4-1: Strukturformel von Methylphenidat
(aus Schulte-Markwort und Warnke, 2004)

Es wurde 1944 von dem Chemiker Leandro Panizzon entwickelt und 1954 unter dem Namen Ritalin® - benannt nach Panizzons Frau Marguerite - für die Schweiz und Deutschland zugelassen. Methylphenidat wurde zunächst als Appetitzügler, Antidepressivum und Psychotonikum eingesetzt. Seit nun schon mehr als 50 Jahren findet Methylphenidat erfolgreich Anwendung in der Therapie der ADHS und gilt als Goldstandard der medikamentösen Säule des multimodalen Therapiekonzepts (Banaschewski et al., 2008; DGKJP, 2007; Schulte-Markwort und Warnke, 2004; Taylor et al., 2004). Im April 2011 wurden methylphenidathaltige Medikamente auch für die Behandlung einer ADHS im Erwachsenenalter zugelassen (BfArM, 2011).

Aufgrund der jahrzehntelangen Erfahrung gilt Methylphenidat als eines der am besten untersuchten Medikamente in der Kinder- und Jugendpsychiatrie (Schulte-Markwort und Warnke, 2004). Dabei ist gut belegt, dass das Medikament als hochwirksam und sicher einzuschätzen ist (Cantwell, 1996; Graham et al., 2011; Rappley, 2005).

2. Stand der Forschung

2.1 Parkinson-Syndrome

2.1.1 Epidemiologie

Das idiopathische Parkinson-Syndrom ist nach der Alzheimer-Erkrankung die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung. Die Angaben zu den Inzidenzraten in der Literatur schwanken - vor allem aufgrund der zugrunde liegenden Diagnosekriterien in den unterschiedlichen Studien - erheblich. So liegen die Inzidenzraten für die Altersgruppe der unter vierzigjährigen Patienten zwischen 0 - 2,5/100.000/Jahr, für die Altersgruppe der über Achtzigjährigen zwischen 17 - 615/100.000/Jahr (Peiffer et al., 2002; Wirdefeldt et al., 2011).

Das Geschlechterverhältnis ist nahezu ausgeglichen. Männer zeigen im Vergleich zu Frauen eine leicht erhöhte Inzidenzrate (ca.1,2 : 1) (Wallesch, 2005).

In den meisten Studien wird die Prävalenz des IPS mit 100-300/100.000 angegeben. Betroffen sind etwa 0,5 - 1 % der über Fünfundsechzigjährigen und 1 - 3 % der über Achtzigjährigen. Dabei unterliegt die Erkrankungshäufigkeit regionalen Schwankungen: Afrika, Asien und Südamerika weisen im Vergleich zu Nordamerika und Europa niedrigere Prävalenzen auf (De Lau und Breteler, 2006; Peiffer et al., 2002; Wirdefeldt et al., 2011).

2.1.2 Neuroanatomie, Neurochemie und Neuropathologie

Neuroanatomie - Struktur und Funktion der Basalganglien

Zu den Basalganglien (Synonym: Stammganglien) zählen im engeren Sinn das Striatum, bestehend aus Nucleus caudatus und Putamen, sowie das Pallidum mit Globus pallidus pars lateralis (GPI) und Globus pallidus pars medialis (GPm).

Zusammen mit dem Nucleus subthalamicus (STN) und der Substantia nigra (SN), die in pars compacta (SNc) und pars reticulata (SNr) unterteilt wird, bilden diese Kerngebiete eine funktionelle Einheit: als zentrale Schaltstellen des extrapyramidal-motorischen Systems sind sie maßgeblich an der Bildung des Muskeltonus, der Koordination unterschiedlicher Muskeln sowie an der unwillkürlichen Kontrolle der Körperhaltung und der Mitbewegung der Gliedmaßen bei Körperbewegungen beteiligt (Fuchs, 2002; Gerlach et al., 2003; Trepel, 1999).

Um diese Funktionen leisten zu können, sind die einzelnen Kernareale untereinander, aber auch mit der Großhirnrinde sowie mit dem Thalamus durch aufsteigende und absteigende Bahnen verbunden.

Abbildung 2.1.2-1 zeigt eine stark vereinfachte Darstellung der anatomischen und neurochemischen Grundstruktur eines neuronalen Regelkreises, der motorischen Schleife zwischen Basalganglien, Thalamus und Kortex.

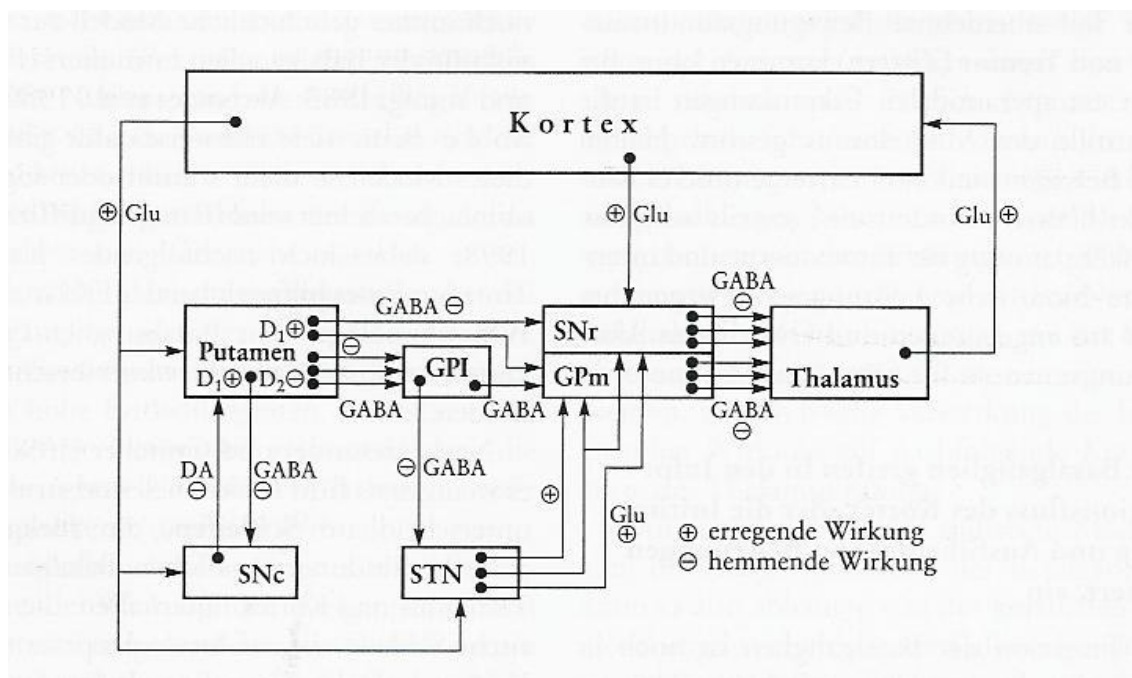


Abbildung 2.1.2-1: Vereinfachte Darstellung der Neuroanatomie, Neurochemie und Funktion eines neuronalen Regelkreises: die sog. motorische Schleife. DA (Dopamin); GABA (γ -Aminobuttersäure); Glu (Glutamat); GPI (Globus pallidus pars lateralis); GPe (Globus pallidus pars externa); SNc (Substantia nigra pars compacta); SNr (Substantia nigra pars reticulata); STN (Nucleus subthalamicus) (aus Gerlach et al., 2003)

Im folgenden Abschnitt wird erläutert, wie es durch den Untergang dopaminergener Neuronen zu einem Ungleichgewicht der Neurotransmitter in diesem komplexen System und damit zur Ausprägung der parkinsontypischen Symptomatik kommt.

Neurochemie und Neuropathologie

Als morphologische Kriterien der Parkinson-Erkrankung gelten der Rückgang der Pigmentierung des Mittelhirns, im Speziellen der SN und des Locus coeruleus (LC) sowie das Auftreten sogenannter Lewy-Körperchen.

Bei Lewy-Körperchen handelt es sich um intrazytoplasmatische, eosinophile Einschlüsse in melaninhaltigen Nervenzellen, die man nahezu ausschließlich in der SN von Patienten mit IPS findet (Gerlach et al., 2003)

Die Depigmentierung des Mittelhirns resultiert aus dem Untergang dopaminergener, neuromelaninhaltiger Neuronen vor allem in der SNc.

Aus dem Verlust dopaminergener Nervenzellen resultiert die Degeneration nigrostriataler Nervenbahnen, was eine starke Erniedrigung der Dopamin-Konzentration und damit einen relativen Überschuss an Glutamat im Striatum nach sich zieht. Der striatale Dopamin-Mangel tritt bei allen Formen des Parkinson-Syndroms auf und wird als Ursache für die Akinese und Bradykinese bei Parkinson-Patienten angesehen (Fuchs, 2002; Gerlach et al., 2003). Laut Bernheimer et al. (1973) korreliert das Ausmaß des Dopamin-Defizites im Nucleus caudatus mit dem Akinesegrad. Ebenfalls konnte von den Autoren gezeigt werden, dass es erst zur Ausprägung der charakteristischen Parkinson-Symptomatik kommt, wenn 50 - 70 % der dopaminergen Neuronen in der SN zerstört sind.

Auch das dopaminerge mesolimbische-mesokortikale System, das von der ventral-tegmentalen Zone des Hirnstammes zum Corpus amygdaloideum, Nucleus accumbens und Tuberculum olfactorium bzw. zum Gyrus cinguli und frontalen Kortex führt, ist von den Neuronenverlusten – wenn auch in geringerem Ausmaß – betroffen.

Störungen der Neurotransmission in diesem System werden als Ursache für das Auftreten der kognitiven Symptome bei Parkinson-Patienten angesehen.

Es wäre unzureichend, die Parkinson-Krankheit als reine Dopamin-Mangel-Krankheit zu bezeichnen. So kommt es auch in anderen Transmittersystemen wie dem noradrenergen (Locus coeruleus, Medulla oblongata, Pons), dem cholinergen (Nucleus basalis Meynert, Nucleus tegmenti pedunculopontinus, Nucleus Edinger Westfahl) sowie dem serotoninerger System (Hirnstamm) zu Neuronenverlusten in unterschiedlichen Ausmaßen (Gerlach et al., 2003; Thümler, 1989, Wirdefeldt et al., 2011). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Neuronenuntergang, der vor allem die dopaminergen Neurone der SNc betrifft, zu einer Dysfunktion der Basalganglien führt.

Abbildung 2.1.2-2 gibt einen Überblick über pathologische Veränderungen im Schaltkreis der motorischen Schleife beim IPS.

Das striatale Dopamin-Defizit führt zu einer verminderten dopaminergen Hemmung GABAerger Neurone des Putamens, wodurch der hemmende Einfluss auf GABAerge Neurone des Globus pallidus pars lateralis verstärkt wird. Daraus resultiert eine Abschwächung der hemmenden Wirkung auf erregende, glutamaterge Neurone des Nucleus subthalamicus und damit eine erhöhte Stimulation hemmender Neurone der Substantia nigra pars reticularis und des Globus pallidus pars medialis. Insgesamt kommt es dadurch zu einer verstärkten Hemmung nachgeschalteter thalamischer Kerne und zu einer Blockade kortikaler, motorischer Strukturen (Gerlach et al., 2003).

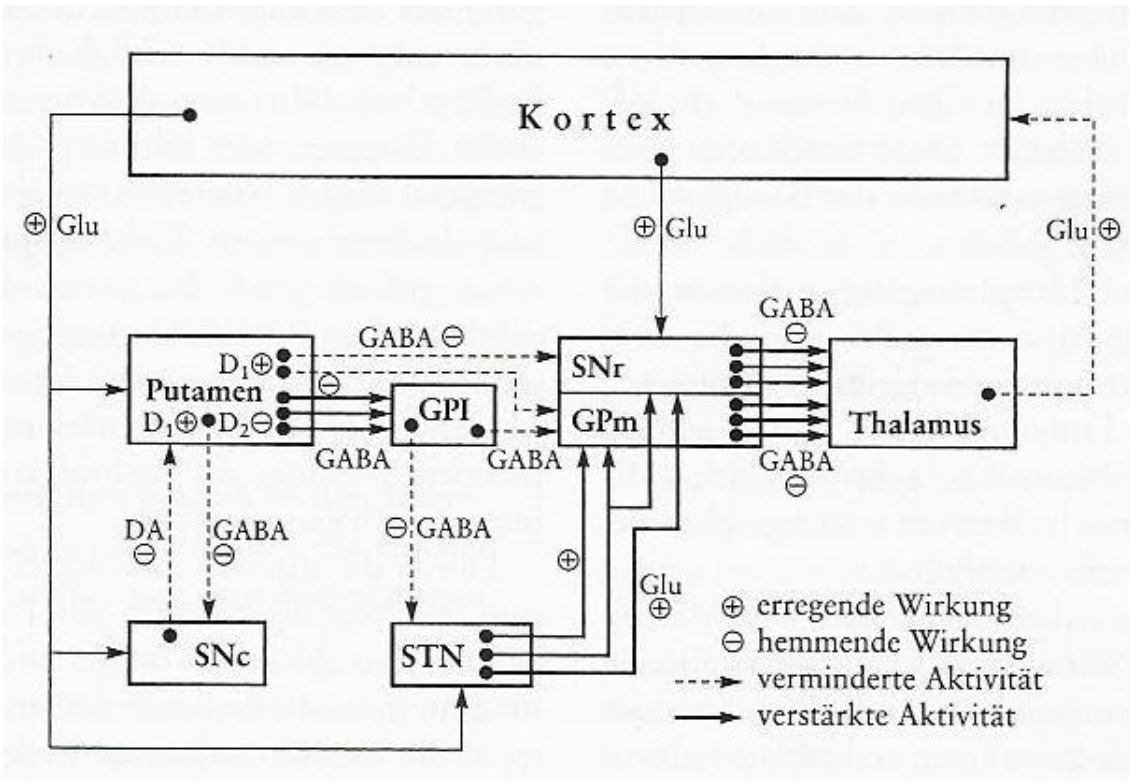


Abbildung 2.1.2-2: Vereinfachte Darstellung der Neuroanatomie, Neurochemie und Pathofunktion der motorischen Schleife bei der Parkinson-Krankheit. Glu (Glutamat); GPI (Globus pallidus pars lateralis); GPm (Globus pallidus pars medialis); SNc (Substantia nigra pars compacta); SNr (Substantia nigra pars reticulata); STN (Nucleus subthalamicus). (aus Gerlach et al., 2003)

2.1.3 Ätiologie und Hypothesen zur Ursache der Neuronendegeneration

Obwohl die Neuropathologie des IPS relativ gut bekannt ist, ist die Ätiologie dieser Erkrankung bis heute nicht geklärt. Man nimmt gegenwärtig an, dass der Entstehung des IPS eine multifaktorielle Genese zugrunde liegt.

Neben einem hohen Lebensalter, das den wichtigsten Risikofaktor für ein IPS darzustellen scheint, sollen laut epidemiologischen Studien auch die Exposition mit Pestiziden, Schwermetallen, organischen Lösungsmitteln, Kohlenmonoxid und Schwefelkohlenstoffen sowie das Leben auf dem Land (möglicherweise durch ein erhöhte Pestizidexposition) die Entstehung eines IPS fördern (Schapira und Jenner, 2011; Wirdefeldt et al., 2011).

Die protektive Wirkung, die man dem Konsum von Kaffee oder Nikotin zuschreibt, konnte bisher nicht eindeutig belegt werden (Wirdefeldt et al., 2011). Welche molekularen Mechanismen zu der für das IPS typischen Degeneration dopaminerger Neuronen führen, ist bis heute nicht vollständig geklärt. Diskutiert

werden verschiedene Hypothesen zu oxidativem Stress, Mitochondrien-dysfunktionen, Glutamatrezeptor-vermittelter Exzitotoxizität, Störung der Calciumhomöostase sowie zur Apoptose (Gerlach et al., 2003; Gallagher und Schapira, 2009).

2.2 Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung

2.2.1 Epidemiologie

Hyperkinetische Störungen zählen zu den häufigsten Verhaltensstörungen des Kindesalters, wobei in etwa 5,3 % aller Kinder weltweit betroffen sind (Polanczyk et al., 2007).

Dabei unterliegen die Häufigkeitsangaben – abhängig von den angewandten Diagnosekriterien – erheblichen Schwankungen. So liegt die Prävalenz für HKS (ICD-10) bei ungefähr 1 - 3 %, für ADHS (DSM-IV) bei etwa 4 - 8 % der Schulkinder, wobei Jungen deutlich häufiger betroffen sind als Mädchen (Remschmidt, 2005). Abhängig von der Stichprobenauswahl liegt das Verhältnis von Jungen zu Mädchen bei 3 : 1 in Feldstichproben und bei bis zu 9 : 1 in klinischen Kohorten (Gaub und Carlson, 1997; Staller und Faraone, 2006).

Bei ungefähr 65 % der Betroffenen persistieren Symptome der Erkrankung und der damit verbundenen funktionellen Einschränkungen über das Jugendalter hinaus.

Derzeit wird die Prävalenz für ein ADHS im Erwachsenenalter bei 1 - 3 % angesetzt (Faraone et al., 2006; Sobanski und Alm, 2004; Taylor et al., 2011).

2.2.2 Pathophysiologie

Bradley (1937) entdeckte zufällig die gute Wirksamkeit von Psychostimulanzien in der Therapie hyperkinetischer Patienten. Dies führte zu der Vermutung, dass eine Unterfunktion verschiedener monoaminerger Neurotransmitter-Systeme die Symptome der ADHS verursacht.

Neuropsychologische und bildgebende Studien zeigen, dass bei ADHS-Kranken Veränderungen in bestimmten Hirnregionen auftreten. Dazu gehören insbesondere Anteile des frontalen Kortex, der Basalganglien sowie des Cerebellums (Biedermann und Faraone, 2005; Curatolo et al., 2009; Hynd et al., 1991,1993; Renner et al., 2008). Die Verschaltung dieser Strukturen erfolgt über verschiedene Regelkreise, insbesondere die fronto-striatalen und fronto-cerebellären Bahnen, deren Funktion entscheidend von den beteiligten Neurotransmittern (Dopamin, Noradrenalin und Serotonin) abhängt.

Basierend auf den Ergebnissen neuropsychologischer, bildgebender und tierexperimenteller Studien sowie auf der Wirkungsweise der Stimulanzientherapie der ADHS geht man davon aus, dass eine Dysregulation dieser Transmittersysteme den Symptomen einer ADHS zugrunde liegt. Dabei steht die Dysfunktion des dopaminergen Systems im Vordergrund (Arnsten, 2006; Biedermann und Faraone, 2005; Del Campo et al., 2011; Swanson et al., 2007).

2.2.3 Ätiologie

Die Ätiologie der ADHS ist bis heute nicht vollständig geklärt. Man geht von einer multifaktoriellen Genese der Erkrankung aus, wobei eine Interaktion psychosozialer und biologischer Faktoren angenommen wird. Untersuchungsergebnisse der letzten Jahre weisen darauf hin, dass den biologischen Faktoren eine deutlich größere Bedeutung zukommt, als den psychosozialen Faktoren (Döpfner et al., 2000).

Die Dysfunktion im kortiko-striatalen Netzwerk (siehe Kapitel 2.2.2) ist wahrscheinlich genetisch bedingt. Aber auch Komplikationen in der Schwangerschaft, Exposition gegenüber toxischen Substanzen, neurologische Erkrankungen oder allergische Reaktionen können mögliche Ursachen

beziehungsweise Verstärker für diese Dysfunktion sein (Cantwell, 1996; Döpfner et al., 2000).

Genetische Faktoren

Zwillings-, Familien- sowie molekulargenetische Studien konnten insgesamt eine ausgeprägte Heritabilität (70 - 80 %) der ADHS zeigen (Faraone et al., 2006; Franke et al., 2010; Renner et al., 2008).

In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl von Studien über verschiedene Kandidatengene der ADHS veröffentlicht. Dabei lag der Fokus auf Genen, die am dopaminergen Neurotransmittersystem (z.B. DRD4, DRD5, DAT1/SLC6A3) beteiligt sind. Aber auch Gene, die mit dem noradrenergen (z.B. NET1/SLC6A2) und dem serotoninergen (z.B. 5-HTT/SLC6A4) System in Verbindung stehen wurden untersucht (Banaschewski et al, 2010).

Wahrscheinlich sind an der Entstehung hyperkinetischer Störungen viele Polymorphismen in verschiedenen Genen beteiligt, die jeweils nur einen kleinen Beitrag zur Symptomausprägung der ADHS leisten (Dopheide und Pliszka, 2009; Franke et al., 2010; Renner et al., 2008).

Umweltfaktoren

Neben genetischen Faktoren wird einer Reihe von Umweltfaktoren eine Rolle bei der Entstehung einer ADHS zugeschrieben. Verschiedene Gruppen fanden Hinweise darauf, dass eine Exposition mit Blei, Quecksilber, Mangan und polychlorierten Biphenylen in der Schwangerschaft zu ADHS-ähnlichen Symptomen bei den Nachkommen führen könnte (Banerjee et al., 2007; Collipp et al., 1983; Needleman und Gatsonis, 1990). Auch mütterlicher Nikotin- und Alkoholabusus während der Schwangerschaft sowie Geburts- und Schwangerschaftskomplikationen, die mit einer Sauerstoffminderversorgung des Feten einhergehen, könnten eine Rolle bei der Entwicklung einer ADHS spielen (Banerjee et al., 2007; Dopheide und Pliszka, 2009; Thapar et al., 2003).

Dagegen ließ sich die Theorie, dass verschiedene Nahrungsmittelzusätze - wie Farbstoffe, Geschmacksverstärker oder Konservierungsstoffe – das Risiko einer ADHS erhöhen, bisher nicht bestätigen (Banerjee et al., 2007; Steinhausen, 2006).

2.3 Methylphenidat

2.3.1 Pharmakologie

Methylphenidat wirkt als Hemmstoff der synaptischen Monoamin-Transporter-Familie. Die Hemmung dieser Transporter führt zu einem verminderten Abbau und damit zu einer verlängerten Wirkung verschiedener Neurotransmitter wie Dopamin, Noradrenalin und Serotonin (Lesch et al., 1996).

Methylphenidat hat auf gesunde Individuen sowohl zentrale als auch periphere Wirkungen. Zu den zentralen Wirkungen zählen gesteigerte geistige Leistungsfähigkeit, vermindertes Erschöpfungsgefühl, euphorische bis psychotische Zustände sowie Appetithemmung. Die peripheren Wirkungen umfassen sympathomimetische Effekte wie Vasokonstriktion, Herzrhythmusstörungen und Tremor (Karow und Lang-Roth, 2003).

2.3.2 Methylphenidat in der Behandlung der ADHS

An der ADHS erkrankte Kinder und Jugendliche zeigen unter der Therapie mit Methylphenidat eine paradoxe Reaktion. Hier wirkt das Medikament nicht antriebssteigernd, sondern sozusagen normalisierend. Die motorische Unruhe wird reduziert, die Impulsivität vermindert und die Aufmerksamkeit verbessert. Darüber hinaus steigert Methylphenidat den Wachheitsgrad und kann – bei Kindern mit Störungen des Sozialverhaltens – auch das Sozialverhalten verbessern (Warnke und Walitza, 2004).

Die therapeutische Methylphenidatdosis wird mit 0,3-1mg/kg/d angegeben, wobei die hohe interindividuelle Response-Variabilität auf unterschiedliche

Dosierungen eine individuelle Dosistitration bei jedem Patienten notwendig macht (Herpertz-Dahlmann et al., 2007; Warnke und Walitza, 2004)

Die weiteren Bestandteile der Therapie – die immer die Grundlage der Behandlung darstellen – umfassen Psychoedukation, Elterntraining, Interventionen in der Familie, im Kindergarten bzw. in der Schule sowie die kognitive Verhaltenstherapie des Patienten (Döpfner et al., 2000; Pelz et al., 2008).

Viele Studien konnten zeigen, dass sowohl die Therapie mit Methylphenidat als auch eine Verhaltenstherapie zu einer Reduktion der ADHS-Symptome führen (Abikoff et al., 2004; MTA Cooperative Group, 1999; Tutty et al., 2003). Dabei weisen die alleinige Therapie mit Methylphenidat sowie die Kombination aus Methylphenidat- und Verhaltenstherapie bezüglich der Verbesserung der ADHS-Symptomatik eine größere Effektstärke auf, als eine isolierte Verhaltenstherapie (Van der Oord et al., 2007).

In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie (DGKJP, 2007) sowie in den Leitlinien des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE Clinical Guideline, 2013) wird das Gesamtkonzept der ADHS-Therapie beschrieben.

2.3.3 Nebenwirkungen und Langzeiteffekte der Stimulanzientherapie

Methylphenidat zeichnet sich insgesamt durch eine gute Verträglichkeit aus. Kein anderes Medikament, das in der Kinder- und Jugendpsychiatrie zur Behandlung psychischer Störungen eingesetzt wird, ist bezüglich seiner Nebenwirkungen so gut untersucht. Vor allem zu den akuten Nebenwirkungen liegt eine Fülle von Daten vor. Die Datenlage zu den Langzeiteffekten ist dagegen deutlich dünner und weist zudem häufig methodische Schwächen auf (Schulte-Markwort und Warnke, 2004; Döpfner et al., 2000).

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen und Übelkeit, Appetitstörungen, Herzfrequenz- sowie Blutdruckanstieg (Dopheide und Pliszka, 2009; Graham et al., 2011; Warnke und

Walitza, 2004). Die Behauptung, dass Methylphenidat das Risiko für Schlaganfall, Herzinfarkt und schwerwiegende kardiale Arrhythmien im Kindes- und Jugendalter erhöht, lässt sich durch Studien nicht belegen (Fegert et al., 2006; Nissen, 2006). Sehr selten treten Schwindel, sozialer Rückzug und Dysphorie auf, wobei das Auftreten von Dysphorie als Zeichen einer Überdosierung anzusehen ist, wenn eine primäre depressive Erkrankung ausgeschlossen ist.

Zu Therapiebeginn können Tics auftreten oder eine vorbestehende Tic-Störung kann verstärkt werden (Kurlan, 2002). Aber auch eine Besserung vorbestehender Tic-Störungen wurde beschrieben (Castellanos et al., 1997, Spencer et al., 1999).

Eine sachgemäß durchgeführte Therapie mit Methylphenidat führt bei Kindern nicht zu Drogenmissbrauch oder Abhängigkeit. Eher das Gegenteil scheint der Fall zu sein. Verschiedene epidemiologische Studien zeigen, dass eine Methylphenidattherapie in der Kindheit die Gefahr für Substanzmittelabusus bzw. für eine Suchtentwicklung vermindert (Dopheide und Pliszka, 2009; Gerlach 2003a; Graham et al., 2011; Wilens et al., 2003).

Aus der Fülle von Studien zu Gewichtsreduktion und Wachstumsverzögerung unter der Therapie mit Psychostimulanzien lässt sich ableiten, dass bei einigen Kindern eine geringe, teilweise vorübergehende Wachstumsverzögerung zu erwarten ist. Gewichtsverluste als Folge der Appetitminderung treten vor allem zu Beginn der Therapie auf und sind meist gering (< 1 kg) und dosisabhängig (Dopheide und Pliszka, 2009; Graham et al., 2011; Huss, 2004; Pelz et al., 2008).

Parkinson als Folge der Methylphenidat-Therapie?

Einige Thesen, die der Neurobiologe Professor Gerald Hüther in den vergangenen Jahren aufstellte, führten zu einer erheblichen Verunsicherung sowohl bei Eltern betroffener Kinder, als auch bei Ärzten und Therapeuten. Basierend auf dem von Moll et al. 2001 veröffentlichten Artikel „Early Methylphenidate Administration to Young Rats Causes a Persistent Reduction in the Density of Striatal Dopamine Transporters“ stellte er die Vermutung auf, dass

die Behandlung mit Stimulanzien die Entwicklung eines Parkinson-Syndroms begünstige (Hüther und Bonney, 2002).

Bisher gibt es keine Daten, die belegen, dass das Parkinson-Syndrom bei Erwachsenen, die in der Kindheit mit Methylphenidat behandelt wurden, vermehrt auftritt (Hüther und Bonney, 2002; Huss, 2004; Moll et al. 2001; zentrales adhs-netz, 2012).

2.4 Fragestellung und Hypothesen

In jüngerer Zeit stehen immer wieder Methylphenidat und seine Langzeiteffekte im Fokus der wissenschaftlichen Diskussion. Obwohl Methylphenidat seit über 50 Jahren erfolgreich in der Therapie der ADHS angewandt wird, sind die mittel- und langfristigen Auswirkungen der Stimulanzientherapie nur sehr wenig erforscht.

Die von Hüther aufgestellte Hypothese, dass eine Stimulanzientherapie in der Kindheit die Entstehung eines Parkinson-Syndroms begünstige (siehe Kapitel 2.3.3) führte uns zu folgender Fragestellung:

Wurden Parkinson-Patienten in ihrer Kindheit/Jugend häufiger mit Methylphenidat behandelt als gesunde Individuen?

Ein weiterer Aspekt, der unser Interesse weckte, ist die Tatsache, dass sowohl die Parkinson-Erkrankung, als auch die ADHS mit dopaminergen Veränderungen im Striatum einhergehen.

Nach der pandemischen Enzephalitis lethargica berichtete Constantin von Economo (1917), dass viele der erwachsenen Betroffenen an einem postenzephalitischen Parkinson-Syndrom erkrankten, wohingegen betroffene Kinder und Jugendliche Symptome aufwiesen, die einer ADHS ähnlich waren.

Michael J. Fox, der an einer Parkinson-Krankheit mit frühem Krankheitsbeginn leidet, beschreibt in seiner Autobiographie „Lucky Man: A Memoir“ (2002), dass in seiner Kindheit ADHS-Symptome aufgetreten sind: *„Still tiny and decidedly hyper compared to the other kids in the family, I was considered something of an*

oddity. My parents would often share the latest twists and turns in the strange saga of their youngest son: a doctor's recommendation that I be administered growth hormone, a teacher's insistence that, as good as my grades were, my overwhelming appetite for stimulation needed to be tamped with a course of whatever the equivalent of Ritalin was in those days. (Dad nixed both suggestions)." Auch in dem Artikel „*When Did Ray Kennedy's Parkinson's Disease Begin?*“ erläutert A.J. Lees (1992), dass sich lange vor der Erstdiagnose des Parkinson-Syndroms bei Ray Kennedy Symptome zeigten, die denen eines ADHS ähnlich sind.

Mithilfe von MPTP (1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin), einem Neurotoxin das als Komplex-I-Inhibitor den selektiven Zelltod dopaminergener Neurone der Substantia nigra herbeiführt, ist es möglich eine Parkinson-Krankheit an nicht-menschlichen Primaten zu modellieren (Gerlach, 2003; Schapira, 2010). Roeltgen und Schneider beschreiben in ihrem Artikel „*Chronic-Low Dose MPTP in Nonhuman Primates: A Possible Model for Attention Deficit Disorder*“, dass eine niedrig dosierte MPTP-Applikation bei Affen ADHS-typische Verhaltensweisen auslöst (Roeltgen und Schneider, 1991). Ähnliche kognitive Defizite - vor allem die Erinnerung, die Aufmerksamkeit und die exekutive Kontrollfunktion betreffend - wurden bei Parkinson-Patienten mit frühem Krankheitsbeginn festgestellt (Muslimovic et al., 2005).

Aus diesen Beobachtungen ergab sich für unsere Studiengruppe folgende Fragestellung:

Litten Parkinson-Patienten in ihrer Kindheit/Jugend häufiger an einer ADHS?

beziehungsweise

Zeigten Parkinson-Patienten in ihrer Kindheit/Jugend Symptome, die der ADHS ähnlich sind?

Aus den aufgeführten Fragestellungen lassen sich folgende Hypothesen ableiten:

Hypothese 1:

Parkinson-Patienten unterscheiden sich in der Einnahme von Methylphenidat in der Kindheit/ Jugend signifikant von gesunden Probanden.

Hypothese 2:

Parkinson-Patienten leiden in ihrer Kindheit/Jugend häufiger an einer ADHS als gesunde Individuen.

Hypothese 3:

Parkinson-Patienten zeigen in ihrer Kindheit/Jugend häufiger als gesunde Individuen Symptome einer ADHS.

3. Probanden und Methodik

3.1 Studienkonzept

3.1.1 Studiendesign

Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, ob zum einen Parkinson-Patienten häufiger Methylphenidat zur Behandlung einer ADHS eingenommen haben als gesunde Probanden. Zum anderen sollte die Studie zeigen, ob Parkinson-Patienten häufiger Anzeichen für eine in der Kindheit bestandene ADHS aufweisen als die gesunde Kontrollgruppe.

Zu diesem Zweck wurden im Rahmen einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie im Zeitraum von März 2003 bis November 2005 insgesamt 207 Probanden (92 Parkinson-Patienten und 115 gesunde Probanden) mit Hilfe zweier Fragebögen (WURS-k, U 40) evaluiert.

3.1.2 Studiengruppe, Studienablauf und Datenerhebung

Bei der Stichprobenerhebung wurde spezielles Augenmerk auf jungerkrankte Parkinson-Patienten – mit einem Krankheitsbeginn vor dem 44. Lebensjahr – gelegt, da bei diesen Patienten die Wahrscheinlichkeit für eine Methylphenidateinnahme höher und das Erinnerungsvermögen an die Kindheit noch ausgeprägter war.

Die Parkinson-Patienten wurden zum einen bei Treffen von Selbsthilfegruppen (Deutsche Parkinson Vereinigung, Club U40; Parkinson-Selbsthilfe Schneckenhaus e.V.) zum anderen in den neurologischen Ambulanzen des Universitätsklinikums Würzburg und des Universitätsklinikums Bochum von Oberärzten (Dr. med. Susanne Walitza, Dr. med. Thomas Müller) rekrutiert.

23 Personen der gesunden Kontrollgruppe stammten aus dem näheren Umfeld der Parkinson-Patienten, wobei keine Blutsverwandtschaft bestand. Die übrigen 92 Probanden stammen aus dem Patientenstamm und Bekanntenkreis eines Allgemeinmediziners.

In der Studie kamen zwei Fragebögen zur Anwendung. Zum einen die deutsche Kurzform der Wender Utah Rating Scale (WURS-k), die ein bewährtes Instrument für die retrospektive Diagnose einer kindlichen ADHS darstellt (Ward et al., 1993; Retz-Junginger et al., 2002), zum anderen der von unserer Forschungsgruppe (Walitza, S., Melfsen, S., Herhaus, G., Scheuerpflug, P., Warnke, A., Müller, T., Lange, KW., Gerlach, M.) erstellte „Fragebogen zu Kindheit und Entwicklung U40“ (U40). Der komplette Fragebögensatz ist im Anhang (Anhang 7.4 und 7.5) wiedergegeben. Insgesamt wurden 350 Fragebögensätze verteilt.

Um eine Beeinflussung der Probanden durch den Untersucher auszuschließen, erhielten alle Studienteilnehmer mit den Fragebögen eine ausführliche, schriftliche Aufklärung sowie eine Einverständniserklärung. Die Einverständniserklärung musste zusammen mit dem ausgefüllten Material an die Kinder- und Jugendpsychiatrie des Universitätsklinikums Würzburg zurückgeschickt werden.

Es bestand zu Studienbeginn ein positives Votum der Ethikkommission.

3.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Als Einschlusskriterium galt für alle Probanden, neben ausreichenden Kenntnissen der deutschen Sprache, das Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung. Als Ausschlusskriterium in der Gruppe der Parkinson-Kranken galt das Vorhandensein jeglicher Form von Demenz. Die Probanden der Kontrollgruppe durften nicht an der Parkinson-Krankheit, an psychiatrischen Erkrankungen oder an Demenz leiden. Ausgeschlossen wurden alle Teilnehmer, bei denen das Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung fehlte.

3.2 Die deutsche Kurzform der Wender Utah Rating Scale (WURS-k)

3.2.1 Entwicklung der WURS-k

Die Wender Utah Rating Scale (WURS) ist ein standardisierter Fragebogen zur retrospektiven Erfassung von Krankheitssymptomen einer ADHS im Kindesalter bei Erwachsenen. Sie wurde entsprechend den Diagnosekriterien der ICD-10 bzw. DSM-IV entwickelt (Retz-Junginger et al. 2002). Der Umfang der WURS umfasst 61 Einzelfragen (Items).

Durch statistische Analyse und Itemselektion, basierend auf der Untersuchung von 703 Probanden (479 Männer und 224 Frauen), entwickelten Retz-Junginger und Mitarbeiter 2002 die deutsche Kurzform der Wender Utah Rating Scale (WURS-k), die aus insgesamt 25 Items besteht.

In der gleichen Untersuchung führten Retz-Junginger und Mitarbeiter eine Faktorenanalyse durch, bei der sich fünf Faktoren identifizieren ließen, die 55 % der Varianz aufklären (Retz-Junginger et al., 2002, Retz-Junginger et al., 2003).

3.2.2 Aufbau und Durchführung der WURS-k

Die WURS-k ist ein Selbstbeurteilungsverfahren, das insgesamt 25 Items umfasst. 21 Items dienen der retrospektiven Einschätzung kindlicher Eigenschaften, Wesensarten und Verhaltensweisen, die sich auf die unterschiedlichen Aspekte der ADHS beziehen. 4 weitere Items (Item 4, 12, 14, 25), die dem Konstrukt der ADHS entgegenstehen, dienen der Kontrolle des Antwortverhaltens.

Die Probanden sollen sich an die Zeit zurückerinnern, in der sie zwischen 8 und 10 Jahre alt waren und einschätzen, in welcher Ausprägung die Eigenschaften damals bei ihnen gegeben waren. Als Antwortmöglichkeiten stehen den Testpersonen 5 Ausprägungsgrade (trifft nicht zu, gering, mäßig, deutlich und stark ausgeprägt) zur Verfügung, die einer 5-Punkte-Skala von 0 (trifft nicht zu) bis 4 (stark ausgeprägt) entsprechen. Die Durchführungsobjektivität wird durch die auf dem Fragebogen schriftlich fixierte, standardisierte Instruktion gewährleistet, die Bearbeitungsdauer beträgt ungefähr zehn Minuten (Retz-Junginger et al. 2002).

Die bei der Faktorenanalyse der WURS-k extrahierten Faktoren sind folgende:

- **Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivität**
(8 Items, z. B. „Als Kind im Alter von 8-10 Jahren hatte ich ein geringes Durchhaltevermögen, brach ich Tätigkeiten vor deren Beendigung ab“)
- **Impulsivität**
(4 Items, z.B. „Als Kind im Alter von 8-10 verlor ich oft die Selbstkontrolle“)
- **Ängstlich-depressive Symptomatik**
(4 Items, z.B. „Als Kind im Alter von 8-10 war ich traurig, unglücklich und depressiv“)
- **Protestverhalten**
(3 Items, z.B. „Als Kind im Alter von 8-10 hatte ich Schwierigkeiten mit Autorität, z.B. Ärger in der Schule oder Vorladungen beim Direktor“) und
- **Störung der sozialen Adaptation**
(2 Items, z.B. „Als Kind im Alter von 8-10 hatte ich Ärger mit der Polizei“)
(Retz-Junginger et al., 2002).

3.2.3 Erhobene Daten

Zur Auswertung der WURS-k wird unter Auslassung der 4 Kontrollitems ein Summenscore berechnet. Maximal können 84, minimal 0 Punkte erreicht werden. Die 4 Kontrollitems werden zu einem eigenen Score summiert, es können Werte zwischen minimal 0 und maximal 16 erreicht werden. Die Punktwerte der 21 Items und der Kontrollitems korrelieren negativ miteinander. Auch für die in der Faktorenanalyse der WURS-k extrahierten Faktoren lassen sich einzelne Summenscores bilden. Aus welchen Items sich die Faktoren zusammensetzen und welche Maximalwerte erreicht werden lässt sich Tabelle 3.2.3-1 entnehmen.

Tabelle 3.2.3-1: Items und Maximalscores der Faktoren der WURS-k

Faktor	Item	Maximalscore
<i>Aufmerksamkeitsdefizit/Überaktivität</i>	1,2,3,6,10,15,17,24	32
<i>Impulsivität</i>	5,11,13,16	16
<i>Ängstlich-depressive Symptomatik</i>	7,9,18,19	16
<i>Protestverhalten</i>	8,21,22	12
<i>Störung der sozialen Adaptation</i>	20,23	8

Neben den unterschiedlichen Summenscores wurden auch soziodemographische Daten erhoben. So wurden alle Studienteilnehmer darum gebeten, Angaben zu ihrem Geschlecht, ihrem Alter sowie zu ihrem Schulabschluss zu machen.

3.3 Fragebogen zu Kindheit und Entwicklung U40 (U40)

3.3.1 Entwicklung des U40

Mit dem Ziel, zusätzliche Informationen über das Auftreten der Kernsymptomatik einer ADHS in der Kindheit sowie über andere psychische Störungen des Kindes- und Jugendalters abzufragen, entwickelte unsere Arbeitsgruppe im Jahr 2003 einen weiteren Fragebogen, den „Fragebogen zu Kindheit und Entwicklung U40“.

Die für dieses Messinstrument entwickelten Fragen basieren auf den Diagnosekriterien des DSM-IV und der ICD-10 für ADHS und andere häufige Störungen im Kindes- und Jugendalter.

3.3.2 Aufbau und Durchführung des U40

Der aus insgesamt 46 Items bestehende Fragebogen U40 setzt sich wie folgt zusammen:

- 20 Items beziehen sich auf die Kernsymptomatik einer ADHS, wobei acht dieser Items das Symptom **Aufmerksamkeitsdefizit** (z.B. „Wie häufig haben Sie nicht zugehört, wenn andere Sie ansprachen?“), sechs dieser Fragen das Merkmal **Hyperaktivität** (z.B. „Zappelten Sie häufig mit Händen und Füßen oder rutschten auf dem Stuhl herum?“) und weitere sechs Items die Eigenschaft **Impulsivität** (z.B. „Platzten Sie häufig mit einer Antwort heraus, bevor die Frage gestellt war?“) abfragen.
- 18 Items fragen andere psychische Störungen des Kindes- und Jugendalters ab. Dabei beziehen sich sieben Items auf depressive Symptome (z.B. „Waren sie oft sehr bedrückt?“), drei Fragen auf Tics bzw. eine Tourette-Symptomatik (z.B. „Mussten Sie zeitweise unbeabsichtigt Worte oder Geräusche von sich geben, wie z.B. Grunzen, Räuspern oder irgendwelche Worte?“) und weitere acht Items auf bestimmte Ängste (z.B. „Hatten Sie eine ausgeprägte Angst vor Fahrstühlen und engen Räumen?“).
Diese Items sollen dazu dienen eine Überrepräsentanz der ADHS-Symptome zu vermeiden.
- Item 32 bezieht sich auf gehäufte Medikamenteneinnahmen in der Kindheit.

Als Antwortmöglichkeiten für diese 39 Items steht den Testpersonen eine 5-Punkte-Skala (0-4) zur Verfügung, die fünf verschiedenen Häufigkeitsangaben (nie, selten, manchmal, häufig, immer) entspricht.

Sieben offen gestellte Fragen (Item 40-46) sollen Informationen über neurologische Erkrankungen in der Familie (Item 40, 41), Drogenkonsum (Item 42), Dauermedikation (Item 43) und längere Krankenhausaufenthalte (Item 44) in der Kindheit, den Beginn der Parkinson-Erkrankung (Item 45) und schließlich über die Einnahme von Methylphenidat in der Kindheit (Item 46) liefern. Die Beantwortung dieser Fragen soll in kurzen Stichpunkten erfolgen.

Um eine Beeinflussung der Testpersonen durch den Untersucher auszuschließen, erfolgen die Instruktionen zur Beantwortung des Fragebogens in schriftlicher Form. Die Bearbeitungsdauer des U40 beträgt ungefähr 15 Minuten.

3.3.3 Erhobene Daten

Zur Auswertung des U40 lässt sich aus den Punktwerten der 39 Items ein Summenscore ermitteln, der maximal 156 Punkte betragen kann.

Für die Kardinalsymptome „Hyperaktivität“, „Impulsivität“ und „Aufmerksamkeitsdefizit“ lassen sich gesonderte Subscores berechnen. Tabelle 3.3.3-1 zeigt, aus welchen Items sich diese zusammensetzen und welche Maximalscores erreicht werden können.

Tabelle 3.3.3-1: Items und Maximalscores der Subscores des U40

Subscore	Item	Maximalscore
<i>Aufmerksamkeit</i>	1,3,4,6,9,28,30,34	32
<i>Hyperaktivität</i>	7,8,10,11,23,29	24
<i>Impulsivität</i>	12,14,26,31,33,39	24

Die Items, die andere häufige psychische Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters abfragen, werden in dieser Arbeit nicht gesondert ausgewertet.

Die Auswertung der Daten, die aus den offen gestellten Fragen erhoben werden, erfolgt rein deskriptiv.

Im U40 wurden weitere soziodemographische Daten erhoben. Die Studienteilnehmer wurden darum gebeten, Angaben zu ihrem Geschlecht, ihrem Alter sowie zur Dauer der Parkinson-Erkrankung zu machen.

3.4 Statistik

Die Erfassung und die statistischen Analysen der Daten dieser Arbeit wurden mit Hilfe des Programms SPSS für Windows (Statistical Package for Social Sciences, Version 14.0) vorgenommen. Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ festgelegt.

Da die erhobenen Daten Ordinaldaten und die untersuchten Stichproben unabhängig von einander sind, wurde zum Vergleich der Daten der Parkinson-Patienten mit den Daten der Kontrollgruppe der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

4. Ergebnisse

4.1 Beschreibung der Stichprobe

Zwischen März 2002 und November 2005 wurden insgesamt 350 Fragebögensätze verteilt. Darüber konnten 207 Probanden erfasst werden (siehe Kapitel 4.1.2) die den Einschlusskriterien unserer Studie entsprachen (siehe Kapitel 3.1.3). Somit lag die Rücklaufquote bei 59,14 %.

Dabei waren 92 Probanden der Gruppe der Parkinson-Patienten und 115 Probanden der Kontrollgruppe zuzuordnen.

96 % der Parkinson-Patienten (N = 88) füllten die vorgelegten Fragebögen vollständig aus. Die Daten dieser 88 Individuen sowie einer entsprechend großen Kontrollgruppe, die nach den Kriterien „Alter“ und „Geschlecht“ gematcht aus den 115 Probanden der Kontrollgruppe ausgewählt wurde, wurden in der vorliegenden Studie analysiert.

4.1.1 Untergruppe der jungerkrankten Parkinson-Patienten

Aus der Gesamtgruppe der Parkinson-Patienten konnte zusätzlich eine Untergruppe extrahiert werden, deren Erkrankungsbeginn vor dem 44. Lebensjahr lag. Die Anzahl der jungerkrankten Parkinson-Patienten betrug 43. Auch dieser Stichprobe wurde eine nach „Alter“ und „Geschlecht“ gematchte Kontrollgruppe zugeordnet.

Somit bestand die gesamte Analysestichprobe aus 176 Probanden.

.

4.1.2 Alter und Geschlecht

Aufgrund des Matchings findet sich weder in der gesamten Analysestichprobe ($p = 0,22$) noch in der Untergruppe der jungerkrankten Parkinson-Patienten ($p = 0,24$) ein signifikanter Unterschied bezüglich des Alters.

Das Geschlechterverhältnis ist in beiden Gruppen ausgeglichen (s. Tabelle 4.1.2-1).

Tabelle 4.1.2-1: Alters und Geschlechterverteilung in den Untersuchungsgruppen

	Parkinson (N=88)	Kontrollgruppe (N=88)	Parkinson jungerkrankt (N= 43)	Kontrollgruppe jungerkrankt (N= 43)
Alter (mean+/-SD; Jahre)	55,6 +/-11,1	57,2 +/- 9,5	48,1 +/- 9,9	50,4 +/- 9,9
Range	33 - 82	35 - 84	33 - 82	35 - 84
Geschlecht				
Männer/Frauen	47/41	47/41	20/23	22/21

4.1.3 Schulbildung

In der Gruppe der Parkinson-Patienten machten 22 der 88 Probanden keine Angaben zu ihrer Schulbildung, in der Kontrollgruppe ließen 10 der 88 Probanden diese Frage offen. Wie Tabelle 4.1.3-1 darstellt zeigt sich insgesamt ein relativ ausgewogenes Bild bezüglich der Schulbildung in den beiden Gruppen sowie in der Untergruppe der jungerkrankten Parkinson-Patienten und deren Kontrollgruppe.

Tabelle 4.1.3-1: Verteilung der Schulbildung in den Untersuchungsgruppen

Bildungsweg	Parkinson n (N=88)	Kontrollgrupp e (N=88)	Parkinson jungerkrank t (N= 43)	Kontrollgrupp e jungerkrankt (N=43)
keine Angaben	22	10	14	8
Volksschule/Hauptschul e	24	22	7	12
Mittlere Reife	20	18	10	7
Abitur/ Studium	22	38	12	16

4.2 Ergebnisse der Fragebögen WURS-k und U40

4.2.1 Summenscores der WURS-k

Die Gruppe der Parkinson-Patienten erreichte in der WURS-k eine Gesamtpunktzahl von 0 bis 62 Punkten (mean +/- SD 14,4 +/- 13,0) die Kontrollgruppe von 0 bis 42 Punkten (mean +/- SD 9,8 +/- 10,03). Daraus ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,01$; Mann-Whitney-U-Test).

Auch die jungerkrankten Parkinson-Patienten unterschieden sich signifikant von den gesunden Kontrollen ($p = 0,01$; Mann-Whitney-U-Test). So reichten die Punktwerte bei den Parkinson-Patienten von 0 bis 62 (mean +/- SD 18,26 +/- 15,34) und die der Kontrollgruppe von 0 bis 40 (mean +/- SD 10,10 +/- 9,87).

Insgesamt erreichten 9 der 88 Parkinson-Patienten und 6 der 88 Kontrollen den Cut-Off-Wert von größer oder gleich 30. In der Gruppe der jungerkrankten Parkinson-Patienten betrug die Anzahl der Probanden, die eine WURS-k-Summenscore von größer oder gleich 30 erfüllten sechs, in der dazugehörigen Kontrollgruppe zwei.

4.2.2 Faktoren der WURS-k

Betrachtet man die einzelnen Faktoren der WURS-k, finden sich für die Gruppe der Parkinson-Patienten folgende Ergebnisse:

Beim Faktor „Aufmerksamkeitsdefizit/ Hyperaktivität“ (Item 1, 2, 3, 6, 10, 15, 17,24) erreichen die Parkinson-Patienten Werte zwischen 0 und 3,4 (mean +/- SD 0,8 +/- 0,8), die Kontrollen zwischen 0 und 2,6 (mean +/- SD 0,6 +/- 0,6). Daraus resultiert ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,01$; Mann-Whitney-U-Test).

Auch bei dem Faktor „ängstlich/ depressive Symptomatik“ (Item 7, 9, 18, 19) findet sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Parkinson-Patienten und der Kontrollgruppe ($p = 0,00$; Mann-Whitney-U-Test). Dabei

erreichte die Gruppe der Parkinson-Patienten Punktwerte zwischen 0 und 3 (mean +/- SD 0,8 +/- 0,8), die Kontrollgruppe zwischen 0 und 2,5 (mean +/- SD 0,4 +/- 0,6).

Kein signifikanter Unterschied im Antwortverhalten findet sich bei dem Faktor „Impulsivität“ (Item 5, 11, 13, 16) ($p = 0,09$; Mann-Whitney-U-Test). Dabei erreichte die Gruppe der Parkinson-Patienten Punktwerte zwischen 0 und 3 (mean +/- SD 0,6 +/- 0,7), die Kontrollgruppe zwischen 0 und 2,3 (mean +/- SD 0,5 +/- 0,6).

Bezüglich des Faktors „Protestverhalten“ (Item 8, 21, 22) ergaben sich für die Parkinson-Patienten Werte zwischen 0 und 3,7 (mean +/- SD 0,5 +/- 0,7), für die Kontrollgruppe Werte zwischen 0 und 2,7 (mean +/- SD 0,5 +/- 0,7). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,6$; Mann-Whitney-U-Test).

Bei dem Faktor „Störung der sozialen Adaptation“ (Item 20, 23) erreichte die Gruppe der Parkinson-Patienten Punktzahlen zwischen 0 und 3,5 (mean +/- SD 0,1 +/- 0,5), die Kontrollgruppe zwischen 0 und 0,5 (mean +/- SD 0,01 +/- 0,07). Auch hier fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,4$; Mann-Whitney-U-Test).

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse der Gesamtgruppe der Parkinson-Patienten stellt Tabelle 4.2.2-1 dar.

Tabelle 4.2.2-1: Faktoren der WURS-k – Gesamtgruppe der Parkinson-Patienten

	Parkinson-Patienten (N=88) mean +/- SD	Kontrollgruppe (N=88) mean +/- SD	p-Wert*
Gesamtpunktzahl	14,4 +/- 13,0	9,8 +/-10,0	0,01
Faktoren (jedes Item wurde auf einer 5 Punkteskala (0-4) bewertet)			
Aufmerksamkeitsdefizit/ Überaktivität	0,8 +/- 0,8	0,6 +/- 0,6	0,01
Impulsivität	0,6 +/- 0,7	0,5 +/- 0,6	0,09
Ängstlich-depressive Symptomatik	0,8 +/- 0,8	0,4 +/- 0,6	0,002
Protestverhalten	0,5 +/- 0,7	0,5 +/- 0,7	0,6
Störung der sozialen Adaptation	0,1 +/- 0,5	0,03 +/- 0,2	0,4
*Mann-Whitney-U-Test			

In der Gruppe der jungerkrankten Parkinson-Patienten stellen sich die Ergebnisse für die Faktoren der WURS-k wie folgt dar:

Bei dem Faktor „Aufmerksamkeitsdefizit/Überaktivität“ (Item 1, 2, 3, 6, 10, 15, 17, 24) erreichen die jungerkrankten Parkinson-Patienten Werte zwischen 0 und 3,38 Punkten (mean +/- SD 1,13 +/- 0,91), die entsprechende Kontrolle Werte zwischen 0 und 2,25 (mean +/- SD 0,59 +/- 0,57).

Daraus resultiert ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,008$; Mann-Whitney-U-Test).

Der Faktor „ängstlich-depressive Symptomatik“ (Item 7, 9, 18, 19) wurde von den jungerkrankten Parkinson-Patienten mit Werten von 0 bis 3 beantwortet (mean +/- SD 0,87 +/- 0,82). Die Kontrollen erreichten Werte zwischen 0 und 2,5 (mean +/- SD 0,38 +/- 0,53). Auch hier ergibt sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,002$; Mann-Whitney-U-Test).

Bezüglich des Faktors „Impulsivität“ (Item 5, 11, 13, 16) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den jungerkrankten Parkinson-Patienten und der Kontrollgruppe gefunden werden ($p = 0,114$). Dabei beantworteten die Parkinson-Patienten die Items mit Punktwerten zwischen 0 und 3 (mean +/- SD

0,80 +/- 0,79), die Kontrollen mit Punktwerten zwischen 0 und 2 (mean +/- SD 0,55 +/- 0,62).

Auch bei dem Faktor „Protestverhalten“ (Item 8, 21, 22) fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,74$; Mann-Whitney-U-Test). Die jungerkrankten Parkinson-Patienten erzielten Werte zwischen 0 und 3,67 (mean +/- SD 0,62 +/- 0,84), die dazugehörigen Kontrollen zwischen 0 und 2,67 (mean +/- SD 0,56 +/- 0,80).

Bei dem Faktor „Störung der sozialen Adaptation“ (Item 20, 23) erreichten die Parkinson-Patienten Punktwerte von 0 bis 3,5 (mean +/- SD 0,22 +/- 0,78), die Kontrollen erreichten Werte zwischen 0 und 1 (mean +/- SD 0,05 +/- 0,18). Daraus ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,86$; Mann-Whitney-U-Test).

Tabelle 4.2.2-2 stellt eine Ergebnisübersicht der Untersuchungsgruppe der jungerkrankten Parkinson-Patienten dar:

Tabelle 4.2.2-2: Faktoren der WURS-K – Gruppe der jungerkrankten Parkinson-Patienten

	jungerkrankte Parkinson-Patienten (N=43) mean +/- SD	Kontrollgruppe (N=43) mean +/- SD	p*
Gesamtpunktzahl	18,26 +/- 15,34	10,10 +/- 9,87	0,01
Faktoren (jedes Item wurde auf einer 5-Punkteskala (0-4) bewertet)			
Aufmerksamkeitsdefizit/ Überaktivität	1,13 +/- 0,91	0,59 +/- 0,57	0,008
Impulsivität	0,80 +/- 0,79	0,55 +/- 0,62	0,114
Ängstlich-depressive Symptomatik	0,87 +/- 0,82	0,38 +/- 0,53	0,002
Protestverhalten	0,62 +/- 0,84	0,56 +/- 0,80	0,74
Störung der sozialen Adaptation	0,22 +/- 0,78	0,05 +/- 0,18	0,86
* Mann-Whitney-U-Test			

4.2.3 Subscores des U40

Da der Summenscore des U40 nicht nur die Kernsymptome der ADHS, sondern auch andere psychische Störungen des Kindes- und Jugendalters abfragt (s. Kapitel 3), wird hier auf eine Darstellung der Ergebnisse des Summenscores verzichtet.

Der folgende Abschnitt repräsentiert die Ergebnisse der Subscores des U40.

Beim Subscore „Aufmerksamkeitsdefizit“ (Item 1, 3, 4, 6, 9, 28, 30, 34) erreichten die Parkinson-Patienten Werte zwischen 0,4 und 3,1 (mean +/- SD 1,6 +/- 0,5), die Kontrollen zwischen 0,5 und 2,5 (mean +/- SD 1,3 +/- 0,5). Daraus ergibt sich ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,002$; Mann-Whitney-U-Test).

Auch bezüglich des Subscores für „Hyperaktivität“ (Item 7, 8, 10, 11, 23, 29) findet sich ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den Parkinson-Patienten und den Kontrollen ($p = 0,006$; Mann-Whitney-U-Test). Dabei erreichten die Parkinson-Patienten Werte zwischen 0,3 und 3,0 (mean +/- SD 1,3 +/- 0,6), die dazugehörige Kontrollgruppe zwischen 0,3 und 2,5 (mean +/- SD 1,0 +/- 0,4).

Bei dem Subscore für „Impulsivität“ (Item 12, 14, 26, 31, 33, 39) fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,6$; Mann-Whitney-U-Test). Die Punktwerte reichten hier von 0,2 bis 3,3 (mean +/- SD 1,4 +/- 0,7) bei den Parkinson-Patienten und von 0,2 bis 3,8 (mean +/- SD 1,3 +/- 0,6) bei der Kontrollgruppe.

Tabelle 4.2.3-1 stellt die Ergebnisse der Gesamtgruppe der Parkinson-Patienten im Bezug auf die gesamte Kontrollgruppe dar.

Tabelle 4.2.3-1 : Subscores des U40 – Gesamtgruppe der Parkinson-Patienten

	Parkinson-Patienten (N=88) mean +/- SD	Kontrollgruppe (N=88) mean +/- SD	p*
Subscores des U40 (jedes Item wurde auf einer 5-Punkteskala (0-4) bewertet)			
Aufmerksamkeitsdefizit	1,6 +/- 0,5	1,3 +/- 0,5	0,002
Hyperaktivität	1,3 +/- 0,6	1,0 +/- 0,4	0,006
Impulsivität	1,4 +/- 0,7	1,3 +/- 0,6	0,3

* Mann-Whitney-U-Test

In der Gruppe der jungerkrankten Parkinson-Patienten ergaben sich folgende Ergebnisse für die Subscores des U40:

Bezüglich des Subscores „Aufmerksamkeitsdefizit“ (Item 1, 3, 4, 6, 9, 28, 30, 34) erreichten die jungerkrankten Parkinson-Patienten Werte zwischen 0,38 und 3,13 (mean +/- SD 1,72 +/- 0,59), die Kontrollgruppe zwischen 0,5 und 2,5 (mean +/- SD 1,47 +/- 0,48), woraus sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ergibt (p = 0,05; Mann-Whitney-U-Test).

Auch zeigt sich im Hinblick auf den Subscore für „Hyperaktivität“ (Item 7, 8, 10, 11, 23, 29) ein Unterschied, der sogar hochsignifikant ausfällt (p = 0,01; Mann-Whitney-U-Test). Hier lagen die Punktwerte der jungerkrankten Parkinson-Patienten zwischen 0,33 und 3,0 (mean +/-SD 1,48 +/- 0,72), die der Kontrollgruppe zwischen 0,33 und 2,5 (mean +/- SD 1,05 +/- 0,46).

Dagegen ergab sich hinsichtlich des Subscores für „Impulsivität“ (Item 12, 14, 26, 31, 33, 39) kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (p = 0,34). Die jungerkrankten Parkinson-Patienten erzielten hier Punktzahlen von 0,5 bis 3,33 (mean +/- SD 1,53 +/- 0,73), die dazugehörigen Kontrollen von 0,33 bis 2,67 (mean +/- SD 1,34 +/- 0,60).

Einen Überblick über die Ergebnisse der jungerkrankten Parkinson-Patienten zeigt Tabelle 4.2.3-1.

Tabelle 4.2.3-2: Subscores des U40 – Gruppe der jungerkrankten Parkinson-Patienten

	jungerkrankte Parkinson-Patienten (N=43) mean +/- SD	Kontrollgruppe (N=43) mean +/- SD	p*
Subscores des U40 (jedes Item wurde auf einer 5-Punkteskala (0-4) bewertet)			
Aufmerksamkeitsdefizit	1,72 +/- 0,59	1,47 +/- 0,48	0,05
Hyperaktivität	1,48 +/- 0,72	1,05 +/- 0,46	0,01
Impulsivität	1,53 +/- 0,73	1,34 +/- 0,60	0,34

* Mann-Whitney-U-Test

Da die 18 Items zu anderen häufigen psychischen Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters dazu dienen, eine Überrepräsentanz der ADHS-Symptome (Selektionseffekte) zu vermeiden, findet in dieser Arbeit keine Auswertung dieser Items statt.

4.2.4 Ergebnisse der offenen Fragen des U40

Wie in Kapitel 3.3.2 beschrieben, werden durch die offenen Fragen des U40 Themen wie „neurologische Erkrankungen in der Familie“, „Drogenkonsum, Medikamenteneinnahmen und Krankenhausaufenthalte in der Kindheit“ sowie die „Einnahme von Methylphenidat in der Kindheit“ abgedeckt.

Die Ergebnisse der für diese Arbeit relevanten Frage, nämlich die „Einnahme von Methylphenidat in der Kindheit“, soll im Folgenden in rein deskriptiver Form dargestellt werden:

Von keinem Probanden in der gesamten Parkinson-Gruppe sowie in der gesamten Kontrollgruppe wurde die Frage nach der Einnahme von Methylphenidat mit „Ja“ beantwortet. Somit hat auch kein Proband in der Gruppe der jungerkrankten Parkinson-Patienten Methylphenidat in seiner Kindheit eingenommen.

5. Diskussion

In den folgenden Kapiteln werden die Ergebnisse der erhobenen Daten in Bezug auf die aktuelle Literatur diskutiert und die aufgestellten Hypothesen beantwortet.

5.1 Demographische Daten der Untersuchungsgruppen

Hinsichtlich der demographischen Daten ist es gelungen Untersuchungsgruppen zu rekrutieren, die sich bezüglich Alter, Geschlecht und Schulbildung (s. Kapitel 4.1.2) nicht signifikant unterscheiden, so dass man davon ausgehen kann, dass die Ergebnisse der einzelnen Gruppen vergleichbar sind.

5.2 Beurteilung der Daten der WURS-k und des U40

In der vorliegenden Studie wurden der Fragebogen WURS-k und der Fragebogen zu Kindheit und Entwicklung U40 dafür eingesetzt, retrospektiv Informationen über ADHS-ähnliche Symptome zu sammeln, die einem idiopathischen Parkinson-Syndrom voraus gehen können.

5.2.1 Summenscore der WURS-k

Sowohl in der gesamten Gruppe als auch in der Untergruppe der jungerkrankten Parkinson-Patienten wurden signifikant höhere Summenscores gefunden als bei den dazugehörigen Kontrollgruppen. Dennoch kann man aus diesen Ergebnissen nicht ableiten, dass die Parkinson-Patienten, die in unserer Studie untersucht wurden, in ihrer Kindheit an ADHS litten.

Retz-Junginger et al. (2002) führten die WURS-k mit deutschen Erwachsenen durch. Dabei umfasste die Studie 95 Patienten mit einer psychiatrischen Erkrankung, 321 Gefängnisinsassen und 287 Probanden in der Kontrollgruppe. In dieser Studie erreichten die psychiatrischen Patienten einen Summenscore von 24,4 +/- 13,7, die Gefängnisinsassen von 25,2 +/- 13,7 und die Kontrollgruppe von 16,5 +/- 9,8. Damit erzielte die Kontrollgruppe deutlich

niedrigere Summenscores als die beiden anderen Untersuchungsgruppen. Der kritische Summenscore (größer oder gleich 30) wurde von der Kontrollgruppe nicht erreicht.

In dem Artikel *„Reliability and validity of the German short version of the Wender-Utah Rating Scale for the retrospective assessment of attention deficit/hyperactivity disorder“* (Retz-Junginger et al., 2003) untersuchten die Autoren eine Gruppe mit 63 erwachsenen ADHS-Patienten, deren Diagnose auf DSM-IV und ICD-10 Kriterien basierte und 1303 männlichen Kontrollen. Die „Receiver-Operating Characteristic Analysis“ zeigte eine hohe Sensitivität (85 %) und Spezifität (76 %) für die Diagnose einer kindlichen ADHS bei Männern, wenn ein Cut-Off-Wert von größer oder gleich 30 Punkten verwendet wurde. Insgesamt fanden die Autoren höhere WURS-k Summenscores bei Männern im Vergleich zu Frauen. Diese Ergebnisse stimmen mit der höheren Inzidenz der ADHS bei männlichen Kindern überein.

In unserer Studie erreichten insgesamt 9 der 88 Parkinson-Patienten und 6 der 88 Kontrollen den von Retz-Junginger et al. (2003) ermittelten Cut-Off-Wert von 30 oder mehr. In der Gruppe der jungerkrankten Parkinson-Patienten erlangten 6, in der dazugehörigen Kontrolle 2 Probanden einen Wert von größer oder gleich 30. Diese Ergebnisse spiegeln die erwartete Prävalenz einer kindlichen ADHS wieder (Polancyk et al., 2007).

Die WURS-k-Summenscores (mean +/- SD) in unserer Studie lagen bei der gesamten Parkinson-Gruppe bei 14,4 +/- 13,0 und bei 18,3 +/- 15,3 in der Gruppe der jungerkrankten Parkinson-Patienten. Die Werte der dazugehörigen Kontrollgruppen lagen bei 9,8 +/- 10,3 (gesamte Kontrollgruppe) bzw. bei 10,1 +/- 9,87 (Kontrollgruppe der jungerkrankten Parkinson-Patienten). Interessanterweise lagen diese Werte unterhalb der Werte, die bei den Studien von Retz-Junginger et al. (2002; 2003) ermittelt wurden. Ein möglicher Grund für die niedrigeren Punktwerte in unserer Studie könnte das höhere Alter unserer Probanden sein (mean +/- SD; in unserer Studie 55,6 +/- 11,1 Jahre bei den Parkinson-Patienten und 57,8 +/- 9,5 Jahre in der Kontrollgruppe bzw. 48,1 +/- 9,9 Jahre bei den jungerkrankten Parkinson-Patienten und 50,4 +/- 9,9 Jahre bei den Kontrollen; in der Studie von Retz-Junginger et al. (2003) 29,8 +/- 11,8 Jahre

in der Kontrollgruppe und 38,7 +/- 12,6 Jahre bei den psychiatrischen Patienten und den Gefängnisinsassen) und die damit verbundene schlechtere Erinnerung an die Kindheit.

Die hier dargestellten Ergebnisse liefern keinen Hinweis dafür, dass die von uns untersuchten Parkinson-Patienten in ihrer Kindheit an der ADHS litten, weshalb Hypothese 2 **„Parkinson-Patienten leiden in ihrer Kindheit/Jugend häufiger an einer ADHS als gesunde Individuen“** abgelehnt wird.

5.2.2 Kernsymptome der ADHS – Subscores der WURS-k und des U40

Sowohl im Fragebogen zu Kindheit und Entwicklung (U40) als auch in der Kurzform der Wender Utah Rating Scale (WURS-k) ergeben sich Subscores, die die Kernsymptome einer ADHS ermitteln (s. Kapitel 3.2.3 und 3.3.3).

In der statistischen Analyse der WURS-k fanden sich bei den Parkinson-Patienten sowohl in der Gesamtgruppe als auch in der Gruppe der jungerkrankten Parkinson-Patienten signifikant höhere Werte im Vergleich zu den entsprechenden Kontrollgruppen bezüglich der Faktoren „Aufmerksamkeitsdefizit/ Hyperaktivität“ und „ängstlich-depressive Symptomatik“. Im Bezug auf die Faktoren „Impulsivität“, „Protestverhalten“ und „Störungen der sozialen Adaptation“ fanden sich dagegen keine signifikanten Unterschiede.

Diese Ergebnisse stimmen mit den aus dem Fragebogen für Kindheit und Entwicklung (U40) ermittelten Daten überein. Hier fanden sich sowohl in der Gruppe der Parkinson-Patienten als auch in der Gruppe der jungerkrankten Parkinson-Patienten signifikant höhere Werte im Bezug auf die Subscores „Aufmerksamkeitsdefizit“ und „Hyperaktivität“. Bezüglich des Subscores „Impulsivität“ ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen ermitteln.

Die Ergebnisse in Hinsicht auf die höheren Punktwerte bei den Faktoren „Aufmerksamkeitsdefizit“ und „Hyperaktivität“ in der Gruppe der Parkinson-Patienten und in der Gruppe der jungerkrankten Parkinson-Patienten deuten darauf hin, dass diese Symptome parkinsonoiden motorischen Defiziten

vorausgehen könnten. Hinweise darauf finden sich auch in der Autobiographie von Michael J. Fox sowie in dem Casereport über den Fußballspieler Ray Kennedy: Michael J. Fox, der an einem Parkinson-Syndrom mit frühem Krankheitsbeginn leidet, beschreibt sich in seiner Autobiographie „Lucky Man: A Memoir“, als deutlich ruheloser als andere Kinder in seiner Altersstufe. Zudem wurde seinen Eltern nahe gelegt, ihn mit einem Psychostimulanz zu behandeln, was diese jedoch ablehnten (Fox, 2002).

Ähnliches berichtet A.J. Lees in einem Casereport über den Fußballspieler Ray Kennedy. Lange vor dem Auftreten parkinsontypischer motorischer Symptome fiel der Sportler durch einen leeren Blick, Teilnahmslosigkeit und Unaufmerksamkeit auf. Zusätzlich zeigte er Anzeichen von Ruhelosigkeit und Gereiztheit und war unfähig, motorische Aufgaben durchzuhalten (Lees, 1992).

Unsere Ergebnisse decken sich auch mit den Erkenntnissen aus einem Tiermodell, bei dem Affen dauerhaft mit niedrig dosiertem 1-Methyl-4-Phenyl-1, 2, 3, 4-Tetrahydropyridin (MPTP) behandelt wurden. MPTP dient u. a. dazu in Tierversuchen die Parkinson-Krankheit zu modellieren. Die dauerhaft mit niedrig dosiertem MPTP behandelten Affen zeigten ADHS-typische Verhaltensweisen, ohne signifikante motorische Symptome zu entwickeln (Roeltgen und Schneider, 1991).

Auch neuere Ergebnisse weisen darauf hin, dass eine Verschlechterung kognitiver Fähigkeiten häufig in frühen Stadien der Parkinson-Erkrankung vorkommen, wobei diese Defizite am deutlichsten den Bereich der Erinnerung, der Aufmerksamkeit sowie exekutive Kontrollfunktionen betreffen (Muslimovic et al., 2005).

Die höheren Werte für den Faktor „ängstlich-depressive Symptomatik“ in der gesamten Parkinson-Gruppe und in der Gruppe der jungerkrankten Parkinson-Patienten stimmen mit vorausgegangenen Ergebnissen überein, die zeigen, dass der Parkinson-Erkrankung eine Depression vorausgehen kann (Ishihara und Brayne, 2006; Lieberman, 2006; Müller, 2004).

Diese Ergebnisse zeigen, dass Hypothese 3 **„Parkinson-Patienten zeigen in ihrer Kindheit/ Jugend häufiger einzelne ADHS-typische Symptome als gesunde Individuen“** für die Faktoren „Aufmerksamkeitsdefizit/ Hyperaktivität“

und „ängstlich-depressive Symptomatik“ bzw. die Kernsymptome „Aufmerksamkeitsdefizit“ und „Hyperaktivität“ zutrifft. Für die Faktoren „Impulsivität“, „Protestverhalten“ und „Störung der sozialen Adaptation“ (WURSK) bzw. das Kernsymptom „Impulsivität“ (U40) wird die Hypothese abgelehnt.

5.2.3 Einnahme von Methylphenidat

Basierend auf der von Moll et al. (2001) an jungen Ratten durchgeführten Studie *„Early Methylphenidate Administration to Young Rats Causes a Persistent Reduction in the Density of Striatal Dopamine Transporters“* stellten Hüther und Bonney die Hypothese auf, dass eine Therapie mit Methylphenidat die Aussprossung dopaminerger Bahnen beeinträchtigt und damit die Entstehung eines Parkinson-Syndroms begünstigt (Hüther und Bonney, 2002).

Soweit dies mit der angewandten Methodik beurteilbar ist, hat kein Proband der gesamten Parkinson-Gruppe und damit auch kein Proband aus der Untergruppe der jungerkrankten Parkinson-Patienten in seiner Kindheit oder Jugend Methylphenidat oder ein ähnliches Psychostimulans eingenommen. Somit ergibt sich aus der vorliegenden Arbeit kein Anhalt dafür, dass die von Hüther und Bonney aufgestellte Hypothese zutrifft.

Diese Ergebnisse decken sich mit den Erkenntnissen zu denen Gerlach et al. in ihrem Artikel *„Ist ein Parkinson-Syndrom als Spätfolge einer Methylphenidatbehandlung im Kindesalter möglich? – Eine empirische Standortbestimmung“* (2003a) kommen.

Andere tierexperimentelle Studien mit hohen Methylphenidatdosierungen ergaben bisher keinen Hinweis darauf, dass Methylphenidat eine dauerhafte Degeneration dopaminerger, nigro-striataler Neuronen hervorruft (Yuan et al., 1997). Auch in dem von Gerlach et al. 2013 publizierten Review 'Is the treatment with psychostimulants in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder harmful for the dopaminergic system?' kommen die Autoren zu der Schlussfolgerung, dass im Tiermodell in therapeutischer Dosierung verabreichtes Methylphenidat keine negativen Langzeiteffekte auf die Entwicklung und Neurobiologie des dopaminergen Systems bei Primaten hat.

Aufgrund unserer Ergebnisse, die mit der aktuellen Literatur vereinbar sind, wird Hypothese 1 **„Parkinson-Patienten unterscheiden sich in der Einnahme von Methylphenidat signifikant von gesunden Probanden“** abgelehnt. Dennoch ist nicht endgültig auszuschließen, dass Methylphenidat ein Risikofaktor für die Entstehung eines Parkinson-Syndroms sein könnte.

5.3 Limitationen der vorliegenden Studie

Da es sich bei der vorliegenden Studie um eine retrospektive Studie handelt, besteht wie in jeder Studie dieser Art die Möglichkeit des „Recall Bias“ mit „Underreporting“ bzw. „Overreporting“.

Allerdings erscheinen altersabhängige Erinnerungsfehler unwahrscheinlich, da sich sowohl in der Gesamtgruppe der Parkinson-Patienten als auch in der Untergruppe der jungerkrankten Parkinson-Patienten die gleichen Ergebnisse bezüglich der untersuchten Subscores in der WURS-k und im U40 fanden.

Zusätzlich decken sich unsere Ergebnisse bezüglich der höheren Punktwerte im Faktor „ängstlich-depressive Symptomatik“ mit vorausgegangen Ergebnissen aus der Literatur, die zeigen, dass einem Parkinson-Syndrom eine Depression vorausgehen kann (vgl. Kapitel 5.2.3).

Die Durchführungsobjektivität dieser Studie wurde durch eine auf den Fragebögen fixierte, standardisierte Instruktion zur Bearbeitung des Materials gewährleistet (siehe Anhang 7.2 und 7.4). Damit ist eine zufällige oder systematische Beeinflussung der Probanden durch den Untersucher nicht möglich.

6. Zusammenfassung

Die in dieser Studie gesammelten Daten leisten einen wichtigen Beitrag zur Diskussion, ob die Einnahme von Methylphenidat in der Kindheit im Verlauf ein Parkinson-Syndrom verursachen könnte beziehungsweise ein Risikofaktor für die Entstehung eines Parkinson-Syndroms sein könnte.

Zusätzlich liefert die vorliegende Studie Informationen über einzelne ADHS-ähnliche Symptome, die möglicherweise den motorischen Symptomen der Parkinson-Erkrankung vorausgehen und damit einen früheren Therapiebeginn der Erkrankung ermöglichen könnten.

Zur Datenerhebung wurde die deutsche Kurzform der Wender Utah Rating Scale (Retz-Junginger et al., 2002), ein standardisierter Fragebogen für die retrospektive Diagnose einer kindlichen Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, sowie ein von unserer Forschungsgruppe erstellter Fragebogen – der Fragebogen zu Kindheit und Entwicklung U40 – verwendet. Der Fragebogen zu Kindheit und Entwicklung U40 beinhaltet eine Beurteilungsskala für Symptome einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung in der Kindheit, die auf DSM-IV und ICD-10 Kriterien basiert. Daneben beinhaltet das Instrument offene Fragen, die sich unter anderem mit der Einnahme von Methylphenidat in der Kindheit befassen.

Zum ersten Mal wurden diese Messinstrumente bei einer Untersuchungsgruppe angewendet, die sich aus Parkinson-Patienten zusammensetzt.

Insgesamt nahmen 92 Parkinson-Patienten und 115 Personen der Kontrollgruppe an unserer Studie teil. Davon füllten 96 % der Parkinson-Patienten (N = 88) beide Fragebögen vollständig aus. Die Daten dieser Gruppe und einer entsprechend großen, gematchten Kontrollgruppe wurden in die Auswertung einbezogen.

Zusätzlich gelang es mithilfe der Parkinsonvereine „Schneckenhaus“ und „Club U40“ eine Untergruppe von Parkinson-Patienten (N = 43) zu rekrutieren, deren Erkrankungsbeginn vor dem 44. Lebensjahr lag. Auch dieser Untergruppe wurde

eine entsprechend große, gematchte Kontrollgruppe zugeordnet. Die Daten aus dieser Untergruppe wurden gesondert analysiert.

In der deutschen Kurzform der Wender Utah Rating Scale fanden sich in der Gruppe der Parkinson-Patienten sowie in der Untergruppe der jungerkrankten Parkinson-Patienten signifikant höhere Summenscores im Vergleich zu den entsprechenden Kontrollgruppen. Zusätzlich zeigten sich sowohl in der gesamten Parkinson-Gruppe als auch in der Gruppe der jungerkrankten Parkinson-Patienten höhere Subscores bezüglich der Faktoren „Aufmerksamkeitsdefizit/ Hyperaktivität“ sowie „ängstlich-depressive Symptomatik“, nicht aber bei den Faktoren „Impulsivität“, „Protestverhalten“ und „Störung der sozialen Adaptation“.

Ähnliche Ergebnisse fanden sich bei der Auswertung des Fragebogens zu Kindheit und Entwicklung U40. Dort zeigten sich in beiden Untersuchungsgruppen signifikant höhere Punktwerte bezüglich der Subscores für „Aufmerksamkeitsdefizit“ und „Hyperaktivität“. Für den Subscore „Impulsivität“ fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Parkinson-Gruppen und den dazugehörigen Kontrollgruppen.

Dennoch kann aus diesen Ergebnissen nicht geschlossen werden, dass die in unserer Studie untersuchten Parkinson-Patienten in ihrer Kindheit an einer Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung litten, da die durchschnittlichen Summenscores der Kurzform der Wender Utah Rating Scale (14, 4 +/- 13, 0 bei der Gesamtgruppe der Parkinson-Patienten und 18, 3 +/- 15, 3 bei der Untergruppe der jungerkrankten Parkinson-Patienten) deutlich unter dem festgelegten Cut-Off-Wert von größer oder gleich 30 lagen.

Es ist aber möglich, dass neben den schon bekannten kognitiven Vorläufersymptomen einzelne ADHS-ähnliche Symptome den motorischen Symptomen einer Parkinson-Erkrankung vorausgehen können.

Letztlich fand sich in unserer Studie kein Anhalt dafür, dass die Parkinson-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe in ihrer Kindheit vermehrt Psychostimulanzien wie Methylphenidat eingenommen haben.

7. Anhang

**Figur 7.1: Symptomkriterien der HKS nach ICD-10 und der ADHS nach DSM-IV
(aus Döpfner et al., 2000)**

A) Unaufmerksamkeit

1. Beachtet häufig Einzelheiten nicht oder macht Flüchtigkeitsfehler bei den Schularbeiten, bei der Arbeit oder bei anderen Tätigkeiten.
2. Hat oft Schwierigkeiten, längere Zeit die Aufmerksamkeit bei Aufgaben oder Spielen aufrechtzuerhalten.
3. Scheint häufig nicht zu zuhören, wenn andere ihn ansprechen.
4. Führt häufig Anweisungen anderer nicht vollständig durch und kann Schularbeiten, andere Arbeiten oder Pflichten am Arbeitsplatz nicht zu Ende bringen (nicht aufgrund von oppositionellem Verhalten oder Verständnisschwierigkeiten).
5. Hat häufig Schwierigkeiten, Aufgaben und Aktivitäten zu organisieren.
6. Vermeidet häufig, hat eine Abneigung gegen oder beschäftigt sich häufig nur widerwillig mit Aufgaben, die länger andauernde geistige Anstrengungen erfordern (wie Mitarbeit im Unterricht oder Hausaufgaben).
7. Verliert häufig Gegenstände, die er/sie für Aufgaben oder Aktivitäten benötigt (z.B. Spielsachen, Hausaufgabenhefte, Stifte, Bücher oder Werkzeug).
8. Lässt sich oft durch äußere Reize leicht ablenken.
9. Ist bei Alltagstätigkeiten häufig vergesslich.

B) Hyperaktivität

1. Zappelt häufig mit Händen oder Füßen oder rutscht auf dem Stuhl herum.
2. Steht {häufig} in der Klasse oder in anderen Situationen auf, in denen Sitzenbleiben erwartet wird.
3. Läuft häufig herum oder klettert exzessiv in Situationen, in denen dies unpassend ist (bei Jugendlichen oder Erwachsenen kann dies auf ein subjektives Unruhegefühl beschränkt bleiben).
4. Hat häufig Schwierigkeiten, ruhig zu spielen oder sich mit Freizeitaktivitäten ruhig zu beschäftigen.
5. {Ist häufig „auf Achse“ oder handelt oftmals, als wäre er „getrieben“.
(Zeigt ein anhaltendes Muster exzessiver motorischer Aktivität, das durch die soziale Umgebung oder durch Aufforderungen nicht durchgreifend beeinflussbar ist.)}

C) Impulsivität

1. Platzt häufig mit Antworten heraus, bevor die Frage zu Ende gestellt ist.
2. Kann häufig nur schwer warten, bis er/sie an der Reihe ist (bei Spielen oder in Gruppensituationen).
3. Unterbricht und stört andere häufig (platzt z.B. in Gespräche oder in Spiele anderer hinein).
4. Redet häufig übermäßig viel (ohne angemessen auf soziale Beschränkungen zu reagieren).
{Im DSM-IV unter Hyperaktivität subsumiert.}

{ } = nur DSM-IV; () = nur ICD-10

Figur 7.2: Aufklärungsschreiben für die Probanden der Studie

Universitätsklinikum Würzburg
Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie
Direktor: Prof. Dr. A. Warnke

Klinische Neurochemie
Leiter: Prof. Dr. M. Gerlach



Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie
Fuchsleinstr. 15 · 97080 Würzburg

1 / 2

Würzburg, im März 2003

Sehr geehrte Frau/geehrter Herr

sicherlich haben Sie aus den Presseberichten in letzter Zeit die Spekulationen zu Methylphenidat (Ritalin[®], Medikinet[®], Equasym[®]) mitbekommen, wonach dieses Medikament die „Ausreifung des dopaminergen Systems stört“ und die „jahrelange Einnahme in einer Zeit, in der sich das Gehirn entwickelt, eine Parkinson-artige Erkrankung im höheren Lebensalter begünstigt“ (arznei-telegramm 2002, Jg 33, Nr. 1, Seite 16). Diese Spekulation beruht vor allem auf Ergebnissen einer tierexperimentellen Studie an normalen, jungen Ratten.

Methylphenidat ist ein Medikament, das seit über 60 Jahren in der Therapie von Kindern- und Jugendlichen mit einer Aufmerksamkeits- und Hyperaktivitäts-Störung (ADHS, Synonym: Hyperkinetisches Syndrom) verwendet wird. Dessen Wirksamkeit wurde in zahlreichen klinischen Studien belegt. Bislang wurde bei sachgemäßer Anwendung von keinen schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet; in der wissenschaftlichen Literatur wurde bisher kein einziger Fall eines durch Methylphenidat hervorgerufenen Parkinson-Syndromes berichtet.

Unsere Klinik ist dennoch sehr daran interessiert, diese Fragestellung wissenschaftlich abzuklären. Auf diese Fragestellung wurden wir durch die Autobiographie des amerikanischen Schauspielers Michael J. Fox aufmerksam gemacht. Herr Fox hat ein Parkinson-Syndrom und beschreibt in der Autobiographie eine Aufmerksamkeits- und Hyperaktivitäts-Störung im Kindesalter. Wir möchten herausfinden, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Aufmerksamkeits- und Hyperaktivitäts-Störung im Kindes- und Jugendalter und der Entstehung eines Parkinson-Syndroms im

Klinik und Poliklinik für Kinder- und
Jugendpsychiatrie und Psychotherapie
Fuchsleinstr. 15
97080 Würzburg

Tel.: (09 31) 2 01 – 78020/77940
Fax: (09 31) 2 01 – 77680
manfred.gerlach@mail.uni-wuerzburg.de
www.uni-wuerzburg.de/kjpsych/



Erwachsenenalter gibt. Dies ist der Grund für die beiden Fragebogen, die Ihnen jetzt vorliegen. Der erste Fragebogen zu Kindheit und Entwicklung wurde von uns in Anlehnung an die Diagnose-Kriterien der ADHS im Kindes- und Jugendalter modifiziert. Der WURS-k-Fragebogen ist ein international anerkannter Fragebogen zur Befragung von Erwachsenen, ob bei diesen in der Kindheit ein ADHS vorhanden war.

Entschuldigen Sie den Umfang und lassen Sie sich bitte nicht abschrecken, Sie wirken an der Beantwortung einer ganz wichtigen Frage mit. Wir versprechen uns wertvolle Hinweise für die Entstehung der Parkinson-Krankheit.

Beide Fragebogen sollen, wenn möglich, sowohl von einem jüngeren Parkinson-Patienten als auch von seinem nicht betroffenen Partner oder nicht verwandten Bekannten/Partner ausgefüllt werden. Die ausgefüllten Fragebogen werden nach datenschutzrechtlichen Bestimmungen von uns ausgewertet.

Ganz herzlichen Dank für Ihre Mühe. Wir versprechen, die Ergebnisse der Befragung an die deutsche Parkinson-Vereinigung weiter zu geben, damit diese dann in den entsprechenden Vereinsmitteilungen abgedruckt werden können.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. Manfred Gerlach

Dr. Susanne Walitza

Figur 7.3: Einverständniserklärung der Studienteilnehmer

Untersuchung zum Zusammenhang von Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitäts – Störungen im Kindes- und Jugendalter und der Entstehung eines Parkinson-Syndroms

Einverständniserklärung

Ich bin mündlich und schriftlich über die vorliegende Untersuchung informiert worden und bin damit einverstanden, dass ich an einer Fragebogenuntersuchung teilnehme.

Folgende Fragebögen werden Ihnen ausgehändigt:

1. Der WURS-K ist ein international anerkannter Fragebogen zur Befragung von Erwachsenen, ob bei diesen eine Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitäts-Störung vorhanden war.
2. Der von der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie der Universität Würzburg entwickelte Fragebogen dient ebenfalls der Erhebung von Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitäts- Störungen in Kindheit und Jugend und der Erfassung möglicher relevanter Faktoren für die Entwicklung einer Parkinsonerkrankung (vor allem soll der Frage nach einer früheren medikamentösen Behandlung nachgegangen werden).

Datenschutzerklärung:

Die im Rahmen dieser Untersuchung aufgezeichneten Daten werden ohne die Namen (d.h. anonymisiert) für eine wissenschaftliche Fragestellung ausgewertet. Beim Umgang mit den aufgezeichneten Daten werden die Grundsätze des Datenschutzes beachtet.

Ich bin mit der Teilnahme an der Fragebogen-Untersuchung einverstanden

Ort, Datum

Name

Figur 7.4: Kurzform der Wender Utah Rating Scale (WURS-k)

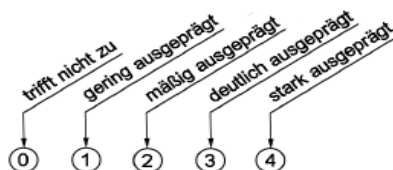
Anhang WURS-k

Name _____	Vorname _____
Geboren am _____	Alter _____
Schulabschluss _____	Geschlecht männlich <input type="checkbox"/>
	weiblich <input type="checkbox"/>
Datum _____	Parkinson Krankheit ja <input type="checkbox"/>
	nein <input type="checkbox"/>

Wender-Utah-Rating-Scale (WURS-k)

Deutsche Bearbeitung von P. Retz-Junginger, G.-E. Trott, W. Retz & M. Rösler

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



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

Zum Beispiel:

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

① ② ③ ④

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

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

Bitte Überprüfen Sie, ob Sie alle Fragen beantwortet haben!

Figur 7.5: Fragebogen zu Kindheit und Entwicklung U40

Fragebogen zu Kindheit und Entwicklung U40

Code: _____

Datum: _____

Geschlecht: m/w

Alter: _____

Dauer der Parkinsonerkrankung seit _____ Jahren; Teilnehmer nicht erkrankt

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre Kindheit und Ihre Zeit in der Grundschule. Bitte beantworten Sie die Fragen, in dem Sie anhand der folgenden Skala die Häufigkeit der Symptome einschätzen: - nie - selten - manchmal - häufig - immer

	nie	selten	manch- mal	häufig	immer
1. Wie häufig kamen bei Ihren Schulaufgaben Flüchtigkeitsfehler vor?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Hatten Sie ausgeprägte Angst vor Blut, Verletzungen oder Spritzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Wurden Aufgaben nicht bis zu Ende durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Wie oft haben Sie Gegenstände verloren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Hatten Sie anhaltend Angst vor bestimmten Tieren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Ließen Sie sich kaum von anderen Dingen ablenken?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Zappelten Sie häufig mit Händen und Füßen oder rutschten Sie auf dem Stuhl herum?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Liefen Sie oft hin und her und kletterten auf Möbel etc., obwohl es in der Zeit unpassend war?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Wie häufig haben Sie nicht zugehört, wenn andere Sie ansprachen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Bewegten Sie sich viel weniger als es den Eltern recht war?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Waren Sie als Kind öfter z.B. wegen Unfällen oder in ärztlicher Behandlung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	nie	selten	manch- mal	häufig	immer
12. Platzen Sie häufig mit einer Antwort heraus, bevor die Frage gestellt war?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Haben Sie als Kind oft Medikamente einnehmen müssen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Haben Sie wenig geredet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Wurden Sie schnell wütend?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Haben Sie sich den Anweisungen von Erwachsenen widersetzt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Hatten Sie wenig Kontakt zu Gleichaltrigen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Machten Sie sich selten Sorgen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Hatten Sie eine ausgeprägte Angst, wenn Sie mit fremden oder wenig vertrauten Gleichaltrigen zusammen waren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Hatten Sie anhaltende Angst in Leistungssituationen (z.B. Klassenarbeiten) zu versagen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Hatten Sie Angst vor Höhen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Litten Sie oft unter körperlichen Beschwerden (Übelkeit, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Konnten Sie gut ruhig spielen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Waren Sie übermäßig besorgt, dass den Eltern etwas Schlimmes zustoßen könnte?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Waren Sie oft sehr bedrückt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Konnten Sie gut abwarten bis Sie an der Reihe waren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Hatten Sie eine ausgeprägte Angst vor Fahrstühlen und engen Räumen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Fiel es Ihnen leicht, längere Zeit die Aufmerksamkeit bei Aufgaben aufrechtzuerhalten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Standen Sie im Unterricht oder anderen Situationen in denen Sitzenbleiben erwartet wurde, auf?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Waren Sie vergesslich?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	nie	selten	manch- mal	häufig	immer
31. Haben Sie andere Kinder gestört?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. Hatten Sie wenig Angst sich von Ihren Eltern zu trennen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33. Konnten Sie beim Spielen oder in der Gruppe nur schwer erwarten, bis Sie an der Reihe waren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34. Hatten Sie eine Vorliebe für Aufgaben, die länger andauernde geistige Anstrengungen erforderten? (Unterricht)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35. Hatten Sie jemals Tics (d.h. ungewöhnliche, plötzliche Bewegungen) im Gesicht bzw. in anderen Teilen Ihres Körpers gehabt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36. Mußten Sie zeitweise unbeabsichtigt Worte oder Geräusche von sich geben, wie z.B. Grunzen, Räuspern oder irgendwelche Worte?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37. Konnten Sie oftmals nicht ein- oder durchschlafen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
38. Hatten Sie oftmals wenig Appetit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
39. Waren Sie oft leichtsinnig und mußten von den Erwachsenen zur Vorsicht ermahnt werden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Im Folgenden beantworten Sie bitte die Fragen, wenn möglich mit kurzen Stichworten

40. Leiden Ihre Eltern (ebenfalls) an einer Neurologischen Erkrankung?

Wenn ja, an welcher _____
Seit welchem Alter _____

41. Haben Sie Geschwister, die ebenfalls an einer Neurologischen Störung erkrankt sind?

Wenn ja, an welcher _____

42. Haben Sie in Kindheit und/oder Jugend Drogen (Haschisch, Kokain) konsumiert?

Wenn ja, welche _____
Wie lange, wieviel _____

43. Wurden Sie in Ihrer Kindheit/Jugend über einen längeren Zeitraum mit einem Medikament behandelt?

Wenn ja, mit welchem _____

44. Gab es in Ihrer Kindheit längere Krankenhausaufenthalte?

Wenn ja, warum _____

Wie oft/wie lange _____

45. In welchem Alter sind Sie an Parkinson erkrankt? _____

46. Haben Sie in irgendeiner Zeit Methylphenidat zur Behandlung eines hyperkinetischen
Syndroms oder einer Narkolepsie eingenommen? Ja Nein

Wenn ja, über welchen Zeitraum und wie hoch dosiert?

8. Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
ASA	American Psychiatric Association
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
d	Tag
DA	Dopamin
DAT	Dopamin-Transporter
DAT.../...	Dopamin-Transporter Gen Nummer... /Gen-Name...
DGJKP	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DR	Dopamin-Rezeptor
et al.	et alii
GABA	γ -Aminobuttersäure
Glu	Glutamat
GPI	Globus pallidus pars lateralis
GPM	Globus pallidus pars medialis
5-HTT	5-Hydroxytryptamintransporter
HKS	Hyperkinetische Störungen
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IPS	idiopathisches Parkinson-Syndrom
kg	Kilogramm
LC	Locus coeruleus
mg	Milligramm
MPH	Methylphenidat
MPTP	1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin
N	Anzahl der unabhängigen Beobachtungen
NET.../...	Noradrenalin-Transporter Gen Nummer.../Gen-Name...
p	p-Wert, Signifikanzwert
SD	Standardabweichung

SLC	solute carrier family
SN	Substantia nigra
SNc	Substantia nigra pars compacta
SNr	Substantia nigra pars reticulata
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
STN	Nucleus subthalamicus
U40	Fragebogen zu Kindheit und Entwicklung U40
WHO	World Health Organisation
WURS	Wender Utah Rating Scale
WURS-k	deutsche Kurzform der Wender Utah Rating Scale
ZNS	Zentralnervensystem

9. Literaturverzeichnis

Abikoff, H., Hechtman, L., Klein, RG., Gallagher, R., Fleiss, K., Etcovitch, J., Cousins, L., Greenfield, B., Martin, D., Pollack, S. (2004). Social functioning in children with ADHD treated with long-term methylphenidate and multimodal psychosocial treatment. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 43 (7), 820-829.

American Psychiatric Association (APA) (2003). *Diagnostisches und Statistisches Manual psychischer Störungen – Textrevision* (DSM-IV-TR-deutsche Ausgabe). Hogrefe Verlag, Göttingen.

Arnsten, AFT. (2006). Fundamentals of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Circuits and Pathways. *The Journal of Clinical Psychiatry* 67 (Supplement 8), 7-12.

Banerjee, TD., Middleton, F., Faraone, SV. (2007). Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta paediatrica* 96, 1269-1274.

Banaschewski, T., Coghill, D., Santosh, P., Zuddas, A., Asherson, P., Buitelaar, J., Danckaerts, M., Döpfner, M., Faraone, SV., Rothenberger, A., Sergeant, J., Steinhausen, HC., Sonuga-Barke, EJS., Taylor, E. (2008). Langwirksame Medikamente zur Behandlung der hyperkinetischen Störungen. Eine systematische Übersicht und europäische Behandlungsleitlinien. Teil 1: Übersicht und Empfehlungen. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie* 36 (2), 81-95.

Banaschewski, T., Becker, K., Scherag, S., Franke, B., Coghill, D. (2010). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview. *European Child and Adolescent Psychiatry* 19, 237-257.

Bernheimer, H., Birkmayer, W., Hornykiewicz, O., Jellinger, K., Seitelberger, F. (1973). Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington: Clinical, morphological and neurochemical correlations. *Journal of the Neurological Sciences* 20, 415-455.

Biederman, J., Faraone, SV. (2005). Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 366, 237-48.

Botting, N., Powls, A., Cooke, RW., Marlow, N. (1997). Attention deficit hyperactivity disorders and other psychiatric outcomes in very low birthweight children at 12 years. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 38, 931-941.

Bradley, C. (1937). The behavior of children receiving Benzedrine. *The American Journal of Psychiatry* 94, 577-585.

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2011). Methylphenidat auch für Erwachsene: BfArM erweitert Zulassung. *Pressemitteilung* 02/11.

Calne, D. (2005). A definition of Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 11, 39-40.

Cantwell, DP. (1996). Attention Deficit Disorder: A Review of the past 10 years. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 35, 978-987.

Castellanos, FX., Giedd, JN., Elis, J., Marsh, WL., Ritchie, GF., Hamburger, SD., Rapoport, JL. (1997). Controlled stimulant treatment of ADHD and comorbid Tourette's syndrome: effects of stimulant and dose. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 36, 589-596.

Collip, P.J., Chen, S.Y., Maitinsky S. (1983). Manganese in infant formulas and learning disability. *Annals of Nutrition and Metabolism* 27(6), 488-494.

Curatolo, P., Paloscia, C., D'Agati, E., Moavero, R., Pasini, A. (2009). The neurobiology of attention deficit/hyperactivity disorder. *European Journal of Paediatric Neurology* 13, 299-304.

De Lau, L.M., Breteler, M.M. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology* 5, 525-535.

Del Campo, N., Chamberlain, S.R., Sahakian, B.J., Robbins, T.W. (2011). The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 69 (12), e145-e157.

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie u.a. (Hrsg.) (2007). *Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säugling-, Kindes- und Jugendalter*. 3. überarbeitete Auflage. Deutscher Ärzte Verlag.

Dilling, H., Freyberger, H.J. (Hrsg.) (2010). *Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen. Mit Glossar und Diagnostischen Kriterien ICD-10: DCR-10 und Referenztabellen ICD-10 vs. DSM-IV-TR*. 5. überarbeitete Auflage. Hans Huber Verlag, Bern.

Döpfner, M., Fröhlich, J., Lehmkuhl, G. (2000). *Hyperkinetische Störungen. Leitfaden Kinder- und Jugendpsychotherapie. Band 1*. Hogrefe Verlag, Göttingen, Bern, Toronto, Seattle.

Dopheide, J.A., Pliszka, S.R. (2009). Attention-Deficit-Hyperactivity-Disorder. An Update. *Pharmacotherapy* 29 (6), 656-679.

Economo, vC. (1917). Encephalitis lethargica. *Wiener klinische Wochenschrift* 19, 581-585.

Faraone, SV., Biederman, J., Mick, E. (2006). The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychological Medicine* 36, 159-165.

Franke, B., Vasquez, AA., Johannson, S., Hoogman, M., Romanos, J.; Boreatti-Hümmer, A., Heine, M., Jacob, CP., Lesch, KP., Casas, M., Mibasés, M., Bosch, R., Sánchez-Mora, C., Gómez-Barros, N., Fernàndes-Castill, N., Bayés, M., Halmøy, A., Hallestad, H., Landaas, ET., Fasmer, OB., Knappskog, PM., Heister, AJGAM., Kiemeny, LA., Kooij, JJS., Boonstra, AM., Kann, CC., Asherson, P., Faraone, SV., Buitelaar, JK., Haavik, J., Cormand, B., Ramos-Quiroga, JA., Reif, A. (2010). Multicenter Analysis of the SLC6A3/DAT 1 VNTR Haplotype in Persistent ADHD Suggests Differential Involvement of the Gene in Childhood and Persistent ADHD. *Neuropsychopharmacology* 35, 656-664.

Fuchs, GA. (2002). *Die Parkinsonsche Krankheit. Ursachen und Behandlungsformen*. C.H. Beck Verlag.

Fegert, JM., Hebebrand, J., Kommission Entwicklungspsychopharmakologie der drei Fachgesellschaften (2006). Stellungnahme zu fraglichen kardialen Risiken der Stimulanzengabe. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie* 34 (4), 295-297.

Fox, MJ. (2002). *Lucky Man: A Memoir*. Hyperion, Inc., New York.

Gallagher, DA., Shapira, AH. (2009). Etiopathogenesis and Treatment of Parkinson's Disease. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 9 (10), 860-868.

Gaub, M., Carlson, CL. (1997). Gender differences in ADHD: a metaanalysis and critical review. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 36 (8), 1036-1045.

Gerlach, M., Reichmann, H., Riederer, P. (2003). *Die Parkinson-Krankheit. Grundlagen-Klinik-Therapie*. Springer-Verlag, Wien, New York.

Gerlach, M., Banaschewski, T., Warnke, A., Rothenberger, A. (2003a). Ist ein Parkinson-Syndrom als Spätfolge einer Methylphenidatbehandlung im Kindesalter möglich? Eine empirische Standortbestimmung. *Nervenheilkunde* 22, 80-84.

Graham, J., Banaschewski, T., Buitelaar, J., Coghill, D., Danckaerts, M., Dittmann, RW., Döpfner, M., Hamilton, R., Hollis, C., Holtmann, M., Hulpke-Wette, M., Lecendreux, M., Rosenthal, E., Rothenberger, A., Santosh, P., Sergeant, J., Simonoff, E., Sonuga-Barke, E., Wong, ICK., Zuddas, A., Steinhausen, HC., Taylor, E. (2011). *European guidelines on Managing adverse effects of medication for ADHD. European Child and Adolescent Psychiatry* 20, 17-37.

Herpertz-Dahlmann, B., Resch, F., Schulte-Markwort, M., Warnke, A. (2007). *Entwicklungspsychiatrie. Biopsychologische Grundlagen und die Entwicklung psychischer Störungen*. 2. Auflage. Schattauer-Verlag, Stuttgart, New York.

Huss, M. (2004). Langzeiteffekte der Stimulanzientherapie. In: Schulte-Markwort, M.; Warnke, A. (Hrsg.). *Methylphenidat*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Hüther, G., Bonney, H. (2002). *Neues vom Zappelphilipp. ADS: verstehen, vorbeugen und behandeln*. 7. Auflage, Walter Verlag, Zürich.

Hynd, GW., Her, KL., Novey, ES., Eliopoulos, D., Marshall, R., Gonzales, JJ., Voeller, KK. (1993). Attention-deficit hyperactivity-disorder and asymmetry of the caudate nucleus. *Journal of Child Neurology* 8, 339-347.

Hynd, GW., Semrud-Clikeman, M., Lorys, AR., Novey, ES., Eliopoulos, D., Lyytinen, H. (1991). Corpus callosum morphology in attention deficit-hyperactivity disorder: morphometric analysis of MRI. *Journal of Learning Disabilities* 24, 141-146.

Ishihara, L., Brayne, CA. (2006). A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica* 113, 211-220

Karow, T., Lang-Roth, R. (2003). *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Vorlesungsorientierte Darstellung.* Selbstverlag Thomas Karow.

Kurlan, R. (2002). Methylphenidate to Treat ADHD Is Not Contraindicated in Children with Tics. *Movement Disorders* 17 (1), 5-6.

Lees, AJ. (1992). When Did Ray Kennedy's Parkinson's Disease Begin? *Movement Disorders* 7 (2), 110-116.

Lesch, KP., Heils, A., Riederer, P. (1996). The role of neurotransmitters in excitotoxicity, neuronal cell death, and other neurodegenerative processes. *Journal of Molecular Medicine* 74, 365-378.

Lieberman, A. (2006). Depression in Parkinson's disease – a review. *Acta Neurologica Scandinavica* 113, 1-8.

Moll, GH., Hause, S., Rüter, E., Rothenberger, A., Huether, G. (2001). Early Methylphenidate Administration to Young Rats Causes a Persistent Reduction in the Density of Striatal Dopamine Transporters. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 11 (1), 15-24.

MTA Cooperative Group (1999). A 14-Month Randomized Clinical Trial of Treatment Strategies for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Archives of General Psychiatry* 56, 1073-1086.

Müller, T. (2004). Mood disorders in early Parkinson's disease. *Current Opinion in Psychiatry* 17, 191-196.

Muslimovic, D., Post, B., Speelmann, JD., Schmand, B. (2005). Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology* 65, 1239-1245.

Needleman, HL., Gatsonis, CA. (1990). Low-level lead exposure and the IQ of children. A meta-analysis of modern studies. *Journal of the American Medical Association* 263 (5), 673-678.

Nissen, SE. (2006). ADHD drugs and cardiovascular risk. *The New England Journal of Medicine* 354, 1445-1448.

Peiffer, J., Schröder, JM., Paulus, W. (2002). *Neuropathologie. Morphologische Diagnostik der Krankheiten des Nervensystems und der Skelettmuskulatur.* Springer-Verlag, Berlin.

Pelz, R., Banaschewski, T., Becker, K. (2008). Methylphenidat-Retard-Präparate bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS – Eine Übersicht. *Klinische Pädiatrie* 220 (2), 93-100.

Polanczyk, G., de Lima, MS., Horta, BL., Biederman, J., Rhode, LA. (2007). The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review and Metaregression Analysis. *The American Journal of Psychiatry* 164 (6), 942-948.

Rappley, MD. (2005). Attention deficit-hyperactivity disorder. *The New England Journal of Medicine* 352 (2), 165-196.

Remschmidt, H. (2005). Global consensus on ADHD/HKD. *European Child and Adolescent Psychiatry* 14, 127-137.

Renner, T.J., Gerlach, M., Romanos, M., Herrmann, M., Relf, A., Fallgatter, A.J., Lesch, K.P. (2008). Neurobiologie des Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätssyndroms. *Der Nervenarzt* 79, 771-781.

Retz-Junginger, P., Retz, W., Blocher, D., Weijers, H.G., Trott, G.E., Wender, P.H., Rösler, M. (2002). Wender Utah Rating Scale (WURS-K). Die deutsche Kurzform zur retrospektiven Erfassung des hyperkinetischen Syndroms bei Erwachsenen. *Der Nervenarzt* 73, 830-838.

Retz-Junginger, P., Retz, W., Bocker, D., Stieglitz, R.D., Georg, T., Supprian, T., Wender, P.H., Rösler, M. (2003). Reliability and validity of the German short version of the Wender Utah Rating Scale for the retrospective assessment of attention deficit/hyperactivity disorder. *Der Nervenarzt* 74, 987-993.

Roeltgen, D.P., Schneider, J.S. (1991). Chronic Low-Dose MPTP in Nonhuman Primates: A Possible Model for Attention Deficit Disorder. *Journal of Child Neurology* 6, 82-98.

Schachter, H.M., Pham, B., King, J., Langford, S., Moher, D. (2001). How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of Attention-Deficit-Hyperactivity Disorder in children and Adolescent? *Canadian Medical Association Journal* 165, 1475-1488.

Schapira, A.H. (2010). Complex I: inhibitors, inhibition and neurodegeneration. *Experimental Neurology* 224, 331-335.

Schapira, A.H., Jenner, P. (2011). Etiology and Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Movement Disorders* 26 (6), 1049-1055.

Schulte-Markwort, M., Warnke, A. (2004). *Methylphenidat*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Sharma, A., Couture, J. (2014). A Review of the Pathophysiology, Etiology, and Treatment of Attention-Deficit-Hyperactivity Disorder (ADHD). *Annals of Pharmacotherapy* 48 (2), 209-225.

Sian, J., Gerlach, M., Youdim, MBH., Riederer, P. (1999). Parkinson's disease: a major hypokinetic basal ganglia disorder. *Journal of Neural Transmission* 106, 443-476.

Sobanski, E., Alm, B. (2004). Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Erwachsenen. Ein Überblick. *Der Nervenarzt* 75, 697-716.

Spencer, T.J., Biederman, J., Coffrey, B., Geller, D., Wilens, T., Faraone, SV. (1999). The 4-year course of tic disorders in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry* 56, 842-847.

Staller, J., Faraone, SV. (2006). Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Girls. Epidemiology and Management. *CNS Drugs* 20 (2), 107-123.

Steinhausen, HC. (2006). *Psychische Störungen bei Kindern und Jugendlichen. Lehrbuch der Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie*. 6. Auflage. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, München.

Swanson, JM., Kinsbourne, M., Nigg, J., Lanphaer, B., Stefanos, GA., Volkow, N., Taylor, E., Casey, BJ., Castellanos, FX., Wadhawa, P. (2007). Etiologic Subtypes of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: Brain Imaging, Molecular Genetic and Environmental Factors and the Dopamine Hypothesis. *Neuropsychology Review* 17, 39-59.

Taylor, A., Shoumitro, D., Unwin, G. (2011). Scales for the identification of adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a systematic review. *Research in Developmental Disabilities* 32, 924-938.

Taylor, E., Döpfner, M., Sergeant, J., Asherson, P., Banaschewski, T., Buitelaar, J., Coghill, D., Danckaerts, M., Rothenberger, A., Sonuga-Barke, E., Steinhausen, HC., Zuddas, A. (2004). European clinical guidelines for hyperkinetic disorder – first upgrade. *European Child and Adolescent Psychiatry* 13, 1/7-1/30.

Thapar, A., Fowler, T., Rice, F., Scourfield, J., van den Bree, M., Thomas, H., Harald, G., Hay, D. (2003). Maternal Smoking During Pregnancy and Attention Deficit Hyperactivity Disorder Symptoms in Offspring. *The American Journal of Psychiatry* 160, 1985-1989.

Thümler, R. (1989). *Kurzmonographien Sandoz 29. Morbus Parkinson*. Sandoz AG, Nürnberg.

Trepel M. (1999). *Neuroanatomie. Struktur und Funktion*. Urban & Fischer Verlag.

Tutty, S., Gephart, H., Wurzbacher, K. (2003). Enhancing behavioral and social skill functioning in children newly diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder in a pediatric setting. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics* 24(1), 51-57.

Van der Oord, S., Prins PJM., Oosterlaan, J., Emmelkamp, PMG. (2008). Efficacy of methylphenidate, psychosocial treatments and their combination in school-aged children with ADHD: A meta-analysis. *Clinical Psychology Review* 28, 783-800.

Wallesch, CW. (Herausgeber) (2005). *Neurologie-Diagnostik und Therapie in Klinik und Praxis*. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.

Ward, MF., Wender, PH., Reimherr, FW. (1993). The Wender Utah Rating Scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *The American Journal of Psychiatry* 150, 885-890.

Warnke, A., Satzger-Harsch, U. (2004). *ADHS. Das Aufmerksamkeitsdefizit-Syndrom*. TRIAS Verlag, Stuttgart.

Warnke, A., Walitzer, S. (2004). Methylphenidat in der Behandlung der Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS). In: Schulte-Markwort, M.; Warnke, A. (Hrsg.). *Methylphenidat*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Warnke, A., Wewetzer, C., Trott, GE, Wirth, W., Hemminger, U. (2005). Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend. In: Möller, HJ., Laux, G., Kapfhammer, HP. (Herausgeber). *Psychiatrie und Psychotherapie*. 2., neu bearbeitete und ergänzte Auflage (Nachdruck), Springer Medizin Verlag, Heidelberg.

Wilens, TE., Faraone, SV., Viederman, J., Guanawardene, S. (2003). Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. *Pediatrics* 111, 179-185.

Wirdefeldt, K., Adami, HO., Cole, P., Trichopoulos, D., Mandel, J. (2011). Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *European Journal of Epidemiology* 26, 1-58.

Yuan, J., McCann, U., Ricaurte, G. (1997). Methylphenidate and brain dopamine neurotoxicity. *Brain Research* 767, 172-175.

Zentrales adhs-netz. (19.03.2012). Stellungnahme des zentralen adhs-netzes zu häufigen Fehlinformationen der Presse zur Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS). URL: www.zentrales-adhs-netz.de.

10. Abbildungsverzeichnis

			Seite
Tabelle	1.2.2-1	Klassifikation der Parkinson-Syndrome	4
Abbildung	1.3.2-1	Kriterien für die Diagnose einer hyperkinetischen Störung nach ICD-10 und einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung nach DSM-IV	8
Abbildung	1.4-1	Strukturformel von Methylphenidat	9
Abbildung	2.1.2-1	Vereinfachte Darstellung der Neuroanatomie, Neuro-chemie und Funktion eines neuronalen Regelkreises: die sog. motorische Schleife	11
Abbildung	2.1.2-2	Vereinfachte Darstellung der Neuroanatomie, Neurochemie und Pathofunktion der motorischen Schleife bei der Parkinson-Krankheit	14
Tabelle	3.2.3-1	Items der Summenscores und Maximalscores der WURS-k	28
Tabelle	3.3.3-1	Items der Subscores und Maximalscores des U40	30
Tabelle	4.1.2-1	Alters- und Geschlechterverteilung in den Untersuchungsgruppen	33
Tabelle	4.1.3-1	Verteilung der Schulbildung in den Untersuchungsgruppen	33
Tabelle	4.2.2-1	Faktoren der WURS-k – Gesamtgruppe der Parkinson-Patienten	36
Tabelle	4.2.2-2	Faktoren der WURS-k – Gruppe der jungerkrankten Parkinson-Patienten	37
Tabelle	4.2.3-1	Subscores des U40 – Gesamtgruppe der Parkinson-Patienten	39
Tabelle	4.2.3-2	Subscores des U40 – Gruppe der jungerkrankten Parkinson-Patienten	40

Danksagung

Als erstes möchte ich Herrn Professor Warnke, dem ehemaligen Chefarzt der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Würzburg und seinem Nachfolger Herrn Professor Romanos dafür danken, dass sie mir die Möglichkeit gaben, meine Promotion in ihrer Abteilung zu erstellen.

Besonderer Dank gilt Frau Professor Walitza, die mit ihrer Betreuung und ihrem Engagement den größten Anteil am Zustandekommen dieser Arbeit hat.

Ebenfalls außerordentlicher Dank gilt Herrn Doktor Scheuerpflug, ohne dessen Hilfe sich die statistische Auswertung dieser Arbeit deutlich schwieriger gestaltet hätte und der stets ein offenes Ohr für meine Fragen hatte.

Bedanken möchte ich mich auch bei den Probanden – insbesondere bei den Mitgliedern der Parkinsonvereine „Schneckenhaus“ und „Club U40“ – die so zahlreiche Fragebögen beantwortet und zurückgesendet haben.

Abschließend danke ich meinem so treuen Freundeskreis für unendliche Geduld und fleißiges Korrekturlesen und natürlich meinen geliebten Eltern, ohne deren Antrieb und Unterstützung meine Doktorarbeit wahrscheinlich nie zu einem Ende gekommen wäre.

