

Aus der Klinik für Nuklearmedizin
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H.-W. Müller

**Über den Einfluss der Dopamintransporterdichte auf neuropsychologische
Testleistungen von ADHD-Patienten**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Viviane Uerdingen

2008

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bernd Nürnberg
Dekan

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Rolf Larisch

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Georg Winterer

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung	1
1.1	ADHD	1
1.1.1	Historie und Nomenklatur	1
1.1.2	Epidemiologie / Prävalenz	3
1.1.3	Diagnostik	4
1.1.4	Ätiologie / Pathophysiologie	6
1.1.4.1	Neurobiologie	6
1.1.4.2	Genetik	8
1.1.4.3	Umweltbedingte Risikofaktoren	11
1.1.5	Therapie	14
1.1.5.1	Therapie bei Kindern und Jugendlichen	14
1.1.5.2	Therapie bei Erwachsenen	15
1.2	Dopamin und ADHD	17
1.2.1	Katecholamine	17
1.2.2	Dopaminstoffwechsel	18
1.2.3	Dopaminbahnen	19
1.2.4	Einflüsse des Dopamins auf Erkrankungen	20
1.2.5	Dopaminrezeptoren	22
1.2.6	Der Dopamintransporter	23
1.2.7	DAT-Regulation	25
1.2.8	DAT-Bildgebung	25
1.3	Neuropsychologie von ADHD	27
1.4	Fragestellung / Hypothese	32
2	Material und Methoden	33
2.1	Patienten und Probanden	33
2.1.1	Patientenkollektiv	33
2.1.2	Probandenkollektiv	34
2.2	Neuropsychologie	35
2.3	Nuklearmedizin	47

3	Ergebnisse	49
3.1	DAT-Dichte bei Patienten und Probanden	49
3.2	DAT-Dichte bei Frauen und Männern	50
3.3	DAT-Dichte und Alter	50
3.4	Einfluss des Status auf die Dichte des DAT	53
3.5	Neuropsychologische Tests	54
3.5.1	Neuropsychologische Gedächtnistests	54
3.5.2	Neuropsychologische Aufmerksamkeitstests	56
3.5.3	Neuropsychologische Tests für exekutive Funktionen	58
3.5.4	Neuropsychologische Tests für visuokonstruktive Fähigkeiten	59
3.6	Korrelation des DAT mit neuropsychologischen Tests	61
3.6.1	Korrelation DAT und Neuropsychologie beim Gesamtkollektiv	61
3.6.2	Korrelation DAT und Neuropsychologie beim Patientenkollektiv	63
3.6.3	Korrelation DAT und Neuropsychologie beim Probandenkollektiv	63
4	Diskussion	66
4.1	Zusammenfassung der wichtigsten Befunde	66
4.2	Problemorientierte Diskussion	68
4.3	Literaturdiskussion der Ergebnisse	74
4.3.1	DAT-Dichte und Status	74
4.3.2	DAT-Dichte und Geschlecht	75
4.3.3	DAT-Dichte und Alter	76
4.3.4	Neuropsychologie	79
4.3.4.1	Gedächtnistests	79
4.3.4.2	Exekutive Funktionen	82
4.3.4.3	Aufmerksamkeitstests	85
4.3.4.4	Visuokonstruktive Fähigkeiten	89
4.3.5	Korrelation DAT-Dichte und Neuropsychologie	90
4.4	Ausblicke	96
5	Zusammenfassung	97
6	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	99
7	Literatur und Anhang	101

1.1 Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts Störung

1.1.1 Historie und Nomenklatur

Das Erscheinungsbild von ADHD wurde 1844 vom Frankfurter Nervenarzt Dr. Heinrich Hoffmann in seinem Bilderbuch „Der Struwwelpeter“ als „Zappelphilipp“ beschrieben:

*... "Ob der Philipp heute still
Wohl bei Tische sitzen will ?
Also sprach in ernstem Ton
Der Papa zu seinem Sohn,
Und die Mutter blickte stumm
Auf dem ganzen Tisch herum.
Doch der Philipp hörte nicht,
Was zu ihm der Vater spricht.
Er gaukelt
Und schaukelt,
Er trappelt
Und zappelt
Auf dem Stuhle hin und her“ ... (Auszug aus dem Struwwelpeter)*

Die erste wissenschaftliche Beschreibung des Krankheitsbildes erfolgte 1902 vom englischen Kinderarzt George Still (The Goulstonian Lectures). Er untersuchte 43 Kinder, hauptsächlich Jungen. Die Kinder zeigten Symptome der Verweigerungshaltung, extremen Emotionalität, eingeschränkten Dauer- aufmerksamkeit und ungenügend regelgeleitetes Verhalten. Die untersuchten Kinder waren weder geistig behindert noch stammten sie aus chaotischen oder lieblosen Familienverhältnissen. Still folgerte daraus, dass das auffällige Verhalten der beobachteten Kinder nicht durch die Umgebung hervorgerufen worden sein könnte, sondern einer mangelnden Entwicklung der willentlichen Hemmung des Verhaltens entspringe. Für diese ungenügende Kontrolle machte er noch unbekannte hirnorganische Defizite verantwortlich.

Bei der Nomenklatur der Erkrankung bediente man sich zweier unterschiedlicher Klassifikationssysteme. Das DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) und die ICD (Internationale Klassifikation von Krankheiten) stellen zwei Klassifikationssysteme für psychische Krankheiten dar. Das DSM stammt von der American Psychiatric Association und ist ein Klassifikationssystem für psychische Störungen und Verhaltensauffälligkeiten, welches vor allem im anglo-amerikanischen Schrifttum verwendet wird. Die ICD stammt von der WHO und ist ein Klassifikationssystem für alle Krankheiten, welches vor allem im europäischen Raum eingesetzt wird (Dilling et al., 2004; Saß et al., 1996).

Historisch gab es unterschiedliche Namen für ADHD. Die Bezeichnungen Hyperkinetisches Syndrom (HKS) oder Hyperaktivitätsyndrom wurden bis in die 70er-Jahre synonym mit der Bezeichnung Minimale Cerebrale Dysfunktion (MCD) in beiden Klassifikationssystemen verwendet.

Im Jahre 1978 wurde in der ICD-9 und 1980 im DSM-III das Hyperkinetische Syndrom als eigenständiges Krankheitsbild abgegrenzt. In der ICD-9 wurde der im deutschen Sprachraum auch heute noch gebräuchliche Begriff des hyperkinetischen Syndroms des Kindesalters mit Störung von Aufmerksamkeit und Konzentration eingeführt. Das DSM-III benutzte den Begriff Attention Deficit Disorder (ADD). Zu dieser Zeit unterschied man im anglo-amerikanischen Schrifttum eine Aufmerksamkeitsstörung mit und ohne Hyperaktivität. Diese Unterscheidung wurde 1987 aufgegeben, weil man annahm, dass Aufmerksamkeitsstörungen in der Regel mit Hyperaktivität vergesellschaftet seien. Es wurde daraufhin der Begriff Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHD) eingeführt.

Erst im Jahre 1994 wurde im DSM-IV berücksichtigt, dass aufmerksamkeitsgestörte Kinder nicht immer hyperaktiv sein müssen, so dass zur Diagnose der Erkrankung die Symptome der Aufmerksamkeitsstörung entscheidend waren.

Folgerichtig haben die verwendeten Begriffe ADD (attention deficit disorder) bzw. ADHD (attention-deficit/hyperactivity disorder) die alten Bezeichnungen abgelöst. Die entsprechenden deutschen Bezeichnungen lauten ADS (Aufmerksamkeits-Defizit-Syndrom) bzw. ADHS (Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung).

1.1.2 Epidemiologie / Prävalenz

ADHD ist eine der häufigsten kinder- und jugendpsychiatrischen Erkrankungen, die schätzungsweise 5-10% der Kinder (Faraone et al., 2003) und 4% der Erwachsenen (Faraone, 2004) weltweit betrifft.

Nordamerikanische Studien kommen zu geringfügig anderen Prävalenzen. Goldman et al. (1998) berichteten über eine Prävalenz von ADHD von 1,7%-17,8%, Elia et al. (1999) von 3%-6% und Brown et al. (2001) von 4%-12%.

Auch in Deutschland bestätigen sich heterogene Prävalenzangaben. Lauth und Kollegen beschrieben 1995 eine Prävalenz von 7,2% unter Grundschulkindern im Alter von 7-11 Jahren. Hingegen geben Baumgärtel et al. (1995) an, dass 17,8% aller Grundschul Kinder die DSM-IV Kriterien für ADHD im Lehrerurteil erfüllen.

Faraone et al (2003) legen in einer Studie dar, dass die Prävalenz von ADHD in den USA vergleichbar ist mit anderen Ländern. Die unterschiedlichen Raten seien auf methodische Unterschiede in den Kriterien zurückzuführen, welche die Erkrankung definieren. Diese unterschiedlichen Angaben sind zurückzuführen auf die divergierenden Klassifikationssysteme des ICD-10 und des DSM-IV.

Unabhängig davon ist ADHD in allen Regionen der Welt eine häufige Erkrankung. Jungen erkranken häufiger an ADHD als Mädchen (Cantwell, 1996). Diese männliche Prädominanz wird einerseits dadurch erklärt, dass Jungen eher phänotypisch zu auffälligem Verhalten als Mädchen tendieren, und andererseits in einem echten Geschlechtsunterschied in der Prävalenz der Erkrankung. Die Verteilung unter den Geschlechtern ist bei Erwachsenen weniger ausgeprägt als bei Kindern. In der Kindheit wird ein Verhältnis männlich-weiblich von bis zu 10:1 beschrieben, bei Erwachsenen 2:1 (Millstein et al., 1997).

Das Geschlechterverhältnis zwischen den ADHD-Subtypen scheint sich zu unterscheiden: Mädchen zeigen eher den unaufmerksamen Typ als Jungen, während Jungen eher zum hyperaktiv-impulsiven Typ neigen als Mädchen. Der kombinierte Typ kommt jedoch bei beiden Geschlechtern am häufigsten vor (Biederman et al., 2002; Baumgaertel et al., 1995).

ADHD ist eine Erkrankung, die auch Erwachsene betrifft. Faraone und Kollegen berichteten, dass bis zu 50% der Kinder mit ADHD auch im Erwachsenenalter

Symptome zeigten. Barkley et al. (1998) fanden sogar ein Fortbestehen der Symptome im Erwachsenenalter in bis zu 75%.

Zuverlässige Daten über die demographische Verteilung von ADHD, besonders für die sozio-ökonomischen Variablen, sind bisher nicht vorhanden. Städtisch lebende Kinder haben höhere Prävalenzen als ländlich lebenden Kinder. (Offord et al., 1987) Hierbei bleibt jedoch unklar, ob dieser Effekt an der unterschiedlichen Zugänglichkeit zur medizinischen Versorgung liegt.

1.1.3 Diagnostik

Die Diagnose von ADHD erfolgt anamnestisch. Bislang sind weder Labortests noch psychologische Tests mit ausreichender Sensitivität und Spezifität verfügbar.

Für die Diagnose können die ICD-10 und das DSM-IV herangezogen werden. Die ICD-10 unterscheidet zwischen einer einfachen Aufmerksamkeits- und Aktivitätsstörung (F 90.0), einer hyperkinetischen Störung des Sozialverhaltens (F 90.1), sonstigen hyperkinetischen Störungen (F90.8) und nicht näher bezeichneten hyperkinetischen Störungen (F90.9). Die hyperkinetische Störung ist in der ICD-10 charakterisiert durch einen frühen Beginn, meist in den ersten fünf Lebensjahren, einen Mangel an Ausdauer bei Beschäftigungen, die kognitiven Einsatz verlangen und eine Tendenz, von einer Tätigkeit zu einer anderen zu wechseln, ohne etwas zu Ende zu bringen. Hinzu kommt eine desorganisierte, mangelhaft regulierte und überschießende Aktivität. Verschiedene andere Auffälligkeiten können zusätzlich vorliegen. Beeinträchtigung kognitiver Funktionen ist häufig, spezifische Verzögerungen der motorischen und sprachlichen Entwicklung kommen überproportional oft vor. Sekundäre Komplikationen sind dissoziales Verhalten und niedriges Selbstwertgefühl. Da diese Beschreibungen für eine Diagnose zu wenig abgrenzbare und bewertbare Symptome bieten, werden auch in Deutschland die ausführlichen diagnostischen Kriterien des DSM-IV verwendet, durch die die Störung besser definiert ist. Das DSM-IV definiert eine Gruppe von Störungen, die als Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHD) bezeichnet werden. Aktuell beinhaltet das DSM-IV verschiedene diagnostische Kriterien für die Symptome der Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität bei ADHD. Auf diese Art ist

ADHD in 3 Subtypen klassifizierbar: einen hauptsächlich unaufmerksamen, einen hauptsächlich hyperaktiv/impulsiven oder einen kombinierten Typ.

Um die Diagnose stellen zu können, müssen bei den Patienten ausgeprägte und andauernde Verhaltensauffälligkeiten in den Bereichen Unaufmerksamkeit, Überaktivität und Impulsivität vorliegen. Diese müssen häufiger auftreten und schwerwiegender sein, als es bei Personen der gleichen Entwicklungsstufe typischerweise beobachtet wird. Der Beginn liegt vor dem siebten Lebensjahr und die Dauer bei mindestens sechs Monaten. Die Symptome müssen zu einer Beeinträchtigung in mindestens zwei Lebensbereichen führen (z.B. zu Hause, der Schule oder dem Arbeitsplatz). Es müssen eindeutige Anzeichen einer Beeinträchtigung der entwicklungsgemäßen sozialen, schulischen oder beruflichen Leistungsfähigkeit vorliegen. Die Störungen dürfen nicht ausschließlich im Rahmen einer tiefgreifenden Entwicklungsstörung, einer Schizophrenie oder einer anderen psychotischen Störung auftreten und nicht durch eine andere psychische Störung besser erklärt werden können (z.B. durch affektive Störungen, Angststörungen, Dissoziative Störungen oder Persönlichkeitsstörungen).

Erweitert wird die Diagnostik durch den Einsatz von standardisierten Schätzskalen und Fragebögen, zu denen folgende zählen: Die Fragebögen von Conners (1973) finden sowohl im häuslichen als auch im schulischen Bereich Anwendung. Ebenfalls einsetzbar sind die Child Behavior Checklist von Achenbach und Edelbrock, da diese eigens Skalen zur Aufmerksamkeit enthält (1983). Die Wender Utah Rating Scale (WURS) ist ein entwickelter Fragebogen zur retrospektiven Erfassung von Krankheitssymptomen, die bereits im Kindesalter bestanden. Die Brown-ADD-Scales ist ein Fragebogen, welcher die Symptomatik der hypoaktiven und unaufmerksamen Patienten differenziert. Kompletierend werden zusätzlich Selbst- und Fremdratingskalen eingesetzt.

Da sowohl die ICD-10 als auch das DSM-IV Aufmerksamkeitstörungen eine wesentliche Rolle bei der Diagnose zuschreiben, ist die Durchführung einer testpsychologischen Untersuchung zur genaueren Erfassung und Beschreibung von Aufmerksamkeitsstörungen sinnvoll und notwendig. Auf die Zusammenstellung solcher Testbatterien wird im Kapitel Neuropsychologie und ADHD genauer eingegangen.

Kinder mit ADHD haben ein erhöhtes Risiko später delinquentes Verhalten, Drogenmissbrauch oder Persönlichkeitsstörungen zu entwickeln (Lambert und Hartsough, 1998; Barkley et al., 1998). Ihre Ausbildungschancen sind wesentlich schlechter als die ihrer gesunden Altersgenossen. Im Jugendalter nimmt die überaktive Symptomatik ab. Studien an jungen Erwachsenen mit ADHD zeigen, dass die betroffenen Personen sich durch eine geringer ausgeprägte Gewissenhaftigkeit und eine größere emotionale Instabilität als nicht betroffene Personen auszeichnen (Nigg et al., 2002). Im Straßenverkehr zeigen diese jungen Erwachsenen mehr Regelverstöße, ein unaufmerksames Fehlverhalten und eine größere Risikobereitschaft als Kontrollprobanden (Barkley et al., 2002).

1.1.4 Ätiologie / Pathophysiologie

Verschiedene Studien haben sich mit der Ätiologie von ADHD auseinander gesetzt. Dabei ging es um neurobiologische, genetische und umweltbedingte Risikofaktoren.

1.1.4.1 Neurobiologie

Die Hypothese, dass ADHD eine Dysregulation von Dopamin und Noradrenalin zugrundeliegt, beruht auf zweierlei Beobachtungen. Zum einen bewirkt das Therapeutikum Methylphenidat einen Anstieg der synaptischen Verfügbarkeit der Neurotransmitter und gleichzeitig eine Besserung der Symptome. Zum anderen wurden in Tiermodellen nachgewiesen, dass Läsionen in Dopaminbahnen zur ADHD-Symptomatik bei Ratten und Affen führten (Shaywitz et al., 1978; Schneider et al., 1994).

In dem Tiermodell der spontan überempfindlichen Ratte zeigten sich Unregelmäßigkeiten in der Dopamin-Freisetzung subkortikaler Strukturen (Sagvolden et al., 2000; Russel, 2000).

Da exekutive Dysfunktionen häufig bei ADHD beobachtet werden (Doyle et al., 2005, Sonuga-Barke et al., 2002) wurden viele neuropsychologische Theorien über die Erkrankung entwickelt. Exekutive Funktionen, die über fronto-kortikale Netzwerke gesteuert werden, umfassen Inhibition, Arbeitsgedächtnis, kognitive

Flexibilität, Interferenzkontrolle, Planung und Daueraufmerksamkeit (Willcutt et al., 2005; Miyake et al., 2000, Castellanos und Tannock, 2002). Bisher gibt es jedoch keine einzelne neuropsychologische Theorie, die alle Merkmale der Erkrankung erklären kann. Die neuropsychologischen Beeinträchtigungen sind so vielfältig, dass daraus folgernd Rückschlüsse auf eine multifaktorielle Genese der Erkrankung gezogen wurden (Sonuga-Barke et al., 2005; Nigg et al., 2004).

Das Muster der neuropsychologischen Defizite bei ADHD-Patienten wurde interpretiert als eine Folge von Dysregulation in fronto-subkortikalen Schaltkreisen. Diese Hypothese wurde mittels struktureller und funktioneller Neurobildgebung bestätigt. Patienten zeigten in Studien eine Volumenreduktion der entsprechenden Areale (Faraone et al., 2004).

Dem stehen einige Studien gegenüber, die postulieren, dass abweichende fronto-subkortikale Schaltkreise nicht ausreichend seien, um die Pathophysiologie der Erkrankung zu erklären. Eine Studie berichtete über eine ausgedehnte, wenn auch geringe Volumenreduktion überall im Gehirn, eine andere Studie über ausgedehnte kortikale Abweichungen (Sowell et al., 2003). Wieder andere Studien haben Strukturen, wie das Kleinhirn und das Corpus callosum mit der Erkrankung in Verbindung gebracht (Seidman et al., 2004).

Funktionelle neurobildgebende Studien haben versucht, den Grad der Aktivierung im Gehirn bei neuropsychologischen Aufgaben der Aufmerksamkeit und Dysinhibition zu beurteilen. Die Aufgaben wurden so gestellt, dass sowohl die Patienten, als auch die Kontrollprobanden die Aufgaben gleichwertig gut lösen konnten. Unterschiede in der Aktivierung deuteten auf Gruppenunterschiede in den neuralen Systemen hin, die für die Bearbeitung der Aufgaben notwendig waren (Gallagher und Blader, 2001; Stefanatos und Wasserstein, 2001; Armstrong et al., 2001).

Die Ergebnisse dieser Studie stimmen mit strukturellen Studien überein, die die Abweichungen der Aktivierung bei ADHD-Patienten in fronto-subkortikal-cerebellären Schaltkreisen lokalisieren (Seidman et al., 2005).

Erkrankte Kinder, die aufgefordert wurden, eine GO- oder NOGO- Aufgabe durchzuführen, aktivierten die frontostriatalen Regionen nicht gleich effizient wie gesunde Kinder. Stattdessen aktivierten sie im Vergleich zu Kontrollkindern ein

diffuses Netzwerk von Regionen, welche eher posteriore und dorsolaterale präfrontale Regionen umfassten (Durstun et al., 2003).

In den subkortikalen Strukturen, die mit ADHD assoziiert sind, ist das Striatum von besonderem Interesse, da es reich an dopaminergen Synapsen ist (Lou, 1996). Zudem ist das Striatum anfällig bei perinatalen hypoxischen Komplikationen, die in Verbindung mit ADHD gebracht werden. Wenn das Striatum nicht intakt ist, zeigten Tiere Hyperaktivität und geringe inhibitorische Kontrolle (Alexander et al., 1986).

Neurobildgebende in vivo-Studien bei Menschen demonstrierten, dass Methylphenidat seine Effekte über eine Bindung an den Dopamintransporter ausübt, welcher größtenteils im Striatum lokalisiert ist. (Volkow et al., 1998 und 2003). Ebenfalls zeigen genetische Studien die Bedeutung des Dopamintransporters in der Pathophysiologie der Erkrankung.

1.1.4.2 Genetik

Viele Studien haben sich bisher mit der genetischen Grundlage von ADHD beschäftigt. Allen gemeinsam ist die Aussage, dass ADHD eine genetisch und phänotypisch komplexe Erkrankung ist. Es ist wahrscheinlich, dass sie verursacht wird durch eine Kombination vielfältiger genetischer, stochastischer und Umgebungsfaktoren und ihrer Interaktionen. So ist die unterschiedliche Kombination der Faktoren möglicherweise Grund für unterschiedliche phänotypische Ausprägungen der Erkrankung.

Die bisherigen genetischen Studien gliedern sich in unterschiedliche Bereiche. Zu diesen zählen Familien-/Zwillingsstudien, Linkage-Studien und Kandidatengen-Studien.

- Familien-/Zwillingsstudien

Faraone et al. (2005) legten Ergebnisse dar, dass ADHD vererbt wird und genetische Faktoren eine entscheidende Rolle in der Ausprägung der Erkrankung spielen.

Da Familienstudien nicht zwischen genetischen Faktoren und Umgebungsfaktoren für die Transmission der Erkrankung sicher differenzieren können, wurden Adoptions- und Zwillingsstudien durchgeführt. In zwei Adoptionsstudien (Cantwell, 1975;

Morrison und Stewart, 1973) zeigte sich, dass biologisch Verwandte von hyperaktiven Kindern eine höhere Wahrscheinlichkeit für Hyperaktivität hatten, als nicht genetisch Verwandte. In einer aktuelleren Untersuchung (Sprich et al., 2000) entdeckte man eine höhere ADHD-Rate bei biologisch Verwandten erkrankter Kinder im Vergleich zu nicht biologisch Verwandten adoptierter Kinder. Das Risiko für ADHD bei nicht genetisch Verwandten war vergleichbar mit dem Risiko von Verwandten der Kontrollkinder.

Eine genauere Methode, um die Vererbbarkeit von ADHD zu untersuchen, sind Zwillingsstudien.

Die durchschnittliche Konkordanz aus 20 Zwillingsstudien aus den USA, Australien, Skandinavien und Europa wird geschätzt auf 76 Prozent (Faraone et al., 2005). ADHD gehört hiermit zu den psychiatrischen Erkrankungen mit dem größten genetischen Einfluss (Coolidge et al., 2000; Edelbrock et al., 1992; Gillis et al., 1992; Gjone et al., 1996; Goodman und Stevenson, 1989; Hudziak et al., 2000; Kuntsi, 2001; Levy et al., 1997; Martin et al., 2002; Matheny und Brown, 1971; Nadder et al., 1998; Rietveld et al., 2003; Schmitz et al., 1995; Sherman et al., 1997; Silberg et al., 1996; Stevenson, 1992; Thapar et al., 1995; Thapar et al., 2000; Willcutt et al., 2000; Willerman, 1973).

- Linkage-Studien

Molekulargenetische Studien beginnen die genetische Komplexität der Erkrankung aufzudecken. Bei Untersuchungen des Genoms ADHD erkrankter Patienten wurden Linkage-Analysen verwendet, die das Genom nach Regionen untersuchten, die möglicherweise erkrankungsbezogen anfällige Gene enthielten. Mit Ausnahme des Chromosoms 17p11 fanden sich keinerlei Übereinstimmungen in den Genomregionen. Aufgrund der fehlenden Reproduzierbarkeit über mehrere Studien hinweg, ist es unwahrscheinlich, dass ein einzelnes Gen existiert, das für ADHD verantwortlich ist. Man geht von einer Vielzahl von Genen aus, die kleine Effekte auf die Erscheinung von ADHD haben. Diese Gene kodieren für den D4- und D5-Dopaminrezeptor, den Dopamintransporter, den Serotonintransporter, den Serotonin 1B- Rezeptor und synaptische Proteine mit 25kD (Faraone et al., 2004).

- Kandidatengen-Studien

Im Gegensatz zu den wenigen Linkage-Studien haben viele Kandidatengen-Studien Methoden verwendet, um zu untersuchen, ob biologisch relevante Genvarianten die Anfälligkeit für ADHD beeinflussen. Hierfür wurden Fall-Kontroll-Studien durchgeführt und Nachweise für eine höhere Erkrankungswahrscheinlichkeit bei ADHD-Nachkommen in Familienstudien erbracht. Faraone et al. (2004) überprüften diese veröffentlichten Studien und untersuchten sie hinsichtlich einer gemeinsamen odds ratio für Kandidatengene in mindestens drei Fall-Kontroll-Studien oder Familienstudien. Hierfür wurden gemittelte relative Risiken bzw. odds ratios aus den Studien errechnet. Bei einem relativen Risiko/odds ratio von 1.0 bestand keine Assoziation zwischen dem untersuchten Allel und der Wahrscheinlichkeit für ADHD zu kodieren. Lag der Wert über 1.0 war das Risiko größer, dass das entsprechende Allel das Risiko für ADHD erhöht. Bei allen Werten unter 1.0 verringerte sich das Risiko für ADHD.

Zusammenfassend konnten sieben Gene identifiziert werden, welche ein erhöhtes Risiko für ADHD hervorrufen:

- Der Dopamin D4-Rezeptor (DRD4) ist vorherrschend in den fronto-subkortikalen Netzwerken, die verwickelt sind in die Pathophysiologie von ADHD. Die meisten DRD4-Studien haben eine Variante geprüft, bekannt als exon III 7-repeat Allel, welches eine in vitro abgeschwächte Antwort auf Dopamin produziert. Analysen dieser Variante zeigten eine erhöhtes Risiko für ADHD sowohl in Fall-Kontroll-Studien (odds ratio 1.45) als auch in Familienstudien (odds ratio 1.16).
- Eine Meta-Analyse von Studien des Dopamin 5 Rezeptors (DRD5) wies eine Assoziation zwischen DRD5 und ADHD nach (Maher et al., 2002). Das 148-bp Allel zeigte hier eine odds ratio von 1.2.
- Studien des Dopamintransportergens (SLC6A3) bei ADHD kamen nach Faraone zu einer odds ratio von 1.13. Der Effekt dieses Genes wurde als moderat beschrieben, bleibt jedoch weiter zu untersuchen.
- Die Dopamin β -Hydroxylase als Hauptenzym, welches verantwortlich ist für die Konversion von Dopamin zu Noradrenalin, zeigte eine odds ratio von 1.33. Gesammelte Familienstudien dieses Gens lassen auf eine signifikante Assoziation zwischen ADHD und dem 5' Taq1 Polymorphismus schließen.

- Das synaptisch-assoziierte Protein von 25 kDa (SNAP25), ist ein Neuron-spezifisches Protein, welches involviert ist in den Transport und die Freisetzung von synaptischen Vesikeln. Mäuse, die nicht über das SNAP25-Gen verfügten, zeigten spontane Hyperaktivität, welche reversibel war mittels Stimulantien.

Studien über SNAP25 kamen teils zu unterschiedlichen Ergebnissen über die Bedeutung dieses Genes für ADHD (Hess et al., 1995; Kustanovich et al., 2003; Brophy et al., 2002). In einer Metaanalyse dieser Studien konnte dennoch eine geringe Signifikanz mit einer odds ratio von 1.19 ermittelt werden.

- Zwei Gene, die in die Serotonin-Transmission eingreifen, wurden in Verbindung mit ADHD gebracht. Eine funktionelle Variante des Serotonin-Transportergens (SLC6A4) führte in einer Metaanalyse zu einer odds ratio von 1.31. Das Serotonin 1B Rezeptor Gen (HTR1B) war ebenfalls positiv mit einer odds ratio von 1.44.

Im Gegensatz zu diesen Genen, haben Studien anderer Gene überwiegend negative Resultate erbracht. Dazu zählen die Catecholamin-O-methyl-Transferase (COMT), die Monoaminoxidase (MAO), der Noradrenalin-Transporter SLC6A2, die 2A, 2C und 1C Noradrenalin-Rezeptoren.

Zusammenfassend zeigen die Studien der Gene mit erhöhtem Risiko für ADHD nur eine geringe odds ratio von 1.18 bis 1.46. Dies stützt die Theorie, dass das genetische Risiko für ADHD durch mehrere Gene beeinflusst wird, welche für sich alleine nur einen kleinen Effekt hervorrufen. Hier müssen noch weitere genetischen Studien folgen, um die genetische Komplexität dieser Erkrankung aufzudecken.

1.1.4.3 Umweltbedingte Risikofaktoren

1.1.4.3.1 Biologische Faktoren

Obwohl in den Medien häufig eine Verbindung von Nahrungsbestandteilen und ADHD angenommen wurde, haben systematische Studien hierfür keine Belege gefunden (Biedermann und Faraone, 2005). Viele Studien wiesen darauf hin, dass Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen das Risiko für ADHD erhöhen. Zu

diesen spezifischen Komplikationen zählen Sepsis oder Eklampsie, schlechte mütterliche Gesundheit, mütterliches Alter, fetale Reife, lange Wehentätigkeit, fetaler Stress und vorgeburtliche Hämorrhagien (Mick et al., 2002; Hack et al., 2004; Indredavik et al., 2004; Saigal et al., 2003).

Die Basalganglien, die hauptsächlich in die Pathophysiologie der Erkrankung verwickelt sind, stellen eine der metabolisch aktivsten Strukturen im Gehirn dar. Sie sind besonders empfindlich für hypoxische Geschehen, welche bleibende Effekte auf dopaminerge Funktionen bei Tieren zeigten (Boksa et al., 2003).

Viele Studien haben bestätigt, dass Frühreife im Sinne von niedrigem Geburtsgewicht, ein Risikofaktor für ADHD darstellt (Hack et al., 2004; Indredavik et al., 2004; Saigal et al., 2003; Botting et al., 1997). Zu den weiteren pränatalen Expositionen wurden Alkohol und Zigaretten gezählt.

Prospektive Studien haben gezeigt, dass die Exposition des Fetus durch mütterlichen Alkoholkonsum bei Kindern zu Verhaltens-, kognitiven und Lernproblemen führt, welche sich als ADHD präsentieren können (Autti-Ramo, 2000; Brown et al., 1991; Boyd et al., 1991). Mick et al. (2002) stellten heraus, dass Kinder, die später an ADHD erkrankten, mit höherer Wahrscheinlichkeit fetal alkoholexponiert waren.

Die chronische Nikotinexposition während der Schwangerschaft ist eingehend untersucht worden (Batstra et al., 2003; Thapar et al., 2003; Markussen-Linnet et al., 2003). Die Nikotinbelastung kann beim Fetus zu Schäden an kritischen Punkten der Entwicklung führen. Tierstudien an trächtigen Mäusen und Ratten, die einer chronischen Nikotinexposition ausgesetzt wurden, zeigten eine Korrelation zwischen Nikotinexposition und hyperaktiven Nachkommen (Richardson und Day, 1994; Van de Kamp et al., 1994; Fung und Lau, 1989). Da Nikotinrezeptoren die Dopaminaktivität modulieren und ADHD unter anderem durch eine Dopamin-Dysregulation begründet wird, kann mütterliches Rauchen theoretisch als Risikofaktor für die Erkrankung gewertet werden. Eine Analyse von 24 Studien zeigte ein erhöhtes Risiko für Kinder deren Mütter während der Schwangerschaft rauchten, an ADHD zu erkranken (Markussen-Linnet et al., 2003).

1.1.4.3.2 Psychosoziale Faktoren

Familiäre Belastungsfaktoren scheinen keine primäre ätiologische Bedeutung für ADHD zu haben (Barkley et al., 1998). Psychosoziale Faktoren können allerdings die Symptomatik verstärken, zur Entstehung von Komorbiditäten beitragen und sind Risikofaktoren für eine Persistenz der Störung (Barkley et al., 1998; Biederman et al., 1996).

Rutter und Kollegen führten 1976 Studien in inneren Bezirken Londons und der Insel von Wight durch. Die Autoren stellten sechs Risikofaktoren aus dem familiären Umfeld heraus, die zu psychischen Störungen in der Kindheit führten. Zu diesen Faktoren zählen schwere Eheprobleme, niedrige soziale Schichtzugehörigkeit, große Familien, elterliche Kriminalität, psychische Störungen bei Müttern und Unterbringungen in Pflegefamilien. Die Präsenz mehrerer dieser Faktoren beeinträchtigt die Entwicklung eher, als die eines einzelnen Faktors. Biederman et al. (1995, 2002) zeigten eine positive Assoziation zwischen Rutters Faktoren und ADHD, ein Maßstab für ADHD-assoziierte Psychopathologie, beeinträchtigte Kognition und psychosoziale Dysfunktion.

Andere Querschnitts- und Längsstudien haben Ehestress, Familienstörungen und niedrige soziale Schichtzugehörigkeit als Risikofaktoren für Psychopathologie und Störungen bei Kindern identifiziert. Die Ontario Child Health Studie verfolgte einen Zeitraum von vier Jahren (Offord et al., 1992). Sie zeigte, dass Störungen innerhalb der Familie und niedriges Einkommen die Persistenz bzw. Neuerscheinung einer oder mehrerer psychiatrischer Erkrankungen vorhersagen können.

Mütterliche Bildung, niedrige soziale Schichtzugehörigkeit und alleinerziehende Eltern stellten sich in mehreren Studien als wichtige ungünstige Faktoren für ADHD heraus (Palfrey et al., 1985; Nichols et al., 1981; Barkley et al., 1998). Biederman und Kollegen (2005) zeigten, dass chronische Familienkonflikte und Exposition gegenüber elterlicher Psychopathologie häufiger bei ADHD-Familien im Gegensatz zu Kontrollfamilien anzutreffen waren.

Insgesamt können psychosoziale Belastungen als Auslöser der Erkrankung bei bestehender genetischer Disposition gesehen werden und als wichtige Moderatoren des Krankheitsverlaufs fungieren (Biederman und Faraone, 2005).

1.1.5 Therapie

1.1.5.1 Therapie bei Kindern und Jugendlichen

Die Therapie bei Kindern und Jugendlichen ist komplex. Nach den Leitlinien der Kinder- und Jugendpsychiatrie (2003) umfasst diese bei stark ausgeprägter situationsübergreifender hyperkinetischer Symptomatik mit krisenhafter Zuspitzung eine primäre Psychopharmakotherapie. Ebenfalls zählt zur Therapie eine Aufklärung und Beratung der Eltern und des Kindes bzw. der Erzieher und Lehrer, Elterntraining und Interventionen in der Familie, Interventionen im Kindergarten und in der Schule sowie eine kognitive Verhaltenstherapie.

Zu den Medikamenten der ersten Wahl gehören die Stimulanzien wie Methylphenidat und Dexamphetamin. Hinter den Stimulanzien gelten trizyklische Antidepressiva als Mittel der zweiten Wahl.

Komorbide Störungen werden häufig bei ADHD angetroffen. Zu ihnen zählen Störungen des Sozialverhaltens, Angst- und affektive Störungen, umschriebene Entwicklungsstörungen sowie Tic-Störungen, die einer zusätzlichen Therapie bedürfen.

Die multimodale Therapie-Studie von ADHD (MTA Cooperative Group, 1999) zeigte, dass Pharmakotherapie alleine oder in Kombination mit Verhaltenstherapie signifikant die ADHD-Symptome reduzierte. Kinder mit ADHD und kombinierten Angst- oder Aggressionszuständen profitierten eher von einer Verhaltenstherapie als Kinder ohne komorbide Störungen. Dies wurde in eine Studie von Wells et. al., 2000 bestätigt.

Obwohl ADHD generell einer Pharmakotherapie für die Dauer der Erkrankung bedarf, kann zusätzlich die psychosoziale Therapie für lange Zeit notwendig sein. Nachgewiesen wurde die Wirksamkeit, speziell der Stimulanzien, in der Therapie der ADHD-Symptome für einen Zeitraum von bis zu 14 Monaten. Ähnliche Effekte zeigten die psychosozialen Interventionen auf komorbide Störungen bei ADHD über diesen Zeitraum. In der MTA Studie zeigte die Gruppe, die eine kombinierte Behandlung von Stimulanzien und Verhaltenstherapie erhielt, den selben Rückgang der ADHD-Symptome, wie die Gruppe, die ausschliesslich mit Medikamenten behandelt wurde. Die Dosis war jedoch durchschnittlich 20% niedriger als bei der rein

medikamentösen Therapie. Klinisch ist dies bedeutend, da einige Nebenwirkungen dosisbezogen auftreten. (Elia et al. 1999)

Die MTA Studie hat wie viele andere Studien den nach DSM-IV kombinierten Subtyp von ADHD untersucht. Die Wirksamkeit der medikamentösen Behandlung und psychosozialen Therapie beim unaufmerksamen Subtyp ist weitgehend unbekannt.

Die MTA Studie wurde eng überwacht und gewährleistete somit eine optimale Compliance, wie sie in der Realität selten vorkommt. Ein zusätzliches Behandlungsproblem bei Jugendlichen sind die in annähernd 20% auftretenden problematischen unerwünschten Wirkungen, die eine Stimulanzientherapie ausschliessen. Zu den häufigsten Nebenwirkungen einer Ritalintherapie zählen Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Magenbeschwerden, Übererregbarkeit, Müdigkeit, Ängstlichkeit, Traurigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Gewichtsverlust sowie Diarrhoe und Obstipation. In Einzelfällen können Tics (Muskelzuckungen), Hautausschläge, Haarausfall, Gelenkschmerzen und psychotische Reaktionen mit Sinnestäuschungen eintreten.

Es gibt derzeit keine Langzeitstudien, die die Wirksamkeit der medikamentösen und verhaltenstherapeutischen Behandlung zeigen. Bisher wurde noch nicht nachgewiesen, ob die kurz- und langzeitige Besserung der ADHD-Symptome anhaltend ist, wenn medikamentöse und/oder psychosoziale Therapie gestoppt werden.

1.1.5.2 Therapie bei Erwachsenen

Die Therapie von ADHD im Erwachsenenalter besteht wie bei Kindern meist in einer medikamentösen Basisbehandlung begleitet von einer ausführlichen Aufklärung des Betroffenen über seine Störung.

Die Rolle der psychosozialen Interventionen ist weniger klar definiert. Eine Psychotherapie im Sinne eines verhaltenstherapeutischen Ansatzes sollte parallel zur häufig notwendigen Pharmakotherapie durchgeführt werden um eine verbesserte Selbstorganisation anzustreben.

Die Medikation ist aufgrund des dargelegten kurzfristigen Nutzens die Hauptstütze in der Behandlung bei Erwachsenen. In der Pharmakotherapie von ADHD haben sich auch bei Erwachsenen die Stimulanzien als Mittel der Wahl bewährt. Nachgewiesen

wurden gute Effekte bei drei Vierteln der betroffenen Patienten auf Unruhe, Aufmerksamkeitsstörung, Impulsivität, depressive Verstimmung und Reizbarkeit. Als Stimulanzien sind Methylphenidat (Ritalin® sowie Ritalin SR) und Dexamphetamin (Dexamin®) erhältlich. Die Dosierung muss individuell erfolgen. Methylphenidat wird in der Regel von Erwachsenen sehr gut vertragen. Langfristige Resultate in der Besserung der Erkrankung durch medikamentöse Behandlung wurden bisher nicht untersucht.

Weiterhin kommen trizyklische Antidepressiva, Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer zur Anwendung.

Aufgrund der häufigen Komorbidität ist eine kombinierte Pharmakotherapie nicht selten notwendig.

1.2 Dopamin und ADHD

1.2.1 Katecholamine

Die positiven Therapieeffekte von Katecholaminagonisten wie Amphetaminen oder Methylphenidat auf Hyperaktivität und Unaufmerksamkeit führten zu der Annahme, dass Störungen in diesem Transmittersystem an der Entstehung von ADHD beteiligt seien.

Die Katecholamine Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin sind Neurotransmitter und Hormone des peripheren und zentralen Nervensystems. Ihre Biosynthese geht von der Aminosäure L-Tyrosin aus. Nach Aufnahme von L-Tyrosin in die Nervenendigungen wird dieses durch die Tyrosinhydroxylase zu L-DOPA hydroxyliert. L-Dopa wird anschliessend über eine Decarboxylase in Dopamin umgesetzt. Im weiteren Verlauf kann über die Dopamin- β -Hydroxylase Noradrenalin gebildet werden, welches im Nebennierenmark über eine N-Methylierung zu Adrenalin umgesetzt wird (Abb.1).

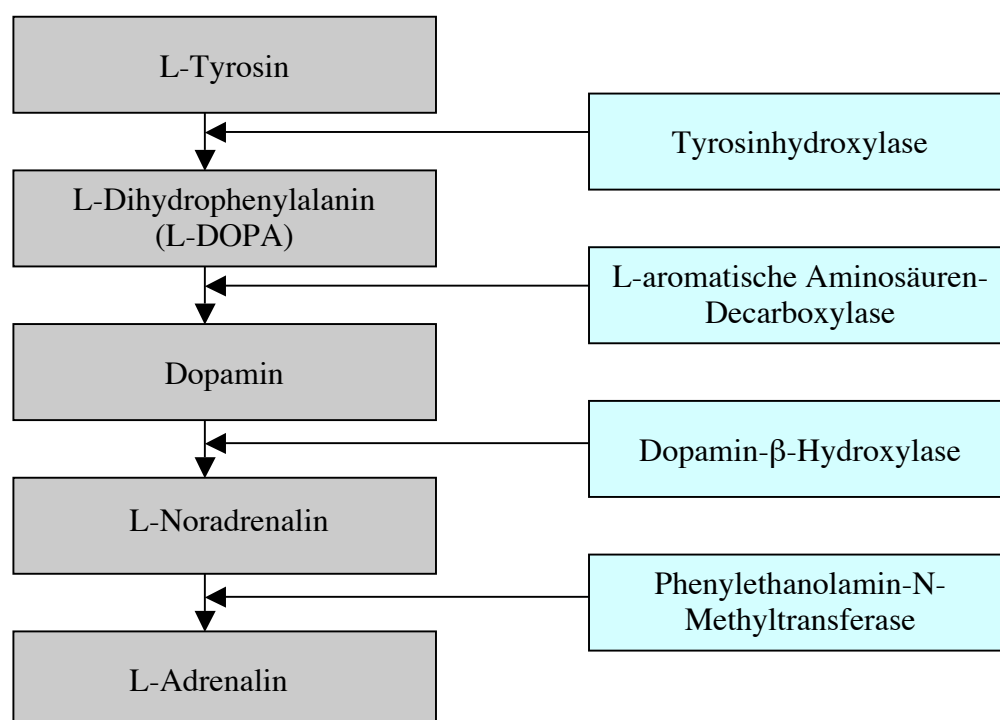


Abbildung 1: Katecholamin-Biosynthese

Noradrenalin ist sowohl ein Neurotransmitter im Gehirn, als auch in postsynaptischen sympathischen Neuronen.

Dopamin hat in der Peripherie, vor allem in den Nieren, biologische Aktivität und dient zusätzlich als Neurotransmitter bei vielen wichtigen zentralnervösen Bahnen.

Adrenalin ist ein Hormon, welches von den Nebennieren freigesetzt wird und Katecholaminrezeptoren in einer Vielzahl von Organen stimuliert.

Auf den folgenden Seiten soll spezifisch der Neurotransmitter Dopamin, welchem eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie von ADHD beigemessen wird, betrachtet werden. Im Anschluss daran wird speziell auf den Dopamintransporter im Hinblick auf seine Rolle bei ADHD eingegangen.

1.2.2 Dopaminstoffwechsel

Nach der Synthese aus L-Tyrosin wird Dopamin in den Vesikeln der Nervenendigungen gespeichert und dort vor dem Abbau geschützt. Wenn ein Aktionspotential diese Nervenendigungen erreicht, folgt ein Calciumeinstrom ins Axoplasma, welcher zur Freisetzung des Dopamins in den synaptischen Spalt führt. Dies ermöglicht dann an postsynaptischen Rezeptoren die Auslösung eines Aktionspotentials (Abb.2).

Nach Freisetzung in den synaptischen Spalt wird Dopamin, wie alle anderen Catecholamine, mittels Wiederaufnahme in die präsynaptischen Nervenendigungen deaktiviert. Hierfür ist der Dopamintransporter (DAT) verantwortlich, welcher an der präsynaptischen Membran dopaminerger Neurone lokalisiert ist. Der Transporter ist sättigbar und folgt der Michaelis-Menten Kinetik. Dopamin kann nach Freisetzung in den synaptischen Spalt extrazellulär an der postsynaptischen Membran durch die Catechol-O-methyltransferase (COMT) abgebaut werden. Dopamin kann ebenfalls mittels Wiederaufnahme in präsynaptische Nervenendigungen via DAT enzymatisch durch die Monoaminoxidase (MAO-B) abgebaut werden oder erneut in Vesikeln gespeichert werden.

Nach Wiederaufnahme werden die Catecholamine über einen nichtspezifischen Vesikeltransporter wieder in die synaptischen Vesikel aufgenommen/transportiert.

Methylphenidat blockiert selektiv die Dopamin- und Noradrenalintransporter, wohingegen Amphetamine zusätzlich die Vesikeltransporter blockieren und daher das serotoninerge System beeinflussen. Beide unterschiedlichen Blockaden führen zu einer Zunahme der synaptischen Konzentration der Catecholamine, welche eine Verstärkung der postsynaptischen Effekte hervorruft.

In einer Studie von Giros et al. (1996) konnte der Dopamintransporter bei Mäusen genetisch ausgeschaltet werden. Die knock out Mäuse zeigten daraufhin motorische Überaktivität. Es fanden Kompensationsmechanismen im Sinne einer verminderten Synthese und Ausschüttung des Dopamins und einer Reduktion der Rezeptorzahlen statt, die Dopaminwirkung blieb aber bis auf ein 100 faches verlängert.

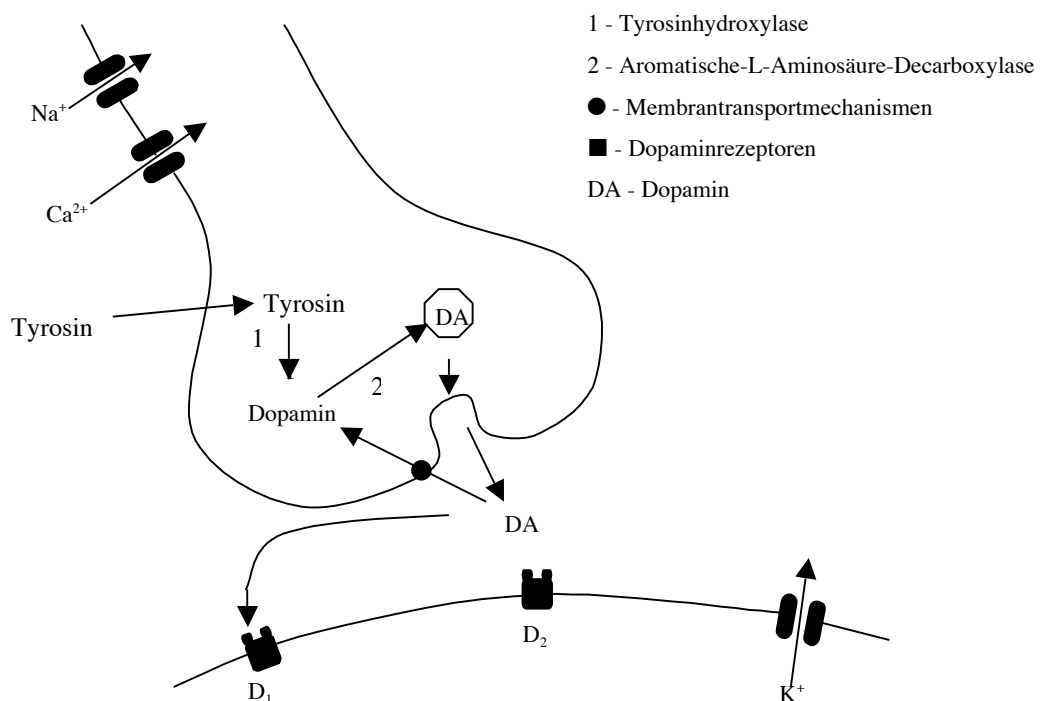


Abbildung 2: Synaptische Übertragung durch Dopamin

1.2.3 Dopaminbahnen

Eine große Anzahl dopaminhaltiger Neurone befindet sich im Mittelhirn. Dopaminbahnen ziehen vom Mittelhirn in das Striatum, das limbische System und in den Cortex. Nahezu 80% des Dopamins im Gehirn ist im Striatum lokalisiert.

Es werden drei wichtige dopaminerge Systeme unterschieden:

- Nigrostriatales System
- Mesolimbisches System
- Tuberoinfundibuläres System

Das nigrostriatale System nimmt seinen Ursprung in der Pars compacta der Substantia nigra und verläuft zum Nucleus caudatus und Putamen. Funktionell ist das System verantwortlich für die Steuerung der Willkürmotorik. Eine Degeneration nigrostriataler Fasern führt zum Morbus Parkinson. Ebenfalls findet eine Hemmung cholinergischer Interneurone im Striatum über D2-Rezeptoren statt.

Das mesolimbische System verbindet die ventrale tegmentale Area im Mittelhirn mit dem Nucleus accumbens, welcher im Striatum lokalisiert ist und Teil des limbischen Systems ist. Dieses System hat eine aktive Funktion beim Empfinden von Lust, Freude und Essen. Ethanol- und Nikotineinnahme steigern in diesem System die Dopaminfreisetzung und die antipsychotische Wirkung von Dopaminrezeptorantagonisten wird der Blockade von Rezeptoren in diesem Gebiet zugeschrieben.

Das tuberoinfundibuläre System nimmt seinen Ursprung im Nucleus infundibularis und verläuft zur Eminentia mediana. Freigesetztes Dopamin gelangt über die Portalgefäße in die Adenohypophyse. Es findet eine Hemmung der Prolaktinsekretion über D2-Rezeptoren statt.

1.2.4 Einflüsse des Dopamins auf Erkrankungen

Dopamin spielt eine Rolle bei verschiedenen Erkrankungen und übt einen Einfluß auf Hormone und Verhalten aus.

Über D2-Rezeptoren hemmt Dopamin die Prolaktinsekretion. Dabei wirkt das aus Neuronen des tuberoinfundibulären Hypothalamus stammende Dopamin auf die mammotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens. Therapeutisch finden D2-Agonisten eine Rolle beim Abstillen, bei Prolaktin bedingter Amenorrhoe oder beim

Prolaktinom. Antagonisten wirken antiemetisch und werden beispielsweise in der Begleitmedikation von Chemotherapien eingesetzt.

Störungen des dopaminergen Systems werden mit der Schizophrenie und halluzinatorischen Psychosen in Verbindung gebracht. In der Pathogenese der Schizophrenie vermutet man unter anderem eine Überaktivität dopaminhaltiger Neuronensysteme, speziell der mesolimbischen / mesokortikalen Dopaminneurone. Stimulanzen wie Amphetamin können im ZNS Dopamin freisetzen und bei Gesunden eine Psychose auslösen, die der produktiven Symptomatik einer Schizophrenie ähnelt. Antipsychotika sind deshalb häufig Dopamin D2 Antagonisten.

Auch beim Gille-de-la-Tourette Syndrom scheint Dopamin eine zentrale Rolle einzunehmen. Bei dieser autosomal dominant vererbten Erkrankung kommt es zu einer Störung im Bereich der Basalganglien und des frontalen und limbischen Kortex. Das Syndrom äußert sich klinisch mit multiplen motorischen und verbalen Tics, Zwangstörungen und Hyperaktivität. Die Beschwerden können mit Dopaminantagonisten wie Haloperidol gebessert werden (Gleixner und Müller, 1998).

Im Rahmen des Morbus Parkinson findet eine Degeneration des dopaminergen nigrostriatalen Systems statt. Bei der Erkrankung wurde eine Abnahme des striatalen Dopamintransporterdichte festgestellt. Symptome des Tremor, des Rigor und der Akinesie werden hervorgerufen nach dem Untergang der Mehrzahl dopaminhaltiger Zellen in der Substantia nigra. Über die Gabe von Levodopa oder Dopaminagonisten versucht man das Defizit zu kompensieren.

Neuere Studien legen die Bedeutung von Dopamin bei Depressionen nahe. Ursächlich geht man von einem gestörten Noradrenalin und Serotoninstoffwechsel aus. Jedoch wird möglicherweise ein Teil der Symptomatik auf ein zentrales dopaminerges Defizit zurückgeführt.

Dopamin spielt ebenfalls für verschiedene Verhaltensfunktionen eine wichtige Rolle. Insbesondere die mesolimbisch-mesokortikalen Projektionen vermitteln kognitive Flexibilität, Inhibitionsprozesse, Funktionen des Arbeitsgedächtnisses und emotionale Prozesse.

Seit längerem ist die Verbindung zwischen Belohnungseffekten und Verstärkungsmechanismen verschiedener Drogen und Dopamin bekannt (Koop, 1992). Das mesolimbische System gilt als eine Art Filter für Signale aus limbischen Regionen zur Regulation von Stimmung und Antrieb. Cocain verhindert, dass Dopamin wieder in präsynaptische Neurone aufgenommen wird, so dass es länger an postsynaptischen Neuronen wirken kann. In Tierversuchen konnte nachgewiesen werden, dass die intravenöse Selbstapplikation von Amphetamin und Cocain durch vorherige Gabe eines Dopaminrezeptorantagonisten deutlich reduziert wurde. Für die Tiere waren Amphetamin und Cocain nicht länger attraktiv, da die Belohnungseffekte des Dopamins durch die vorangegangene Gabe des Dopaminrezeptorantagonisten verhindert wurde.

1.2.5 Dopaminrezeptoren

Im ZNS sind fünf Dopaminrezeptoren bekannt. Diese werden formal in zwei Gruppen eingeteilt. Der D1-Rezeptortyp beinhaltet den D1- und D5-Rezeptor, der D2-Rezeptortyp den D2-, D3- und D4-Rezeptor.

Die verschiedenen Rezeptoren sind unterschiedlich im ZNS verteilt. Am häufigsten wird der D1-Rezeptor vorgefunden. Jaber et al. (1996) stellten folgende Verteilung zentraler Dopaminrezeptoren heraus:

- D1-Rezeptoren sind vor allem im Kortex lokalisiert, aber auch im mesolimbischen System, Thalamus und Hippocampus
- D2-Rezeptoren weisen eine hohe Dichte im Striatum, Nucleus accumbens, Substantia nigra, Nucleus infundibularis und in niedriger Dichte im Kortex auf
- D3-Rezeptoren finden sich vor allem im limbischen System und der Substantia nigra
- D4-Rezeptoren sind insgesamt seltener, sie werden im frontalen Kortex, Basalganglien und im limbischen System lokalisiert (Boy et al., 1998)
- D5-Rezeptoren liegen im limbischen System, Striatum und Hippocampus

D1- und D5-Rezeptoren sind überwiegend postsynaptische Rezeptoren, D2- und D3-Rezeptoren sowohl prä- als auch postsynaptische Rezeptoren, sogenannte Autorezeptoren. Präsynaptische Rezeptoren können bei Stimulation sowohl die Synthese als auch die Freisetzung des Dopamins hemmen.

1.2.6 Der Dopamintransporter

Aufgrund folgender Tatsachen wird dem Dopamintransporter eine Hauptrolle in der Pathophysiologie von ADHD zugeschrieben:

- Dopamintransporter-Inhibitoren erhöhen die Konzentration von Dopamin.
- Der Dopamintransporter stellt einen der wichtigsten Angriffsorte im Rahmen der Medikation (Amphetamine und Methylphenidat) dar.
- Das Dopamintransporter-Gen zeigt eine Assoziation mit ADHD.
- Einige in vivo-Studien haben abweichende Dopamintransporter-Level im Gehirn ADHD-Erkrankter nachweisen können.

Der Dopamintransporter ist ein Protein, das zwölf transmembranöse hydrophobe Domänen aufweist. Extrazellulär befindet sich eine grosse Schleife, an welcher Glycosylierungen stattfinden können. Li et al. (2004) fanden heraus, dass diese Areale der Regulierung und der Stabilität des Dopamintransporters dienen (Abb.3).

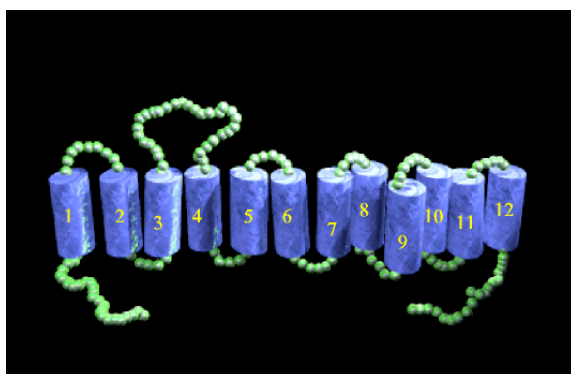


Abbildung 3: Molekulare Darstellung des Dopamintransporters

Der Dopamintransporter (DAT) beendet die Wirkung und Diffusion des freigesetzten Dopamins durch Absonderung des Dopamins in Neurone (Crapp und Rice, 2004).

Der DAT findet sich an Zellkörpern, Dendriten und Axonen (Hersch et al., 1997; Nirenberg et al., 1996). Er wird selektiv an allen Dopaminneuronen exprimiert, die relative Konzentration von Dopamin, DAT und Dopaminrezeptordichten ist jedoch nicht in allen Regionen des Gehirns identisch. Im Nucleus caudatus, Putamen, Nucleus accumbens und der Substantia nigra stehen Dopamin, DAT-Dichte und Dopaminrezeptordichte im Gleichgewicht zueinander. Hier scheint der DAT eine wichtige Rolle in der Regulierung von Dopaminkonzentration und Wirkdauer zu spielen. In anderen Regionen ist das Verhältnis des DAT zum Dopaminrezeptor geringer (DAT im präfrontalen Cortex und D4-Dopaminrezeptor). Dieses Ungleichgewicht bedingt möglicherweise den Abbau des Dopamins über Metabolisierungen, Diffusion oder einen anderen Transporter (De La Garza und Madras, 2000). Die Regulierung des Dopamins hängt dementsprechend ab von der Dichte, Aktivität und anatomischen Lokalisierung des DAT. Hierbei scheint die anatomische Nähe des DAT zum freigesetzten Dopamin und den Dopaminrezeptoren, sowie die Kapazitäten anderer Transporter, die für die Absonderung des Dopamins mitverantwortlich sind, eine wichtige Rolle zu spielen.

Im frontalen Cortex werden unter normalen Bedingungen weniger DAT und Dopaminautorezeptoren als im Striatum vorgefunden. Ebenfalls zeigt sich eine geringere Speicherung des Dopamins. Für die Bereitstellung des Dopamins im frontalen Cortex steht die Synthese im Gegensatz zum Wiederaufbau mittels Vesikeln im Vordergrund.

Die Kontrolle der Freisetzung des Dopamins durch den DAT ist regionsspezifisch. Im Striatum stellt die Dopaminfreisetzung eine Hauptfunktion des DAT dar, in der Substantia nigra reguliert der DAT die extrazelluläre Konzentration des Dopamins über die Kontrolle der Freisetzung.

Methylphenidat und Amphetamine erhöhen die extrazelluläre Konzentration des Dopamins in den Basalganglien und dem frontalen Cortex. Methylphenidat blockiert den Dopamintransporter, Amphetamine stellen jedoch ein Substrat für den DAT dar und können wahrscheinlich die Dopaminfreisetzung in der Substantia nigra steuern. Volkow et al. (2002a, 2002b) fanden in einer PET-Studie heraus, dass nach orale Gabe von 60mg Methylphenidat über 50 Prozent des Dopamintransporters blockiert

und die extrazelluläre Dopaminkonzentration in den Basalganglien signifikant erhöht wurden.

1.2.7 DAT-Regulation

Der Dopamintransporter unterliegt sowohl einer physiologischen, als auch einer dynamischen Regulation. Unter normalen Bedingungen wird der Dopamintransporter von der Zellmembran ins intrazelluläre Milieu transportiert, dort abgebaut oder für die Zelloberfläche wiederaufbereitet (Daniels et al., 1999; Loder et al., 2003). Exposition mit Substraten oder Inhibitoren kann die Funktion des DAT schnell und reversibel modifizieren. Eine Stunde nach Applikation von Amphetaminen wird die Kapazität des Dopamintransports durch die Beförderung des DAT in das Zellinnere akut herabgesetzt (Fleckenstein et al., 1999; Saunders et al., 2000).

Im Gegensatz dazu wird dem DAT-Inhibitor Cocain ein gegenteiliger Effekt zugeschrieben. Hier findet eine Hoch-Regulation der DAT-Dichte, Funktion und Mobilisierung des Transporters zur Zelloberfläche statt (Daws et al., 2002; Little et al., 2002).

Der Dopamintransporter wird durch Dopamin selbst reguliert. Es kann direkt eine Herunter-Regulation der Oberflächenexpression stattfinden oder indirekt eine Hoch-Regulation des DAT durch D2-Autorezeptoren.

Die Funktion des DAT wird ebenfalls durch Arachidonsäure, Ethanol und Nitritoxide reguliert (Lonart und Johnson, 1994; Mayfield et al., 2001; Zhang und Reith, 1996).

1.2.8 DAT-Bildgebung

Viele bildgebende Studien haben sich mit dem Dopamintransporter bei ADHD beschäftigt. Hierfür wurden Radioliganden verwendet, die an den DAT binden.

Die gängigen Liganden für PET- oder SPECT-Bildgebung basieren chemisch auf einem Phenyltropan-Analogon des Cocains (Canfield et al., 1990; Fischman et al., 2001; Madras et al., 1989). In der ersten Studie über die Dichte des Dopamintransporters bei ADHD-erkrankten Erwachsenen fanden Dougherty und Kollegen (1999) ein erhöhtes DAT-Bindungspotenzial. Dresel et al. (2000) und

Krause et al. (2000) bestätigten diese Ergebnisse in weiteren Studien an Erwachsenen mit ADHD. Larisch et al. (2006) konnten ebenfalls bei ADHD-Erwachsenen erhöhte DAT-Dichten nachweisen.

In einer Studie mit ADHD-Kindern fanden Cheon und Kollegen (2003) eine erhöhte DAT-Bindung in den Basalganglien im Vergleich zu gesunden Kindern.

Van Dyck et al. (2002) fanden hingegen keinerlei Unterschied zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv.

Jede Studie bediente sich unterschiedlicher Phenyltropan-Analoga, die sich in ihrer Affinität und Selektivität leicht unterscheiden. Die divergierenden Ergebnisse könnten auch auf verschiedene Versuchsparameter und die Patientenauswahl zurückzuführen sein.

Erhöhte DAT-Dichten wurden ebenfalls bei Depressionen nachgewiesen (Brunswick et al., 2003). Gesunde Probanden, mit einem gesteigerten verbalen Gedächtnis (Mozley et al., 2001) zeigten einen Anstieg der DAT-Dichte, sowie viele Patienten mit Tourette-Syndrom (Malison et al., 1995; Muller-Vahl et al., 2000; Singer et al., 1991).

Um die Ergebnisse der Studien zu überprüfen, werden weitere Untersuchungen mit größeren Gruppen und ähnlichen technischen Durchführungen nötig sein.

1.3 Neuropsychologie von ADHD

Modelle, die die neuropsychologischen Grundlagen von ADHD beschreiben, gehen von Störungen in Bereichen der exekutiven Funktionen aus, welche mit dem Frontallappen verbunden sind. In der Literatur werden die verschiedenen Aufgaben des frontalen Kortex in einem Überbegriff zu exekutiven Funktionen zusammengefasst (Kempton et al., 1999, Lovejoy et al., 1999). Exekutive Funktionen beschreiben ein komplexes System von kognitiven Leistungen, die zur Bewältigung von Aufgaben notwendig sind und mit dem Frontallappen assoziiert sind. Exekutive Funktionen, die über fronto-kortikale Netzwerke gesteuert werden, umfassen Inhibition, Arbeitsgedächtnis, kognitive Flexibilität, Interferenzkontrolle, Planung und Daueraufmerksamkeit. Man geht davon aus, dass die Hauptproblematik, welche zur Symptomatik von ADHD führt, die geringe Kontrolle über exekutive Funktionen darstellt. Diese Theorie wurde bereits durch Barkley (1997/1998) und Pennington und Ozonoff (1996) dargelegt. In Ihren Modellen über ADHD werden die drei Hauptsymptome Unaufmerksamkeit, Impulsivität und Hyperaktivität auf Probleme der Verhaltenskontrolle und des Managements zurückgeführt.

Unaufmerksamkeit wird nicht als die generelle Unfähigkeit angesehen, Aufmerksamkeit zu erlangen. Vielmehr handelt es sich um Störung in exekutiven Aufgaben, welche dafür verantwortlich sind, Aufmerksamkeit einzusetzen, diese auf den entsprechenden Stimulus aufrechtzuerhalten und gegebenenfalls bei entsprechender Aufgabenstellung zu verlagern.

Impulsivität wird nicht als Unfähigkeit, die eigenen Handlungen zu kontrollieren angesehen. Es kommt zu einer Beeinträchtigung in der Bestimmung, wann Handlungen ausgeführt werden sollen und in der Kontrolle des Ausmaßes dieser Handlungen.

Hyperaktivität wird nicht als Ergebnis von exzessiven Aktionen betrachtet, sondern als Störung der entsprechenden exekutiven Aufgaben, welche die Erregung und den Level der Aktivierung kontrollieren sollen.

Wenn über die Neuropsychologie von ADHD diskutiert wird, sollte ebenfalls der Begriff der Aufmerksamkeit definiert werden, welchem bereits durch die Benennung der Erkrankung eine wesentliche Rolle zugeschrieben wird. Aufmerksamkeit steht in

einem engen Zusammenhang mit exekutiven Funktionen, kann aber weder mit diesen gleich gesetzt werden noch als Teil exekutiver Funktionen betrachtet werden. Der Begriff der Aufmerksamkeit ist ein abstrakter Begriff für Funktionen, die es dem Individuum ermöglichen mit seiner Umwelt in Kontakt zu treten. Aufmerksamkeit kann beschrieben werden als eine komplexe Interaktion unterschiedlicher exekutiver Funktionen.

Eine besondere Rolle im Zusammenhang mit Aufmerksamkeit wird dem frontalen Cortex zugeschrieben. Fuster (1989) konnte zeigen, dass es bei Läsionen im frontalen Cortex zu charakteristischen Störungen der Aufmerksamkeit kam. Den untersuchten Patienten fiel es schwer, wichtige von unwichtigen Reizen zu unterscheiden und Reaktionen auf irrelevante Stimuli zu unterdrücken. Diese Beobachtung stützt die Theorie über die Bedeutung des frontalen Cortex bei der Aufmerksamkeit.

Posner und Petersen (1990) schrieben dem frontalen Cortex im Rahmen neuroanatomischer Strukturen, eine signifikante Rolle für die Aufmerksamkeit zu. Sie schlugen eine Einteilung der Aufmerksamkeit in drei Systeme vor: Das Wachheits-Netz oder Alerting Network, das exekutive Netz oder Executive Network und das Netz für selektive Aufmerksamkeit oder Orienting Network. Das Wachheits-Netz ist für die allgemeine Wachheit zuständig und soll im rechten frontalen Kortex lokalisiert sein. Das exekutive Netz erkennt Objekte, die anschließend ins Bewusstsein gebracht werden können. Es soll im Cingulus anterior und den Basalganglien lokalisiert sein. Das Netz für die selektive Aufmerksamkeit wird mit den oberen Parietallappen, dem Thalamus und dem Mittelhirn in Verbindung gebracht (Posner und Raichle, 1994). Die Autoren betrachteten Aufmerksamkeit als ein eigenständiges System, welches auch anatomisch vom Informationsverarbeitungssystem getrennt ist.

Exekutive Funktionen mit besonderer Bedeutung im Hinblick auf Aufmerksamkeit sind vor allem die Alertness, die selektive Aufmerksamkeit, die Inhibition und Automatisierung. Alertness bezeichnet eine grundlegende Aufmerksamkeitsfunktion bzw. Wachheit. Hiermit wird die Fähigkeit beschrieben, eine bestimmte Aufmerksamkeit gleichmäßig über einen Zeitraum hinweg aufrecht zu erhalten, um entsprechend reagieren zu können. Die selektive Aufmerksamkeit umfasst die Fähigkeit, die Aufmerksamkeit einer ausgewählten Art von Reizen zukommen zu lassen und andere Reize ausblenden zu können. Inhibition wird als Fähigkeit, einen spontanen Impuls noch vor seiner Ausführung auf seine Angemessenheit zu

überprüfen und gegebenenfalls unterdrücken zu können, beschrieben. Sie stellt als exekutive Funktion eine Schlüsselstelle zwischen Aufmerksamkeit und Verhalten eines Individuums dar. Automatisierung benennt die Fähigkeit, Muster bzw. Regeln zu erkennen, um auf diese automatisch reagieren zu können. Automatisierung ist notwendig, um auf Objekte und Vorgänge nach Erkennung und Einordnung unmittelbar reagieren zu können. Mustererkennung ist neben der Selektivität eine wichtige Funktion von Aufmerksamkeit, um die Flut von Umweltreizen auf ein verarbeitbares Maß reduzieren zu können.

Dem frontalen Cortex wird eine übergeordnete Kontrolle über das Verhalten zugeschrieben (Luria, 1973). Hier laufen unterschiedliche Prozesse ab, zu welchen die Ingangsetzung von Bewegungen, das Arbeitsgedächtnis, inhibitorische Prozesse und Aufmerksamkeitsfunktionen zählen. Eine wichtige Rolle wird der engen anatomischen Beziehung zwischen dem präfrontalen Kortex, der über seine zahlreichen Verbindungen ständig Informationen über äußere Reize sowie über den emotionalen Zustand und die Motivationslage des Individuums erhält und dem prämotorischen Gebiet, welches motorische Funktionen übernimmt, zugeschrieben.

Die Literatur hat in den vergangenen Jahren ihr Hauptaugenmerk auf drei theoretische Mechanismen für die bei ADHD reduzierte Aufmerksamkeitskontrolle gelegt. Hierzu zählt die Störung in der Reaktionsinhibition, die fehlende Kontrolle über exekutive Funktionen und die Störung in der selektiven Aufmerksamkeit bzw. Aufmerksamkeitsdysinhibition.

- Reaktiondysinhibition:

Die Mehrzahl der Studien gingen davon aus, dass die Symptome Manifestationen einer Reaktionsdysinhibition darstellen. Diese stellen sich in Tests als Fehler der Aufgabenstellung oder Fehlalarme dar. Kinder mit ADHD begingen in Tests Aufgabenfehler. Diese waren darauf zurückzuführen, dass sie entweder auf den falschen Stimulus antworteten, weil ihre Antwort zu spät kam, oder sie begingen Fehler aufgrund ihrer Impulsivität und antworteten daher auf den falschen Stimulus (Halperin et al., 1988).

Aron et al. (2003) beschrieben, dass die Fähigkeit, eine in der Ausführung befindliche Handlung zu unterbrechen, der Aktivierung des rechten inferioren frontalen Cortex, als auch Regionen in den Basalganglien, inklusive Lobus caudatus bedarf (Casey et al., 2002). Oosterlaan und Sergeant fanden 1998 in einer Meta-Analyse über ADHD-Kinder ein Defizit in der Reaktionsinhibition. Das Defizit war jedoch nicht signifikant zwischen Kindern mit ADHD und einer Kontrollgruppe mit Verhaltensstörungen. Dies wurde darauf zurückgeführt, dass nicht in allen eingeschlossenen Studien comorbide psychiatrische Störungen ausgeschlossen wurden. Sie untersuchten die Fragestellung, ob Probleme in der Reaktionsinhibition auf ein Motivationsdefizit zurückzuführen waren. Kinder mit ADHD zeigten jedoch trotz Antwortbelohnung signifikant mehr Defizite in der Reaktionsinhibition. Die Kinder begingen mehr Aufgabenfehler, als Auslasser. Dies spricht eher für Beeinträchtigungen in der Reaktionsinhibition als durch fehlende selektive Aufmerksamkeit.

- Exekutive Dysfunktionen

Die Theorie über Störungen in exekutiven Funktionen entstammt den Beobachtungen der Symptome von Patienten mit Verletzungen im Bereich des Frontalhirns. Diese zeigten, ähnlich wie ADHD-Patienten Probleme der Selbstregulierung und Verhaltensinhibition. Die Hypothese über Störungen exekutiver Funktionen bei ADHD wurde durch bildgebende Studien unterstützt. Hier fanden sich kleinere oder inaktivierte Frontalsysteme.

Exekutive Funktionen sind jedoch nicht spezifisch für Erkrankungen des Frontalhirns. Exekutive Dysfunktionen sind ebenfalls beeinträchtigt bei ischämischen vaskulären Demenzen, Multipler Sklerose, Parkinson Demenz und in einigen Fällen bei posterioren Läsionen, da cortico-corticale oder cortico-subcorticale Verbindungen gestört sind.

Die Literatur geht von multiplen neuropsychologischen Defiziten aus. Es fanden verhältnismäßig mehr Studien über ADHD-Kinder im Vergleich zu ADHD-Erwachsenen statt. Kinder zeigten diesbezüglich häufig Störungen bei visuell-motorischer Integration, Planung, Gedächtnis und der Problemlösung (Aman et al., 1998). Bei Erwachsenenstudien gab es unterschiedliche Ergebnisse. Holdnack et al. (1995) beschrieben bei Erwachsenen Störungen in der verbalen Lern- und Merkfähigkeit, sowie eine verlangsamte Psychomotorik. Lovejoy et al. (1999) und

Grodzinsky und Barkley (1999) fanden sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen deutlich niedrigere Testleistungen bei exekutiven Funktionen im Vergleich zu Kontrollprobanden. Eine weitere Studie von Corbett und Stanczak konnte jedoch 1999 bei Erwachsenen über intakte Aufmerksamkeitsleistungen und exekutive Funktionen berichten.

Diese unterschiedlichen Ergebnisse sind möglicherweise auf Unterschiede in der Rekrutierung der Patienten und der Probanden zurückzuführen. Fehlende Alterskorrelation, sowie der fehlende Ausschluß von Lernstörungen oder psychiatrischen Comorbiditäten können ein Erklärungsansatz für die Inkonsistenz der Ergebnisse bei Erwachsenen darstellen. Gehäuft traten jedoch vor allem Störungen im visuellen Arbeitsgedächtnis und der Reaktionsinhibition auf.

Zusammenfassend zeigen die bisherigen Studien, dass Schwächen in exekutiven Funktionen signifikant mit ADHD assoziiert sind, jedoch nicht ausreichend sind, um die Ursache dieser Erkrankung zu erklären. In dem Bereich der Erwachsenenendiagnostik sind noch weitere neuropsychologische Studien nötig, um das Ausmaß der Beeinträchtigung exekutiver Funktionen bei Erwachsenen zu quantifizieren.

- Selektive Aufmerksamkeit und Aufmerksamkeitsdysinhibition

Selektive Aufmerksamkeit dient der Unterscheidung zwischen relevanten und irrelevanten Informationen. Aufmerksamkeitsinhibition ist notwendig um irrelevante Information von einer weiteren Verarbeitung abzuhalten. Kindern und Erwachsenen mit ADHD gemein ist ein zu schneller Aufmerksamkeitswechsel, so dass der relevante Stimulus nicht erkannt wird und die Aufgabe unvollendet bleibt. Leistungen bei Stroop-Interferenzaufgaben werden häufig hinzugezogen, um eine fehlende Kontrolle zwischen relevanten und irrelevanten Stimuli zu zeigen. Kinder mit ADHD zeigten signifikante Schwächen in der Inhibition eines irrelevanten Stimulus beim Stroop-Test.

Zusammenfassend kann kein solitäres Defizit die Neuropsychologie von ADHD erklären. Es handelt sich vermutlich um ein Zusammenspiel von Störungen in Bereichen exekutiver Funktionen, der Aufmerksamkeit und der Reaktionsinhibition.

1.4 Fragestellung / Hypothese

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Rolle der zerebralen Dopamintransporter beim Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom näher zu charakterisieren.

Dazu wurden erwachsene ADHD-Patienten, die bis dahin niemals aufgrund ihrer Erkrankung behandelt waren, mit gesunden Probanden verglichen. Die zerebrale Dopamintransporterdichte wurde bei allen Versuchspersonen mit dem spezifischen Radioliganden [^{123}I]FP-CIT und Einzelphotonen-Emissionstomographie gemessen. Außerdem erfolgten neuropsychologische Tests zur Erfassung von Aufmerksamkeit, exekutiver Funktion und visuokonstruktivem Gedächtnis.

Folgende Hypothesen sollten getestet werden:

1. Die Dopamintransporterdichte im Striatum der Patienten ist höher, als bei den Kontrollpersonen.
2. Die Ergebnisse der Patienten in der neuropsychologischen Testbatterie sind aufgrund der krankheitsbedingten Beeinträchtigungen schlechter, als die der Kontrollpersonen.
3. Es besteht eine Korrelation zwischen der striatalen Dopamintransporterdichte und der neuropsychologischen Testleistung.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten und Probanden

2.1.1 Patientenkollektiv

Für die Studie wurden 19 ADHD-Patienten rekrutiert, elf Frauen und acht Männer. Das Durchschnittsalter des Patientenkollektivs belief sich auf 34 Jahre $\pm$ 7 Jahre (Standardabweichung).

Die Patienten wurden über das Institut für Psychosomatik und Psychotherapie ermittelt. Um in die Studie aufgenommen zu werden, mußten folgende Kriterien erfüllt werden:

Die Diagnose ADHD wurde basierend auf dem DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) von einem erfahrenen Kliniker gestellt. Es wurden psychometrische Kriterien und die Klinik der Patienten herangezogen.

Für die psychometrischen Kriterien wurde der „Wender-Utah-Rating-Scale“ (WURS; Ward *et al.*, 1993) verwendet, dessen Reliabilität von Stein *et al.* (1995) evaluiert wurde. Dieser Selbstbeurteilungsbogen erhob 61 ADHD-relevanten Symptomen, die sich im Alter zwischen 6 und 10 Jahren gezeigt hatten. Desweiteren wurde die „Brown Add Scales“ (Brown, 1996) zur Selbst- und Fremdeinschätzung und die „Conner’s Adult ADHD Rating Scale“ (CAARS; Conners *et al.*, 1999) zur Fremdbeurteilung durch Eltern und Lehrkräfte verwendet.

Als weiteres diagnostisches Kriterium wurde die Symptom Checkliste 90 (SCL-90) eingesetzt. Die 90 Items der neun Skalen beschrieben die Bereiche Somatisierung, Zwanghaftigkeit, Unsicherheit im Sozialkontakt, Depressivität, Ängstlichkeit, Aggressivität/Feindseligkeit, Phobische Angst, Paranoides Denken und Psychotizismus. Drei Globale Kennwerte gaben Auskunft über das Antwortverhalten bei allen Items. Im Rahmen dieses Tests wurde die Symptom Checkliste 16 (SCL-16) herangezogen, 16 Items aus der Symptom Checkliste 90 entsprechend, die häufig von ADHD-Patienten angegeben werden.

Für die klinischen Kriterien wurden Zeugnisse aus der Kindheit, ein aktueller Fragebogen für ADHD zur Elternbefragung und die Symptomatik des Patienten herangezogen.

Ausgeschlossen wurden Erkrankungen aus dem zylothymen Formenkreis, Schizophrenie, schizoaffektive Persönlichkeitsstörungen, Borderline-Persönlichkeitsstörungen und Depression. Weitere Ausschlußkriterien waren die Einnahmen von Drogen oder ZNS-wirksamen Medikamenten.

Acht Patienten entsprachen dem gemischten Typ, elf Patienten dem aufmerksamkeitsgestörten Typ.

2.1.2 Probandenkollektiv

Es wurden 19 gesunde Probanden in die Studie als Kontrollgruppe eingeschlossen, unter ihnen waren zehn Frauen und neun Männer. Das Durchschnittsalter belief sich auf 31 Jahre $\pm$ 8 Jahre (Standardabweichung).

Die Probanden wurden über eine Ausschreibung rekrutiert. Um in die Studie aufgenommen zu werden mußten sie mehrere Kriterien erfüllen:

Sie durften keine Drogen oder ZNS-wirksamen Medikamente genommen haben. Ebenso wurden anamnestisch und klinisch neurologische und psychiatrische Erkrankungen ausgeschlossen. Jeder Proband gab eine schriftliche Einverständniserklärung für die Studie ab.

Das Protokoll der Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Düsseldorf und von den Strahlenschutzbehörden genehmigt.

2.2 Neuropsychologie

Die durchgeführten neuropsychologischen Tests untersuchten Bereiche des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit, exekutiver Funktionen und visuokonstruktiver Fähigkeiten. Als Gedächtnistests wurden die „Zahlenspanne vorwärts/rückwärts (WMS-R)“, die „Blockspanne vorwärts/rückwärts (WMS-R)“, der „verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)“ und die „Rey-Osterrieth Complex Figure (verzögert)“ angewandt. Für die Erfassung der Aufmerksamkeit wurden vier Tests („tonische und phasische Alertness“, „geteilte Aufmerksamkeit“, „GO/NOGO“, „Reaktionswechsel“) aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) und ein Aufmerksamkeits-Belastungs-Test (D2-Test) ausgewählt. Für die exekutiven Funktionen wurde der Regensburger Wortflüssigkeits Test (RWT) verwendet. Die visuokonstruktiven Fähigkeiten wurden im zweidimensionalen mittels der Rey-Osterrieth Complex Figure (Kopie) und im dreidimensionalen Raum mittels des Mosaiktests (HAWIE) untersucht.

Rey-Osterrieth Complex Figure

Ziel des Tests ist es, Wahrnehmungs- und Gedächtnisfunktionen getrennt zu erfassen. Der Test beginnt mit dem Nachzeichnen einer komplexen geometrischen Figur (Abb.4). Nach weiteren 30 Minuten, in denen andere Tests durchgeführt werden, soll der Proband die geometrische Figur aus seinem Gedächtnis erneut zeichnen.

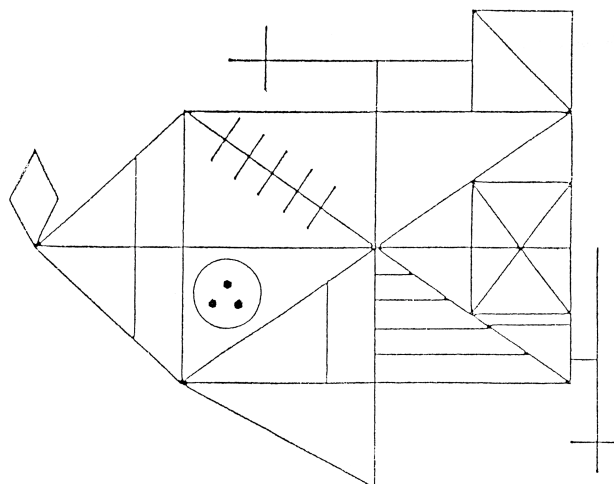


Abbildung 4: Rey-Osterrieth Figur

Die Art des Nachzeichnens der Figur läßt Rückschlüsse auf die Wahrnehmungsfähigkeit zu. Die verzögerte Reproduktion ohne Vorlage liefert Informationen zum Ausmaß und zur Präzision des visuellen Gedächtnisses (Rey, 1959).

Die Probanden sollen die Figur möglichst genau kopieren. Die Figur darf zum Zeichnen nicht gedreht werden. Den Probanden wird nicht mitgeteilt, daß sie die gleiche Figur ohne Vorlage nach einem Zeitpunkt von ca. 30 min erneut zeichnen müssen. Der Untersucher notierte zudem, ob die Probanden mit den Grundelementen beginnen und systematisch vorgehen, oder ob sie mit einem Detail anfangen.

Osterrieth (1944) teilt die komplexe Figur in 18 Elemente ein. Bei jeder Zeichnung - mit und ohne Vorlage - wird überprüft, ob die 18 verschiedenen Elemente vorhanden sind, genau gezeichnet werden und an richtiger Stelle stehen. Das Vorhandensein ergibt einen halben Punkt, die Genauigkeit ebenfalls einen halben Punkt. Wenn das Element auch am richtigen Platz gezeichnet wird, erhält der Proband insgesamt zwei Punkte für jedes Element. Alle Elemente werden nach dem gleichen Verfahren bewertet und anschließend addiert. Der maximal erreichbare Wert liegt bei 36 Punkten.

Das Nachzeichnen aus dem Gedächtnis wird anhand der selben Methode bewertet. Die Gesamtpunktzahl beider Tests wird mit den altersentsprechenden Normwerten verglichen. Die Dauer des Zeichnens wird nicht interpretiert.

VLMT

Mit dem VLMT werden unterschiedliche Parameter des episodischen Gedächtnisses für bedeutungshaltiges sprachliches Material erfasst.

Der Test besteht aus einer Lern- und einer Interferenzliste, die sich jeweils aus 15 semantisch unabhängigen Wörtern zusammensetzen, sowie einer Wiedererkennungsliste, die alle Wörter der Lern- und Interferenzliste sowie 20 neue Wörter enthält (Tabelle 1). Bei den 20 neuen Wörtern der Wiedererkennungsliste handelt es sich um zehn Wörter, die eine semantische Ähnlichkeit und zehn Wörter, die eine phonetische Ähnlichkeit zur Lern- bzw. Interferenzliste aufweisen.

Den Probanden werden zunächst alle Wörter der Lernliste vorgelesen. Die Wortdarbietung erfolgt im zwei Sekunden Rhythmus ohne Betonung oder

Akzentuierung der Wörter. Anschließend werden die Probanden aufgefordert, alle ihnen im Gedächtnis gebliebenen Wörter zu nennen. Dies wird insgesamt fünf mal nacheinander durchgeführt (Durchgänge Dg1-Dg5) und repräsentiert die Lernphase. Nach dem letzten Durchgang der Lernphase wird einmalig die Interferenzliste vorgelesen und abgefragt. Direkt im Anschluß werden die Probanden aufgefordert alle ihnen im Gedächtnis verbliebenen Wörter der Lernliste erneut zu nennen ohne dass diese ihnen, wie in den fünf Durchgängen zuvor, vom Versuchsleiter vorgelesen werden.

An dieser Stelle wird der Test vorläufig beendet, so dass den Probanden nicht ersichtlich wird, dass später noch einmal nach den Wörtern der Lernliste gefragt werden wird. Zwischenzeitlich werden vier nichtsprachliche Testaufgaben aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung durchgeführt, um eine Interferenz mit den sprachlichen Inhalten des VLMT zu vermeiden.

Nach ca. 30 Minuten werden die Probanden ohne erneutes Vorlesen der Lernliste gebeten alle ihnen in Erinnerung gebliebenen Wörter aufzuzählen. Abschliessend werden ihnen alle Wörter der Wiedererkennungsliste vorgelesen und sie werden aufgefordert mit Ja-Nein Antworten diese zur Lernliste zuzuordnen.

Die jeweils richtig genannten und zugeordneten Wörter der einzelnen Listen werden als Rohwerte notiert, ggf. addiert und mit den altersentsprechenden Normwerten verglichen.

Beim VLMT lassen sich die erfassbaren Parameter durch drei Faktoren darstellen:

1. das Lernen bzw. die Datenakquisition repräsentiert durch den Parameter *Gesamtlernleistung* (Summe Dg1-5)
2. die Konsolidierung des zu Lernenden ins Langzeitgedächtnis repräsentiert durch den Parameter *Verlust nach Interferenz bzw. nach zeitlicher Verzögerung* (Dg5-6, Dg6-7)
3. die Wiedererkennensleistung repräsentiert durch den Parameter *korrigierte Wiedererkennungsleistung* (W-F)

Tabelle 1: VLMT Lernliste und Interferenzliste

<u>Lernliste des VLMT (Dg1-5):</u>	<u>Interferenzliste des VLMT:</u>
Trommel	Tisch
Vorhang	Förster
Glocke	Vogel
Kaffee	Schuh
Schule	Ofen
Eltern	Berg
Mond	Handtuch
Garten	Brille
Hut	Wolke
Bauer	Boot
Nase	Lamm
Truthahn	Gewehr
Farbe	Bleistift
Haus	Kirsche
Fluß	Arm

TAP

Die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung ist ein computergestützter Test zur Erfassung von Aufmerksamkeitsleistungen. Alle Probanden werden unter standardisierten Bedingungen getestet. Die Testdurchführung erfolgt sitzend mit ca. 60 cm Abstand vom Bildschirm (17-Zoll Bildschirm). Reaktionstasten werden so zum Probanden platziert, daß der Unterarm möglichst bequem aufgelegt werden kann und die Tasten gut erreichbar sind. Bei den einfacheren Reaktionsaufgaben wird darauf hingewiesen, daß die Finger zur schnelleren Reaktion schon über der Taste gehalten werden können.

Von der TAP werden vier Tests durchgeführt: Alertness, Geteilte Aufmerksamkeit, GO/NOGO und Reaktionswechsel.

- Alertness

Mit dieser Untersuchung wird die phasische Alertness erfasst, d.h. die Fähigkeit, in Erwartung eines Reizes hoher Priorität das Aufmerksamkeitsniveau zu steigern und aufrechtzuerhalten. Die Untersuchung besteht darin, die Reaktionszeit auf einen visuellen Reiz mit vorgeschaltetem akustischen Warnreiz und ohne zu erfassen. Bei den Reizdarbietungen mit Warnreiz ist das Intervall zwischen Warnton und Kreuz

zufällig. Die Zeit zwischen der Präsentation eines Kreuzes auf dem Bildschirm und dem Drücken der Taste entspricht der Reaktionszeit (Abb.5).

Bestimmt wird sowohl die einfache Reaktionszeit, welche den zuverlässigsten Indikator für einen Faktor der allgemeinen Reaktionsverlangsamung (tonische Alertness) darstellt, wie auch die phasische Alertnessreaktion durch die Differenz der mittleren Reaktionszeiten bei Durchgängen mit und ohne Warnreiz.

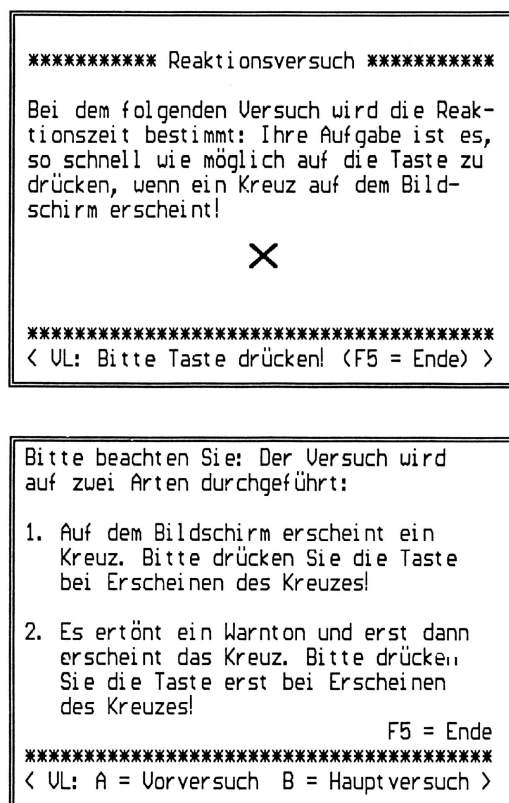


Abbildung 5: Alertness-Test aus der TAP

Die Durchführung erfolgt in vier Durchgängen. Im ersten und vierten Durchgang wird das Kreuz ohne vorgeschalteten akustischen Warnton präsentiert, im zweiten und dritten Durchgang dann jeweils mit Warnton.

Die Anzahl der Reize pro Serie ist auf eine Standarddurchführung von 20 Reizen pro Block eingestellt. Trials, bei denen vorzeitig auf den Warnton statt auf das Kreuz reagiert wird (Reaktionszeit kleiner 100 msec), oder Reizdarbietungen ohne Reaktion (länger als zwei sec) werden wiederholt. Am Ende der Untersuchungen werden Einzelreaktionszeiten, Mittelwert und Streuung der Reaktionszeiten für jeden Durchgang, sowie die Mediane der Reaktionszeiten für die Durchgänge mit und ohne

Warnreiz ausgegeben. Weiterhin wird die Anzahl an Antizipationen und Ausreißern mitgeteilt sowie ein Kennwert für das Ausmaß der Alertnessreaktion (Handbuch TAP, 1993). Die ausgegebenen Werte werden anschließend mit den altersentsprechenden Normwerten verglichen.

- Geteilte Aufmerksamkeit

Geprüft wird die geteilte Aufmerksamkeit mittels Aufgaben, in denen gleichzeitig zwei Reizdarbietungen beachtet werden sollen (Abb.6). Bei der Versuchsdurchführung dürfen keinerlei akustische Störungen vorkommen.

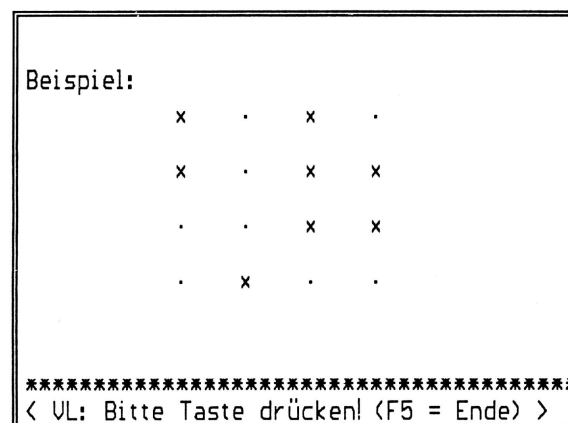


Abbildung 6: Geteilte Aufmerksamkeit aus der TAP

Der Test besteht aus einer optischen und einer akustischen Aufgabe. Das Erkennen eines Quadrates, das von mehreren auf dem Bildschirm erscheinenden Kreuzen gebildet wird entspricht der optischen Aufgabe, das Erkennen einer Unregelmässigkeit in der alternierenden Folge eines hohen und eines tiefen Tons: di da di da di *da* da di da di da...) der akustischen Aufgabe. Die Anzahl der Darbietungen ist auf 100 optische Reize und 200 akustische Reize eingestellt. Auch bei diesem Test soll die Reaktion so schnell wie möglich mittels Tastendruck erfolgen.

Ausgegeben werden nach Ende des Tests die Anzahl richtiger Reaktionen, Fehler (verpasste Signale und falsche Reaktionen) und Ausreißer, sowie Median, Mittelwert und Streuung der Reaktionszeit (Handbuch TAP, 1993). Diese Werte werden anschließend mit den altersentsprechenden Normwerten verglichen.

- GO/NOGO

Aufgabe des GO/NOGO-Testes ist es, die Fähigkeit zur Reaktionsunterdrückung bei irrelevanten Reizen und die Reaktionszeit unter Reizselektionsbedingungen zu prüfen. Bei der Versuchsdurchführung werden zunächst fünf Quadrate mit unterschiedlichen Füllmustern gezeigt, von denen zwei als kritisch definiert werden. Die Probanden werden aufgefordert nur bei Darbietung der beiden als kritisch definierten Reize so schnell wie möglich die Reaktionstaste zu drücken (Abb.7).

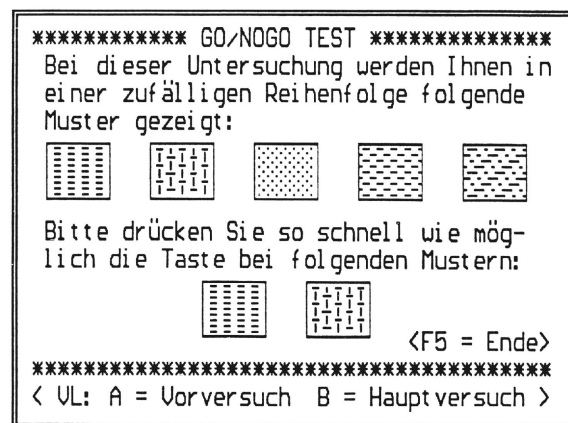


Abbildung 7: GO/NOGO Test aus der TAP

Die Anzahl der Reize ist 50, wobei 20 kritische Reize sind.

Nach Ende des Tests werden die Anzahl richtiger Reaktionen und Fehler (verpasste kritische Reize und falsche Reaktionen) und Ausreißer, sowie Median, Mittelwert und Streuung der Reaktionszeiten ausgegeben (Handbuch TAP, 1993). Diese Werte werden anschließend mit den altersentsprechenden Normwerten verglichen.

- Reaktionswechsel (Flexibilität)

In der vorliegenden Untersuchung wird der Reaktionswechsel (kognitive Flexibilität) untersucht. Hierfür werden simultan rechts und links vom Fixationspunkt auf dem Bildschirm konkurrierende Reize (Buchstabe und Zahl) dargeboten. Den Probanden werden zwei Reaktionstasten vorgelegt, eine für den links präsentierten und eine für den rechts präsentierten Reiz. Sie werden aufgefordert, jeweils die Taste zu drücken, auf welcher sich der Zielreiz befindet. Beim ersten Reizpaar wird der Buchstabe als Zielreiz definiert, beim nächsten neu dargebotenen Paar die Zahl. Danach alterniert

der Zielreiz zwischen Buchstabe und Zahl. Auch bei diesem Test müssen die Reaktionstasten so schnell wie möglich gedrückt werden.

Nach Beendigung werden die Anzahl richtiger und falscher Reaktionen, die Anzahl der Ausreißer sowie Median, Mittelwert und Streuung der Reaktionszeiten für alle richtigen Reaktionen sowie für Reaktionen mit oder ohne Wechsel der Seite ausgegeben (Handbuch TAP, 1993). Diese Werte werden anschließend mit den altersentsprechenden Normwerten verglichen.

D2-Test (Aufmerksamkeits-Belastungs-Test)

Der d2-Test dient der Erfassung der Konzentrationsfähigkeit. Das Testblatt zeigt 14 Zeilen zu je 47 Zeichen. Es gilt, die Grundzeichen d und p sowie deren Markierungen (ein bis vier senkrechte Striche) zu unterscheiden. Durchzustreichen sind alle d mit insgesamt zwei Strichen (Targets). Diese sind eingestreut unter d mit mehr oder weniger als zwei Strichen sowie unter p mit ein bis vier Strichen, die alle unmarkiert zu belassen sind. Jede Zeile enthält in unregelmässiger Abfolge 21 oder 22 Targets. Jede der 14 Zeilen wird als Mini-Test betrachtet, was eine Beobachtung des Leistungsverlaufs ermöglicht. Für jede Reihe haben die Probanden eine Bearbeitungszeit von 20 Sekunden. Der Testleiter nimmt die Zeit mit einer Stoppuhr, um genau alle 20 Sekunden: "Stop! Nächste Zeile" zu rufen, die Uhr wird dabei allerdings nicht gestoppt. Während die Zeit weiterläuft werden die Probanden angewiesen sofort die nächste Zeile zu bearbeiten. Falls das letztbearbeitete Zeichen kein d mit zwei Strichen ist, bleibt es unmarkiert. Die Herausforderung des Tests basiert auf dem Zeitdruck und der monotonen Wiederholung der Aufgaben bis zur letzten Zeile. Die Summe der 14 Zeilen bildet den quantitativen Leistungs-Rohwert. Die ist die Gesamtzahl (GZ) der bearbeiteten Zeichen, einschließlich aller Fehler. Der qualitative Leistungsaspekt ergibt sich aus dem Bezug des Fehlerrohwerkes (F) zur Gesamtzahl (GZ). Die Gesamtzahl unter Einbezug der Fehlerrohwerke wird mit den altersentsprechenden Normwerten verglichen.

Zahlenspanne und Blockspanne vorwärts/rückwärts (WMS-R)

Der Wechsler Memory Scale (WMS-R) prüft kurz- und mittelfristige Gedächtnisleistungen für verbales und figuratives Material. Die in der WMS-R enthaltenen Zahlen- und Blockspannen erlauben Rückschlüsse auf die Kapazitäten des Kurzzeitgedächtnisses (Spannen vorwärts) und des Arbeitsgedächtnisses (Spannen rückwärts).

- Zahlenspanne vorwärts/rückwärts:

Dieser Test besteht aus zwei Untertests: dem Zahlennachsprechen vorwärts und dem Zahlennachsprechen rückwärts. Es werden Zahlen vorgelesen, die die Probanden anschließend wiederholen sollen.

Bei der Zahlenspanne vorwärts werden sieben Aufgaben durchgeführt, jede Aufgabe hat zwei Durchgänge (Tab.2). Die Durchgänge der ersten Aufgabe beginnen jeweils mit drei Zahlen, die Durchgänge der zweiten Aufgabe mit jeweils vier Zahlen. Dem Schema folgend wird jeder weiteren Aufgabe eine Zahl hinzugefügt, sodass bei der letzten Aufgabe jeweils neun Zahlen nachgesprochen werden müssen. Es müssen stets beide Durchgänge durchgeführt werden. Abgebrochen wird erst, wenn beide Durchgänge einer Aufgabe falsch nachgesprochen werden. Für jede richtig wiederholte Zahlenreihe wird ein Punkt angerechnet, insgesamt maximal 14 Punkte.

Tabelle 2: Zahlenspanne vorwärts

Aufgabe	1. Durchgang	2. Durchgang
1	5-8-2	6-9-4
2	6-4-3-9	7-2-8-6
3	4-2-7-3-1	7-5-8-3-6
4	5-9-1-7-4-2-8	4-1-7-9-3-8-6
6	5-8-1-9-2-6-4-7	3-8-2-9-5-1-7-4
7	2-7-5-8-9-2-5-8-4	7-1-3-9-4-2-5-6-8

Bei der Zahlenspanne rückwärts werden die Probanden aufgefordert, die vom Testleiter vorgelesenen Zahlen in umgekehrter Reihenfolge wiederzugeben. Auch hier

gibt es sieben Aufgaben bestehend aus zwei Durchgängen. Die Zahlenreihen der ersten Aufgabe beginnen jedoch mit zwei Zahlen und steigen dann pro Aufgabe um eine weitere Zahl an (Tab.3). Die Durchführung und Auswertung ist identisch mit dem Zahlennachsprechen vorwärts, die maximale Punktzahl ebenfalls mit 14 Punkten. Die Gesamtpunktzahlen beider Tests werden mit den altersentsprechenden Normwerten verglichen.

Tabelle 3: Zahlenspanne rückwärts

Aufgabe	1. Durchgang	2. Durchgang
1	2-4	5-8
2	6-2-9	4-1-5
3	3-2-7-9	4-9-6-8
4	1-5-2-8-6	6-1-8-4-3
5	5-3-9-4-1-8	7-2-4-8-5-6
6	8-1-2-9-3-6-5	4-7-3-9-1-2-8
7	9-4-3-7-6-2-5-8	7-2-8-1-9-6-5-3

- Blockspanne vorwärts/rückwärts (WMS-R)

Bei Tests, die die Gedächtnisspanne untersuchen, ist primär das Kurzzeitgedächtnis gefordert, dessen Kapazität jedoch begrenzt ist. Dieses umfasst neben dem verbalen ein visuell-räumliches Subsystem.

Mit dem Block-Tapping-Test wird die visuell-räumliche Merkspanne bestimmt.

Die Blockspanne vorwärts besteht aus sieben Aufgaben mit jeweils zwei unterschiedlichen Durchgängen.

Auf einem Holzbrett befinden sich neun unregelmäßig angeordnete Würfel. In der ersten Aufgabe tippt der Versuchsleiter zwei Würfel in einer bestimmten Reihenfolge an, welche die Probanden nachtippen sollen. Mit jeder weiteren Aufgabe kommt ein zusätzlicher Würfel hinzu, so daß bei der letzten Aufgabe acht Würfel nachgetippt werden müssen. Für jede richtig wiederholte Blockspanne wird ein Punkt angerechnet, insgesamt maximal 14 Punkte.

Die Blockspanne rückwärts besteht aus sechs Aufgaben mit jeweils zwei unterschiedlichen Durchgängen. Die Probanden müssen hierbei jedoch die Würfel in

umgekehrter Reihenfolge nachtippen. Die erste Aufgabe beginnt mit zwei Würfeln, mit jeder weiteren kommt ein weiterer Würfel hinzu. Jede richtig wiederholte Blockspanne ergibt einen Punkt, die maximale Punktezahl liegt bei zwölf Punkten. Die Gesamtpunkte der einzelnen Blockspannen werden mit den altersentsprechenden Normwerten verglichen.

Mosaiktest (HAWIE)

Mit dem Mosaiktest wird das räumliche Vorstellungsvermögen, die Kombinationsfähigkeit, die Formerkennungs- und Zerlegungsfähigkeit, die visuomotorische Koordination, Lösungsstrategien und die Fähigkeit zur Vorlagereproduktion erfasst.

Für die Durchführung des Tests werden neun identische mehrfarbige Würfel benötigt. Mit diesen Würfeln sollen unter Zeitdruck Muster gelegt werden, die den Probanden vorgegeben werden (Abb.8). Die ersten beiden Mosaikaufgaben werden zunächst vom Testleiter gelöst, um den Probanden das Verfahren zu demonstrieren. Danach wird das Muster wieder randomisiert und soll von den Probanden gelöst werden.

Die ersten fünf Aufgaben müssen mit vier Würfeln innerhalb von 60 Sekunden rekonstruiert werden, die letzten vier mit allen neun Würfeln innerhalb von 120 Sekunden. Bei den ersten beiden Mustern haben die Probanden jeweils einen zweiten Versuch, wenn sie beim ersten nicht erfolgreich sind. Nach jeder rekonstruierten Mosaikaufgabe randomisiert der Testleiter die Würfel neu. Ein Versuch gilt als fehlgeschlagen, wenn es den Probanden nicht gelingt, die vorgegebene Zeitangabe einzuhalten. Nach drei Fehlversuchen in Folge wird der Test abgebrochen.

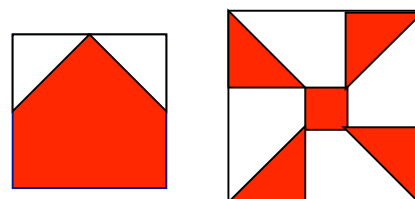
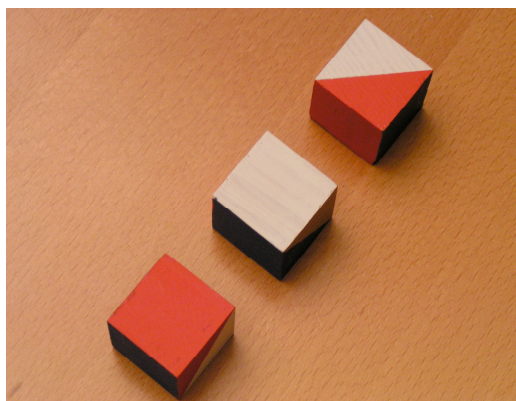


Abbildung 8: Mosaiktest

Anhand der benötigten Zeiten werden für jedes Muster Punkte verteilt, die maximal erreichbare Punktezahl des Tests liegt bei 51. Der erreichte Rohwert wird anschließend mit den altersentsprechenden Normwerten verglichen.

RWT

Aus dem Regensburger Wortflüssigkeitstest wurden vier Untertests durchgeführt zur Überprüfung der formallexikalischen Wortflüssigkeit, der semantisch-kategoriellen Wortflüssigkeit, des formallexikalischen Kategorienwechsels und des semantischen Kategorienwechsels. Die Wortflüssigkeitsaufgaben setzen sich in der neuropsychologischen Diagnostik zur Beurteilung des divergenten Denkens durch. Divergentes Denken ist flüssiges, originelles Denken, bei dem die Produktion möglichst vieler Lösungsmöglichkeiten angestrebt wird. Bei allen vier Untertests werden die Anzahl korrekt genannter Wörter, Repetitionen und Regelbrüche notiert. Diese Rohwerte werden mit den altersentsprechenden Normwerten verglichen.

- Formallexikalische Wortflüssigkeit

Die Probanden müssen innerhalb einer vorgegebenen Zeit von zwei Minuten möglichst viele Wörter nennen, die mit dem Buchstaben „S“ beginnen. Dabei sollen verschiedene Regeln beachtet werden: es dürfen keine Eigennamen (z.B. Stuttgart, Sabine..), keine Wortwiederholungen und keine Wörter mit gleichem Wortstamm genannt werden (z.B. Sonne – Sonnenschirm – Sonnenmilch etc.)

- Semantisch-kategorielle Wortflüssigkeit

Die Probanden müssen innerhalb von zwei Minuten möglichst viele Vornamen nennen. Dabei sollen keine Vornamen mehrfach genannt werden.

- Formallexikalischer Kategorienwechsel

Bei dieser Aufgabe müssen die Probanden innerhalb von zwei Minuten möglichst viele verschiedene Wörter nennen, die abwechselnd mit den Anfangsbuchstaben „G“ und „R“ beginnen. Begonnen wird mit dem Buchstaben „G“. Es sollen keine Wortwiederholungen, Eigennamen und gleiche Wortstämme verwendet werden.

- Semantischer Kategorienwechsel

Bei diesem Test müssen die Probanden innerhalb von zwei Minuten möglichst viele verschiedene Wörter nennen, die abwechselnd zu der Kategorie „Sportarten“ und zu der Kategorie „Früchte“ gehören. Hierbei soll mit einer Sportart begonnen werden. Es dürfen keine Wörter mehrfach genannt werden.

2.3 Nuklearmedizin

Alle Versuchspersonen wurden einer in vivo Bildgebung unterzogen. Der dafür erforderliche Radiotracer [^{123}I]FP-CIT wurde von Nycomed-Amersham (Braunschweig, Deutschland) bezogen.

Es wurden 185 MBq des Tracers in einer hohen spezifischen Aktivität ($>100\text{ TBq pro mmol}$) intravenös injiziert. Um die äußeren Bedingungen in der Anreicherungsphase möglichst konstant zu halten, erfolgte die Injektion der Aktivität stets morgens zwischen 8.00 Uhr und 9.30 Uhr und die Probanden wurden für die folgenden 30 Minuten gebeten, sich in einer reizarmen Umgebung körperlich zu entspannen.

Um die Aufnahme von eventuell vorhandenem freien Jodid durch die Schilddrüse zu verhindern, erfolgte vorbereitend eine Blockade der Jodaufnahme durch Perchlorat.

Die Aufnahmen erfolgten exakt vier Stunden nach Injektion mit einer Doppelkopf-SPECT Kamera (PRISM 2000, Philipps) mit einem hochauflösendem Kollimator, Aufnahmezeit 30 Minuten, 120 Projektionen über 360° , Bildmatrix 128×128 , Energiefenster $159 \pm 16\text{keV}$.

Die anatomische Orientierung wurde gewährleistet durch externe Marker, die mit ^{123}I gefüllt wurden und auf beiden Seiten am Meatus acusticus externus und der lateralen Orbita der Probanden platziert wurden.

Die Rekonstruktion der transversalen Schnittbilder erfolgte mit gefilterten Rückprojektionen mittels low-pass Filter. Eine Schwächungskorrektur erfolgte nach der Methode von Chang, die von einer dem Wasser entsprechenden gleichmässigen Schwächung der Strahlung in Form einer Ellipse um das Gehirn ausgeht.

Die Auflösung innerhalb der Bildebene (FWHM) nach Rekonstruktion betrug 13 mm, die Auflösung in axialer Richtung 15 mm.

Die rekonstruierten Bilder wurden in 15 acht mm-dicken Schichten parallel zur meato-orbitalen Linie entsprechend den externen Markern ausgerichtet. Die höchste Aktivität, die jeweils von der striatalen Tracer Akkumulation ausging, wurde in der mittleren Schicht gefunden.

Zwei standardisierte, ovalär geformte Regionen (regions of interest = ROIs) wurden spiegelsymmetrisch über dem linken und dem rechten Striatum in der mittleren Schicht platziert. Eine kreisförmige Referenzregion wurde medial im occipitalen Cortex auf derselben Schicht platziert.

Das Bindungspotenzial der striatalen Dopamintransporter wurde analog zu vorherigen Studien postsynaptischer Rezeptordichten als V_3'' (Laruelle, 2000) errechnet. Hierfür wurde die Konzentration der striatalen Radioaktivität geteilt durch die Konzentration der Radioaktivität in der Referenzregion.

3 Ergebnisse

In die Studie wurden 19 Patienten und 19 Probanden aufgenommen. Das Patientenkollektiv bestand aus elf Frauen und acht Männern. Ihr Durchschnittsalter belief sich auf 34,3 Jahre mit einer Standardabweichung von 7,2 Jahre.

Das Probandenkollektiv bestand aus zehn Frauen und neun Männern mit einem Durchschnittsalter von 31,1 Jahre und einer Standardabweichung von 8,5 Jahre.

Für das Signifikanzniveau wurde fortan ein $p < 0,05$ festgelegt.

3.1 DAT-Dichte bei Patienten und Probanden

Tabelle 4: Mittelwert der DAT-Dichten im Striatum bei Patienten und Probanden

Status		Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung
DAT-Dichte im rechten Striatum	Patienten	19	4,167	0,527
	Probanden	19	4,055	0,585
DAT-Dichte im linken Striatum	Patienten	19	4,170	0,522
	Probanden	19	4,069	0,584
Mittelwert DAT-Dichte Striatum	Patienten	19	4,169	0,519
	Probanden	19	4,062	0,582

Die Dichte des Dopamintransporters im linken und rechten Striatum wurde bei beiden Gruppen verglichen. Tabelle 4 setzt sich aus fünf Spalten zusammen: Die erste Spalte unterteilt die DAT-Dichten getrennt für das linke, rechte und für das gesamte Striatum. Spalte zwei listet den Status entsprechend auf. In der folgenden Spalte wird die Anzahl Probanden und Patienten angegeben. Die vierte Spalte gibt die Mittelwerte an, die fünfte Spalte die Standardabweichung.

Der Mittelwert für das rechte Striatum der Patienten lag bei 4,17 (Standardabweichung 0,53), für das linke Striatum bei 4,17 (Standardabweichung 0,52). Der Mittelwert für das rechte Striatum der Probanden lag bei 4,06 (Standardabweichung 0,58), für das linke Striatum bei 4,07 (Standardabweichung 0,58). Da die Werte für das linke und rechte Striatum in den jeweiligen Gruppen nicht

signifikant unterschiedlich waren ($p= 0,98$ im Patientenkollektiv, $p=0,94$ im Probandenkollektiv), wurde für die weitere Statistik der Mittelwert aus linkem und rechtem Striatum fortan verwendet. Der Mittelwert der Dopamintransporter-Dichte bei den Patienten lag bei 4,17 (Standardabweichung 0,52). Der Mittelwert der Dopamintransporter-Dichte bei den Probanden lag bei 4,06 (Standardabweichung 0,58).

3.2 DAT-Dichte bei Frauen und Männer

Tabelle 5: DAT-Dichte Mittelwerte getrennt nach Geschlecht

Geschlecht	Anzahl	Mittelwert DAT	Standardabweichung	Signifikanz (p)
Frauen	22	4,30	0,535	0,011
Männer	16	3,86	0,466	

Tabelle 5 zeigt die Mittelwerte der DAT-Dichten getrennt nach Geschlecht. Die erste Spalte unterteilt nach Geschlecht, die zweite gibt die Anzahl getesteter Probanden unabhängig ihres Status (krank vs. nicht-krank) an. Die dritte Spalte zeigt den Mittelwert der DAT-Dichten der Kollektive beider Geschlechter. Die vierte Spalte gibt jeweils die Standardabweichung an und die letzte Spalte die Ergebnisse des zweiseitigen t-Testes. Es wurden 22 Frauen und 16 Männer in die Studie eingeschlossen. Frauen zeigten höhere Dichtewerte für den Dopamintransporter. Der Mittelwert bei Frauen lag bei 4,30 (Standardabweichung 0,53), bei Männern bei 3,86 (Standardabweichung 0,47). Der t-Test ergab einen deutlichen Unterschied der DAT-Dichten zwischen Frauen und Männern mit $p= 0,01$. Frauen hatten höhere DAT-Dichten als Männer im Striatum.

3.3 DAT-Dichte und Alter

Im weiteren Verlauf sollte der Einfluss des Alters auf die Dichte des Dopamintransporters untersucht werden. Hierfür wurde zunächst die lineare Regression aller 38 Studienteilnehmer berechnet.

Tabelle 6: Lineare Regression für das Gesamtkollektiv

r	r^2	Signifikanz (p)
0,486	0,236	0,002

Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse der linearen Regression für das Gesamtkollektiv. Die erste Spalte gibt den Koeffizienten r wieder, der bei 0,49 lag. Die zweite Spalte gibt den Koeffizienten zum Quadrat an ($r^2 = 0,24$). Die dritte Spalte zeigt die Signifikanz der errechneten Korrelationsanalyse. Die Ergebnisse der Regressionsanalyse des Gesamtkollektivs waren mit $p=0,002$ signifikant.

In einer separaten Statistik wurde die lineare Regression in den einzelnen Gruppen analysiert. Entsprechend Tabelle 6 sind die Tabellen für Patientenkollektiv und Probandenkollektiv aufgebaut. Die Ergebnisse der linearen Regression bei den Patienten werden in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Lineare Regression für das Patientenkollektiv

r	r^2	Signifikanz (p)
0,425	0,180	0,07

Aus Tabelle 7 geht hervor, dass der Koeffizient r bei 0,43 lag ($r^2 = 0,18$, $p=0,07$). Die Abhängigkeit von Alter und DAT-Dichte war somit grenzwertig nicht mehr signifikant.

Tabelle 8 zeigt die Ergebnisse der linearen Regression für das Probandenkollektiv. Aus Tabelle 8 geht der Koeffizient r der Probanden hervor. Der Koeffizient lag bei 0,59 ($r^2 = 0,35$). Beim Probandenkollektiv fand sich im Gegensatz zum Patientenkollektiv eine signifikante lineare Regression ($p=0,008$).

Tabelle 8: Lineare Regression für das Probandenkollektiv

r	r^2	Signifikanz (p)
0,591	0,350	0,008

Für die Abhängigkeit der DAT-Dichte vom Alter ergibt sich folgende Modellgleichung (Gesamtkollektiv):

$$y = -0,033 x + 5,205$$

Die Modellgleichung für das Patientenkollektiv lautet:

$$y = -0,03 x + 5,214$$

Die Modellgleichung für das Probandenkollektiv lautet:

$$y = -0,04 x + 5,315$$



Abbildung 9: Einfluss des Alters auf die DAT-Dichte in einer linearen Regression. Dargestellt sind die Regressionsgeraden der Probanden und der Patienten. Auf der x-Achse ist das Alter, auf der y-Achse der Mittelwert der DAT-Dichte aufgetragen.

Bei Patienten nahm pro Dekade die Dichte des Dopamintransporters um 0,3 ab. Bei den Probanden nahm die Dichte des DAT um 0,4 pro Dekade ab. Im Vergleich der beiden Gruppen zeigte sich bei ADHD-Patienten eine höhere DAT-Dichte. Die Dichte nahm im Gegensatz zu den Probanden prozentual geringer ab.

Im Alter von 20 Jahren fiel die Dichte des DAT beim Patientenkollektiv pro Dekade um 6,6%. Bei den 30 Jährigen sank die Dichte um ca. 7,1%, bei den 40 Jährigen um ca. 7,6% nach einer Dekade. Durchschnittlich lag damit die Abnahme des DAT beim untersuchten Patientenkollektiv um ca. 7% pro Dekade.

Bei den Probanden nahm die Dichte des DAT im Alter von 20 Jahren um ca. 8,9% nach einer Dekade ab. Bei den 30 Jährigen sank die Dichte um ca. 9,8%, bei den 40 Jährigen um ca. 10,9% nach einer Dekade. Durchschnittlich nahm die Dichte des DAT beim untersuchten Probandenkollektiv um ca. 10% ab.

Im Alter von 30 Jahren lag die durchschnittliche Gruppendifferenz bei ca 4,6 %.

3.4 Einfluss des Status auf die Dichte des Dopamintransporters

Um den Einfluss des Status (Patient vs. Proband) auf die Dichte des Dopamintransporters zu untersuchen wurde ein zweiseitiger t-Test durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 dargestellt, welche aus drei Spalten besteht. In der ersten Spalte ist der Status aufgelistet, in der zweiten Spalte entsprechend der zugehörige Mittelwert der DAT-Dichte. Die Dritte Spalte gibt die Signifikanz im zweiseitigen t-Test wieder: Der Status übte keinen Einfluss auf die Dichte des DAT aus ($p=0,557$).

Tabelle 9: Einfluss des Status auf die Dichte des DAT

Status	Mittelwert DAT	Signifikanz (p)
Patient	4,168	0,557
Proband	4,063	

Sowohl in vorherigen Untersuchungen als auch in der vorliegenden hatte das Geschlecht und das Alter einen signifikanten Einfluss auf die Dichte des DAT

gezeigt. Aus diesem Grunde wurden das Alter und das Geschlecht als Kovariaten in eine weitere Analyse einbezogen. Mittels einer ANCOVA wurde der Effekt des Status unter Berücksichtigung der Kovariaten (Alter und Geschlecht) auf die Dichte des Dopamintransporters untersucht. Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse der ANCOVA-Analyse. Die erste Spalte gibt die Abhängige Testvariable, den Mittelwert der DAT-Dichte wieder. Die zweite Spalte listet die Kovariaten auf und die dritte Spalte führt die entsprechende Signifikanz der Kovariaten auf.

Tabelle 10: ANCOVA der Kovariaten (Alter und Geschlecht)

Abhängige Variable	Kovariaten	Signifikanz (p)
Mittelwert DAT-Dichte	Alter	0,002
	Geschlecht	0,026
	Status	0,256

Der Test bestätigte den Einfluss der Kovariate Alter ($p = 0,002$) und der Kovariate Geschlecht ($p = 0,026$) auf die Dichte des DAT. Der Status (Patient vs. Proband) hatte weiterhin keine Auswirkung auf die Dichte des DAT ($p = 0,256$).

3.5 Neuropsychologische Tests

Für die neuropsychologische Testung der Patienten und Probanden wurden Bereiche des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit, exekutiver Funktionen und visuokonstruktive Fähigkeiten untersucht.

3.5.1 Neuropsychologische Gedächtnistests

Als Gedächtnistests wurden die „Zahlenspanne vorwärts/rückwärts (WMS-R)“, die „Blockspanne vorwärts/rückwärts (WMS-R)“, der „verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)“ und die „Rey-Ostherrieth Complex Figure (verzögert)“ eingesetzt.

Die Testergebnisse der Probanden und der Patienten wurden mit einem zweiseitigen t-Test für unabhängige Stichproben untersucht und sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Neuropsychologische Gedächtnistests

Testparameter	Status	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz (p)
Rey Figure verzögert	Patienten	18,39	7,42	0,030
	Probanden	23,74	7,16	
Zahlenspanne vorwärts	Patienten	8,79	2,18	1,000
	Probanden	8,79	1,84	
Zahlenspanne rückwärts	Patienten	7,58	1,68	0,811
	Probanden	7,74	2,31	
Blockspanne vorwärts	Patienten	7,89	1,82	0,132
	Probanden	8,68	1,29	
Blockspanne rückwärts	Patienten	7,79	1,55	0,450
	Probanden	8,16	1,42	
VLMT Durchgang 1	Patienten	6,89	1,76	0,270
	Probanden	7,53	1,71	
VLMT Durchgang 5	Patienten	12,95	1,72	0,210
	Probanden	14,05	1,03	
VLMT Durchgang 1-5	Patienten	53,53	8,78	0,267
	Probanden	56,32	6,26	
VLMT Durchgang 6	Patienten	12,11	2,23	0,224
	Probanden	12,95	1,96	
VLMT Durchgang 7	Patienten	11,74	2,56	0,216
	Probanden	12,95	2,20	
VLMT DG 5 – DG 6	Patienten	0,84	1,57	0,608
	Probanden	1,11	1,56	
VLMT DG 5 – DG 7	Patienten	1,21	1,75	0,862
	Probanden	1,11	1,94	
VLMT Interferenzliste	Patienten	6,42	1,61	0,080
	Probanden	7,42	1,80	
VLMT Wiederholung	Patienten	13,89	1,66	0,444
	Probanden	14,26	1,24	

Tabelle 11 besteht aus fünf Spalten. Die erste Spalte listet die Testparameter der Gedächtnistests auf, die zweite Spalte ordnet den Status (Patient vs. Proband) zu. Die dritte Spalte gibt die Mittelwerte der Patienten und Probanden für den Testparameter wieder, die vierte Spalte die Standardabweichung. In der fünften Spalte ist das Ergebnis des zweiseitigen t-Testergebnisses der jeweiligen Testparameter für Patienten und Probanden aufgeführt. Da die folgenden drei Tabellen neuropsychologischer Testergebnisse wie Tabelle 11 aufgebaut sind, entfällt hier eine erneute Beschreibung des Tabellenaufbaus.

Die Testleistung der Probanden bei allen Tests war besser, als die der Patienten. Die Patienten schlossen deutlich schlechter ab beim verzögerten Abruf der Rey-Figure ($p=0,03$). Die übrigen Testparameter waren bei einem Signifikanzniveau von $p<0,05$ nicht signifikant.

3.5.2 Neuropsychologische Aufmerksamkeitstests

Für die Erfassung der Aufmerksamkeit wurden die „tonische und phasische Alertness“, „geteilte Aufmerksamkeit“, „GO/NOGO“ und der „Reaktionswechsel“ aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) und ein Aufmerksamkeits-Belastungs-Test (D2-Test) ausgewählt. Die Testergebnisse der Probanden und der Patienten wurden mit einem zweiseitigen t-Test für unabhängige Stichproben untersucht und sind auf der nächsten Seite in Tabelle 12 dargestellt.

Die Testleistung der Patienten war schlechter, als die der Probanden. Bei zwei Parametern zeigten die Probanden jedoch eine höhere Fehlerquote: die Fehleranzahl beim GO/NOGO und bei der geteilten Aufmerksamkeit war größer als beim Patientenkollektiv. Hierbei war die Fehleranzahl des GO/NOGO-Testes ($p=0,43$) signifikant schlechter als bei den Probanden.

Signifikant schlechtere Testleistungen erbrachten die Patienten bei folgenden Testparametern: Reaktionszeit GO/NOGO ($p=0,045$), Auslasser der geteilten Aufmerksamkeit ($p=0,04$), Reaktionszeit beim Reaktionswechsel ($p=0,003$), D2-Gesamtzahl ($p<0,001$) und der Differenz aus D2-Gesamt und Fehler ($p=0,001$).

Tabelle 12: Neuropsychologische Aufmerksamkeitstests

Testparameter	Status	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz (p)
Reaktionszeit ohne Warnton	Patienten	256,89	69,95	0,128
	Probanden	228,58	37,00	
Reaktionszeit mit Warnton	Patienten	249,11	73,72	0,298
	Probanden	229,53	33,02	
Phasische Alertness	Patienten	43,32	29,39	0,183
	Probanden	31,84	22,26	
GO/NOGO Reaktionszeit	Patienten	532,89	85,17	0,045
	Probanden	482,58	62,51	
GO/NOGO Fehler	Patienten	0,26	0,56	0,043
	Probanden	0,68	0,67	
Get.Aufmerksamkeit Reaktionszeit	Patienten	695,68	122,77	0,125
	Probanden	646,16	62,03	
Get.Aufmerksamkeit Fehler	Patienten	1,42	1,80	0,285
	Probanden	2,05	1,78	
Get.Aufmerksamkeit Auslasser	Patienten	1,89	1,76	0,040
	Probanden	0,89	1,05	
Reaktionswechsel Reaktionszeit	Patienten	830,21	197,67	0,003
	Probanden	643,16	158,78	
Reaktionswechsel Fehler	Patienten	3,11	2,54	0,159
	Probanden	2,16	1,34	
D2 Gesamt	Patienten	450,00	77,49	<0,001
	Probanden	543,05	60,42	
D2 Fehler	Patienten	27,44	35,77	0,704
	Probanden	23,84	19,47	
D2 Gesamt - Fehler	Patienten	424,06	79,29	0,001
	Probanden	519,21	71,65	

3.5.3 Neuropsychologische Tests für exekutive Funktionen

Exekutive Funktionen wurden mit dem Regensburger Wortflüssigkeits Test (RWT), dem Reaktionswechsel aus der TAP und dem Stroop-Test untersucht.

Die Testergebnisse der Probanden und der Patienten wurden mit einem zweiseitigen t-Test für unabhängige Stichproben untersucht und sind in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Neuropsychologische Tests für exekutive Funktionen

Testparameter	Status	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz (p)
Reaktionswechsel Reaktionszeit	Patienten	830,21	197,67	0,003
	Probanden	643,16	158,78	
Reaktionswechsel Fehler	Patienten	3,11	2,54	0,159
	Probanden	2,16	1,34	
Formal-lexikalische Wortflüssigkeit	Patienten	20,47	5,73	0,015
	Probanden	24,79	4,57	
Semantisch-kateg. Wortflüssigkeit	Patienten	37,05	7,70	0,260
	Probanden	40,00	8,19	
Formal-lexikalischer Kategorienwechsel	Patienten	20,11	5,31	0,189
	Probanden	22,32	4,87	
Semantischer Kategorienwechsel	Patienten	22,05	3,78	0,023
	Probanden	24,79	3,33	
Stroop Tafel 1	Patienten	29,82	5,42	0,731
	Probanden	30,53	6,59	
Stroop Tafel 2	Patienten	47,00	7,99	0,119
	Probanden	42,47	8,87	
Stroop Tafel 3	Patienten	82,24	21,93	0,086
	Probanden	71,53	13,86	
Stroop unkorrigierte Fehler	Patienten	1,47	2,03	0,017
	Probanden	0,26	0,45	
Stroop korrigierte Fehler	Patienten	0,53	0,87	0,081
	Probanden	1,32	1,60	

Für die exekutiven Funktionen wurden die Testparameter des Reaktionswechsels, der Wortflüssigkeiten (formal-lexikalische, semantisch-kategorielle), des Kategorienwechsels (formal-lexikalisch, semantisch) und des Stroop angegeben. Der Reaktionswechsel wurde aus inhaltlichen Gründen auch bereits bei den Aufmerksamkeitstests beschrieben.

In den Tests für exekutive Funktionen waren die Patienten schlechter, als die Probanden. Es gab jedoch zwei Parameter, in denen die Probanden schlechter abschnitten. Dies waren die Stroop Tafel 1 und die korrigierten Fehler des Stroop. Statistisch waren diese beiden Parameter nicht signifikant, sie zeigten lediglich einen Trend.

Deutlich schlechter schnitten die Patienten bei folgenden Testparametern ab:

Die Reaktionszeit beim Reaktionswechsel ($p=0,003$), die formal-lexikalische Wortflüssigkeit ($p=0,015$), der semantische Kategorienwechsel ($p=0,017$) und die Anzahl unkorrigierter Fehler beim Stroop ($p=0,02$).

Ein Trend zur schlechteren Leistung bei der Stroop Tafel 3 konnte bei den Patienten festgestellt werden ($p=0,086$).

3.5.4 Neuropsychologische Tests für visuokonstruktive Fähigkeiten

Visuokonstruktiven Fähigkeiten wurden im zweidimensionalen Raum mittels der Rey-Osterrieth Complex Figure und im dreidimensionalen Raum mittels des Mosaiktests (HAWIE) untersucht.

Die Ergebnisse der Probanden und der Patienten aus diesen neuropsychologischen Tests wurden mit einem zweiseitigen t-Test für unabhängige Stichproben untersucht.

Tabelle 14 gibt die Ergebnisse diese Analyse wieder.

Der verzögerte Abruf der Rey-Figure wurde aus inhaltlichen Gründen bereits unter den Gedächtnistests aufgeführt.

Tabelle 14: Neuropsychologische Tests für visuokonstruktive Fähigkeiten

Testparameter	Status	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz (p)
Rey Figure sofort	Patienten	34,82	1,43	0,068
	Probanden	35,50	0,69	
Rey Figure verzögert	Patienten	18,39	7,42	0,030
	Probanden	23,74	7,16	
Mosaiktest	Patienten	33,79	10,89	0,021
	Probanden	41,05	7,29	

Bei allen drei Testparametern zeigten Patienten schlechtere Leistungen als Probanden. Signifikant schlechter schnitten die Patienten beim verzögerten Abruf der Rey-Figure nach 30 Minuten ($p=0,03$) und beim Mosaiktest ($p=0,021$) ab.

Ein Trend zur schlechteren Leistung konnte ebenfalls bei der Sofort-Kopie der Rey-Figure beobachtet werden ($p=0,068$).

Zusammenfassend bleibt zu bemerken, dass die Probanden bei etwas 90% der durchgeführten Tests besser abschnitten, als die Patienten. Signifikante Unterschiede der Testleistung fanden sich in allen untersuchten Bereichen. Diese Ergebnisse sollten als explorativ angesehen werden, da wegen der Vielzahl der Tests die signifikanten Ergebnisse einer Bonferroni-Korrektur zumeist nicht standhalten würden.

3.6 Korrelation des DAT mit neuropsychologischen Tests

Die einzelnen neuropsychologischen Testparameter und das Alter wurden mit dem Mittelwert der DAT-Dichte im Striatum in einer explorativen Analyse korreliert. Zunächst wurde eine Korrelation für das Gesamtkollektiv berechnet. Um Unterschiede zwischen Patienten und Probanden zu untersuchen, wurden die Daten der neuropsychologischen Tests anschliessend getrennt für Patienten- und Probandenkollektiv in einer separaten Korrelationsanalyse untersucht. Diese Daten wurden ebenfalls mit dem Mittelwert der DAT-Dichte korreliert.

3.6.1 Korrelation (DAT und Neuropsychologie) über das Gesamtkollektiv

Die Korrelationsanalyse der neuropsychologischen Testparameter und des Alters mit dem Mittelwert der DAT-Dichte für das Gesamtkollektiv wird in Tabelle 15 dargestellt. Die Tabelle setzt sich aus vier Spalten zusammen. Die erste Spalte listet zunächst die zu korrelierenden Parameter auf (Alter und neuropsychologische Testparameter). In der zweiten Spalte sind die Ergebnisse der Pearson-Korrelationsanalyse des Mittelwertes der DAT-Dichte mit den Parametern aus der ersten Spalte dargestellt. Die dritte Spalte gibt die Signifikanz und die vierte Spalte die Anzahl untersuchter Probanden wieder. Insgesamt standen 38 komplette Datensätze zur Verfügung, beim Testparameter D2-Test fehlte jedoch ein vollständiger Datensatz, so dass nur 37 Sätze in die Analyse integriert werden konnten.

Die Korrelationsanalyse für das Gesamtkollektiv ergab folgendes:

Das Alter, welches bereits in vorherigen Tests einen signifikanten Einfluss auf die Dichte des DAT gezeigt hatte, war auch in der Korrelationsanalyse mit dem Mittelwert der DAT-Dichte signifikant (Pearson Korrelation= $-0,48$, Signifikanz $p=0,002$). Bei den neuropsychologischen Testparametern wies nur die Korrelation des Parameters „Geteilte Aufmerksamkeit / Fehler“ mit dem Mittelwert der DAT-Dichte eine Signifikanz von $0,016$ auf (Pearson Korrelation= $-0,389$). Eine niedrigere DAT-Dichte korrelierte mit einer erhöhten Fehlerquote im Test.

Die übrigen neuropsychologischen Testparameter zeigten keine signifikante Korrelation mit dem Mittelwert der DAT-Dichte.

Tabelle 15 : Korrelation (DAT-Mittelwert mit Neuropsychologischen Testparametern und Alter) für das Gesamtkollektiv

Korrelationsparameter	Pearson Korrelation	Signifikanz (p)	Anzahl
Alter	-0,486	0,002	38
Reaktionszeit ohne Warnton	0,007	0,966	38
Reaktionszeit mit Warnton	-0,090	0,591	38
Phasische Alertness	0,236	0,154	38
GO/NOGO Reaktionszeit	0,220	0,184	38
GO/NOGO Fehler	-0,003	0,987	38
Get.Aufmerksamkeit Reaktionszeit	0,013	0,940	38
Get.Aufmerksamkeit Fehler	-0,389	0,016	38
Get.Aufmerksamkeit Auslasser	0,001	0,996	38
Reaktionswechsel Reaktionszeit	0,094	0,576	38
Reaktionswechsel Fehler	0,101	0,545	38
D2 Gesamt	-0,069	0,685	37
D2 Fehler	0,065	0,702	37
D2 Gesamt – Fehler	-0,087	0,608	37
VLMT Durchgang 1	-0,149	0,371	38
VLMT Durchgang 5	0,091	0,587	38
VLMT Durchgang 1-5	0,008	0,964	38
VLMT Durchgang 6	0,028	0,869	38
VLMT Durchgang 7	0,056	0,737	38
VLMT DG 5 – DG 6	0,051	0,763	38
VLMT DG 5 - DG 7	0,000	1,000	38
VLMT Interferenzliste	-0,092	0,584	38
VLMT Wiederholung	0,150	0,368	38
Zahlenspanne vorwärts	-0,239	0,148	38
Zahlenspanne rückwärts	-0,197	0,236	38
Blockspanne vorwärts	-0,276	0,093	38
Blockspanne rückwärts	-0,260	0,115	38
Rey-Figure sofort	-0,266	0,107	38
Rey-Figure verzögert	-0,070	0,675	38
Mosaiktest	-0,145	0,386	38
Formal-lexikal. Wortflüssigkeit	0,073	0,663	38
Semantisch-kateg. Wortflüssigkeit	0,061	0,716	38
Formal-lexikal. Kategorienwechsel	0,046	0,784	38
Semantischer Kategorienwechsel	0,101	0,547	38

3.6.2 Korrelation (DAT und Neuropsychologie) über das Patientenkollektiv

Die Patientendaten der neuropsychologischen Testparameter wurden mit dem Mittelwert der DAT-Dichte separat korreliert. Die Ergebnisse dieser Analyse sind in Tabelle 16 dargestellt. Da ein Datensatz des D2-Testes fehlte, waren hier nur 18 komplette Datensätze in der Korrelationsanalyse für diesen Test erfasst worden.

Analog der Tabelle für das Gesamtkollektiv gliedern sich nachfolgend auf den nächsten Seiten Tabelle 16 und 17 für Patienten- und Probandenkollektiv.

Die Korrelation des Mittelwertes der DAT-Dichte mit den neuropsychologischen Testparametern der Patienten ergab folgende Ergebnisse:

Das Alter der Patienten zeigte keine signifikante Korrelation mit dem Mittelwert der DAT-Dichte, hier bestand lediglich ein Trend (Pearson Korrelation= -0,425, Signifikanz=0,07).

Die Daten der neuropsychologischen Tests zeigten keine signifikante Korrelation mit dem Mittelwert der DAT-Dichte.

3.6.3 Korrelation (DAT und Neuropsychologie) über das Probandenkollektiv

Die Probandendaten der neuropsychologischen Testparameter wurden ebenfalls separat mit dem Mittelwert der DAT-Dichte korreliert. Die Ergebnisse dieser Analyse sind in Tabelle 17 aufgelistet.

Die Korrelation des Mittelwertes der DAT-Dichte mit den Parametern aus der ersten Spalte ergab folgendes:

Das Alter der Probanden zeigte eine signifikante Korrelation mit dem Mittelwert der DAT-Dichte (Pearson Korrelation=-0,59, Signifikanz=0,008).

Unter den neuropsychologischen Testparametern, war nur der Parameter „Geteilte Aufmerksamkeit / Fehler“ signifikant. Die Korrelation ergab eine Signifikanz von $p=0,044$ (Pearson Korrelation=-0,466). Die übrigen neuropsychologischen Daten wiesen keine signifikante Korrelation mit dem Mittelwert der DAT-Dichte auf.

Tabelle 16: Korrelation (DAT-Mittelwert mit Neuropsychologischen Testparametern und Alter) für das Patientenkollektiv

Korrelationsparameter	Pearson Korrelation	Signifikanz (p)	Anzahl
Alter	-0,425	0,070	19
Reaktionszeit ohne Warnton	0,064	0,769	19
Reaktionszeit mit Warnton	-0,040	0,870	19
Phasische Alertness	0,227	0,349	19
GO/NOGO Reaktionszeit	0,305	0,204	19
GO/NOGO Fehler	-0,128	0,602	19
Get.Aufmerksamkeit Reaktionszeit	0,223	0,359	19
Get.Aufmerksamkeit Fehler	-0,285	0,237	19
Get.Aufmerksamkeit Auslasser	0,118	0,632	19
Reaktionswechsel Reaktionszeit	0,200	0,411	19
Reaktionswechsel Fehler	0,243	0,317	19
D2 Gesamt	-0,088	0,727	18
D2 Fehler	-0,003	0,990	18
D2 Gesamt - Fehler	-0,091	0,720	18
VLMT Durchgang 1	0,060	0,870	19
VLMT Durchgang 5	0,231	0,340	19
VLMT Durchgang 1-5	0,190	0,435	19
VLMT Durchgang 6	0,039	0,874	19
VLMT Durchgang 7	0,158	0,520	19
VLMT DG 5 – DG 6	0,197	0,418	19
VLMT DG 5 - DG 7	-0,003	0,989	19
VLMT Interferenzliste	0,041	0,686	19
VLMT Wiederholung	0,332	0,165	19
Zahlenspanne vorwärts	-0,343	0,151	19
Zahlenspanne rückwärts	-0,423	0,071	19
Blockspanne vorwärts	-0,327	0,172	19
Blockspanne rückwärts	-0,226	0,351	19
Rey-Figure sofort	-0,275	0,254	19
Rey-Figure verzögert	-0,085	0,731	19
Mosaiktest	-0,228	0,348	19
Formal-lexikal. Wortflüssigkeit	-0,078	0,752	19
Semantisch-kateg. Wortflüssigkeit	-0,024	0,921	19
Formal-lexikal. Kategorienwechsel	-0,102	0,677	19
Semantischer Kategorienwechsel	0,069	0,779	19

Tabelle 17: Korrelation (DAT-Mittelwert mit Neuropsychologischen Testparametern und Alter) für das Probandenkollektiv

Korrelationsparameter	Pearson Korrelation	Signifikanz (p)	Anzahl
Alter	-0,591	0,008	19
Reaktionszeit ohne Warnton	-0,160	0,514	19
Reaktionszeit mit Warnton	-0,278	0,249	19
Phasische Alertness	0,222	0,361	19
GO/NOGO Reaktionszeit	0,082	0,737	19
GO/NOGO Fehler	0,151	0,538	19
Get.Aufmerksamkeit Reaktionszeit	-0,432	0,065	19
Get.Aufmerksamkeit Fehler	-0,466	0,044	19
Get.Aufmerksamkeit Auslasser	-0,265	0,272	19
Reaktionswechsel Reaktionszeit	-0,107	0,662	19
Reaktionswechsel Fehler	-0,177	0,469	19
D2 Gesamt	-0,018	0,940	19
D2 Fehler	0,166	0,496	19
D2 Gesamt - Fehler	-0,061	0,805	19
VLMT Durchgang 1	-0,313	0,192	19
VLMT Durchgang 5	0,016	0,948	19
VLMT Durchgang 1-5	-0,177	0,468	19
VLMT Durchgang 6	0,059	0,809	19
VLMT Durchgang 7	0,010	0,968	19
VLMT DG 5 – DG 6	-0,064	0,794	19
VLMT DG 5 - DG 7	-0,003	0,991	19
VLMT Interferenzliste	-0,152	0,535	19
VLMT Wiederholung	-0,027	0,911	19
Zahlenspanne vorwärts	-0,137	0,577	19
Zahlenspanne rückwärts	-0,047	0,848	19
Blockspanne vorwärts	-0,194	0,425	19
Blockspanne rückwärts	-0,277	0,251	19
Rey-Figure sofort	-0,259	0,285	19
Rey-Figure verzögert	0,004	0,986	19
Mosaiktest	0,22	0,927	19
Formal-lexikal. Wortflüssigkeit	0,350	0,142	19
Semantisch-kateg. Wortflüssigkeit	0,170	0,487	19
Formal-lexikal. Kategorienwechsel	0,237	0,329	19
Semantischer Kategorienwechsel	0,230	0,343	19

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der wichtigsten Befunde

Die vorliegende Studie untersuchte Daten aus der nuklearmedizinischen in vivo Bildgebung des Dopamintransporters und einer neuropsychologischen Testreihe. Die Ergebnisse aus der Dichte-Bestimmung des Dopamintransporters wurden hinsichtlich des Alters, des Geschlechts und des Krankheitsstatus der untersuchten Personen analysiert. Die Resultate der neuropsychologischen Testreihe wurden auf Unterschiede zwischen Patienten und Probanden untersucht.

Im Anschluss daran wurde eine Korrelationsanalyse zwischen den Daten der Neuropsychologie und der Bildgebung vorgenommen.

Ziel dieser Studie war es, eine Korrelation zwischen den Testleistungen der neuropsychologischen Testreihe und dem in der Nuklearmedizin ermittelten in vivo Dichtewert des Dopamintransporters bei Patienten und Probanden zu untersuchen.

Die Hauptbefunde der vorliegenden Untersuchung waren folgende:

- Über alle Versuchspersonen zeigte sich, dass eine Abnahme der DAT-Dichte mit einer erhöhten Fehlerquote bei der geteilten Aufmerksamkeit vergesellschaftet war. Sonstige Korrelationen zwischen DAT-Dichte und Testleistung fanden sich nicht.
- Beim Patientenkollektiv konnte keine Korrelation zwischen der DAT-Dichte und der Testleistung gefunden werden.
- Beim Probandenkollektiv zeigte sich wie bei der Gesamtgruppe eine erhöhte Fehlerquote bei der geteilten Aufmerksamkeit bei abnehmender DAT-Dichte. Weitere Korrelationen fanden sich nicht zu anderen Testparametern.

Nebenbefundlich wurde die Abhängigkeit der Dichtewerte des Dopamintransporters von Geschlecht, Alter und Status des Probanden untersucht:

- Die Dichtewerte des Dopamintransporters unterschieden sich nicht hinsichtlich linker und rechter Hemisphäre. Dies war sowohl bei Patienten, als auch bei Probanden der Fall.
- Frauen zeigten höhere DAT-Dichte-Werte im Striatum, als Männer.
- Mit dem Alter nahm die Dichte des DAT ab. Bei Probanden nahm sie um 0,4 pro Jahr ab. Dies entsprach beim untersuchten Probandenkollektiv einer Dichte-Abnahme um ca. 10% pro Dekade. Bei Patienten nahm die Dichte des DAT um 0,3 pro Jahr ab. Dies entsprach einer durchschnittlichen Dichte-Abnahme beim untersuchten Patientenkollektiv um ca. 7% pro Dekade. Somit verloren die Patienten im Gegensatz zu den Probanden im Alterungsprozeß weniger DAT.
- Patienten hatten durchschnittlich höherer Dichtewerte für den Dopamintransporter im Striatum als Probanden. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Auch nach Ausschluß der Einflüsse der Kovariaten Alter und Geschlecht blieb insgesamt nur ein Trend zu höheren DAT-Dichtewerten bei Patienten.

Als weitere Nebenefunde waren die Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchung zwischen Patienten und Probanden zu nennen:

- Patienten zeigten bei 34 von 38 gemessenen Parametern der neuropsychologischen Testreihe schlechtere Leistungen als Probanden.
- von 38 gemessenen Parametern unterschieden sich die Testleistungen von zwölf Parametern signifikant zwischen Patienten und Probanden. Bei elf dieser Parameter zeigten Patienten schlechtere Testergebnisse, nur bei einem Parameter begingen Probanden mehr Fehler, der geteilten Aufmerksamkeit.
- Die Patienten schnitten schlechter in den Bereichen Aufmerksamkeit (sechs von 13 Parametern), exekutive Funktionen (vier von elf Parametern), visuokonstruktive Fähigkeiten (zwei von drei Parametern) und geringer auch bei den Gedächtnistests (zwei von 13 Parametern) ab.

4.2 Problemorientierte Diskussion

Patienten- und Probandenauswahl

Sowohl bei der Betrachtung der nuklearmedizinischen Datenerhebung, als auch bei der Methodik der neuropsychologischen Testreihe mussten mehrere Aspekte berücksichtigt werden.

Um eine Vergleichbarkeit zwischen den gewonnenen Daten zu ermöglichen, mussten ähnliche Versuchsbedingungen vorliegen. Diese begannen bereits bei der Auswahl der Patienten und Probanden:

Die Patienten wurden nach den Kriterien des DSM-IV für die Studie rekrutiert. Hierfür wurden die Patienten von einem erfahrenen Kliniker aus der Klinik für Psychosomatik/Psychotherapie in Düsseldorf untersucht und nach ADHD-spezifischen Selbst- und Fremdbeurteilungsverfahren beurteilt. Dies reduzierte die Wahrscheinlichkeit einer möglichen Fehldiagnose und komorbider Erkrankungen. Da die Patienten aus dem Pool ADHD-Erkrankter der Klinik für Psychosomatik/Psychotherapie der Universität Düsseldorf stammten, wurden nur Patienten berücksichtigt, die sich aufgrund ihrer Beschwerdesymptomatik an die Klinik gerichtet hatten. Möglicherweise meldeten sich mehr Patienten, die deutliche Aufmerksamkeits- bzw. Hyperaktivitätsstörungen aufwiesen. Dies könnte dazu geführt haben, dass bevorzugt Patienten eines bestimmten Subtyps in die Studie aufgenommen wurden. Biedermann et al. (2005) machten darauf aufmerksam, dass bestimmte Patienten aufgrund ihrer geringeren Beschwerdesymptomatik gar nicht erst diagnostiziert wurden. Dieser Effekt kann auch in der vorliegenden Studie nicht ausgeschlossen werden.

Die Auswahl des Probandenkollektivs erfolgte über eine Ausschreibung im Internet auf der Homepage der Düsseldorfer Universität. Die Probanden wurden hinsichtlich ihres Alters selektiert, so dass die Altersverteilung mit der der Patienten vergleichbar war. Damit entsprach das Probandenkollektiv keiner Zufallsverteilung, da der Zugang zum Internet und die Altersverteilung Voraussetzungen für die Aufnahme in die Studie waren. Die Probandengruppe stellte somit keinen repräsentativen Querschnitt

der Normalbevölkerung dar, ermöglichte jedoch bessere Bedingungen hinsichtlich der Vergleichbarkeit zwischen Patienten- und Probandendaten.

Da die Prävalenz der Erkrankung bei Erwachsenen mit durchschnittlich 4% angegeben wird, konnte im vorliegenden Probandenkollektiv nicht die Möglichkeit ausgeschlossen werden, dass unter den ausgewählten Probanden auch nicht diagnostizierte ADHD-Patienten vertreten waren. Dieser Punkte sollte in zukünftigen Studien berücksichtigt werden und möglicherweise durch Einsatz von Selbstbeurteilungsbögen (z.B. WURS) reduziert werden. Psychiatrische oder neurologische Erkrankung, welche Einfluss auf die Dichte des DAT hätten haben können, wurden jedoch im Vorfeld bei Probanden ausgeschlossen.

Einfluss von Medikamenten/Drogen und Nikotin:

Zum Zeitpunkt der Untersuchung durften Patienten bisher nicht mit ADHD-Medikamenten therapiert worden sein, um eine Beeinflussung der nuklearmedizinischen in vivo-Bildgebung auszuschließen. Ebenfalls war der Gebrauch von ZNS-wirksamen Medikamenten oder Drogen ein Ausschlußkriterium bei Patienten und Probanden für die Studie. Lediglich der Nikotinkonsum wurde nicht reglementiert. In einer Studie von Krause et al. (2002) wurden bei elf ADHD-Patienten, welche durchschnittlich 7-40 Zigaretten pro Tag rauchten, niedrigere DAT-Werte im Striatum im Vergleich zu elf nichtrauchenden ADHD-Patienten gefunden. Sie vermuteten, dass ähnlich wie durch Stimulanziengebe zuvor erhöhte DAT-Werte durch Nikotinkonsum gesenkt würden. Larisch et al. (2006) konnten diese Ergebnisse in einer großen Studie mit 20 ADHD-Patienten und 20 Kontrollprobanden nicht bestätigen. Raucher hatten zwar niedrigere DAT-Dichtewerte als Nichtraucher, diese waren jedoch nicht signifikant.

Aus diesen beiden Studien geht hervor, dass die Interaktion von Nikotin und Dopamintransporter noch nicht geklärt ist. Die mögliche Interaktion wurde jedoch in dieser Studie nicht berücksichtigt, da sie nicht primär Ziel der Fragestellung war. Sie sollte aber möglicherweise bei zukünftigen Untersuchungen des Dopamintransporters bei ADHD-Patienten bedacht werden.

Neuropsychologie:

In dieser Studie wurden neuropsychologische Tests ausgewählt, um Unterschiede in bestimmten Bereichen neurokognitiver Prozesse zwischen ADHD-Patienten und Probanden zu untersuchen.

- Auswahl der Tests:

Bei der Auswahl der Tests wurde darauf geachtet, unterschiedliche neurokognitive Bereiche zu untersuchen, denen eine Rolle bei ADHD in der Literatur zugeschrieben wird. Hierfür wurden Aufmerksamkeitstests, Gedächtnistests, visuokonstruktive Fähigkeiten und exekutive Funktionen getestet.

Die Symptomatik von ADHD-Patienten wurde oft mit der von Patienten mit Frontallappenläsionen verglichen. Ihnen gelingt es nicht, trotz Verständnisses für die Aufgabenstellung, aufgrund von Perseveration, Mangel an Persistenz, Intrusion aufgabenirrelevanten Verhaltens oder Initiativmangels das Aufgabenziel zu erreichen. Neurokognitive Prozesse, welche notwendig sind, um eine Aufgabenstellung zu erfüllen, wurden unter den Begriff der exekutiven Funktionen gefasst. Exekutive Funktionen beschreiben kognitive Prozesse wie das Problemlösen, das mentale Planen, das Initiieren und die Inhibition von Handlungen. Diese Exekutivfunktionen dienen dazu, Handlungen über mehrere Teilschritte hinweg auf ein übergeordnetes Ziel zu planen, die Aufmerksamkeit auf hierfür relevante Informationen zu fokussieren und ungeeignete Handlungen zu unterdrücken. Hiermit ist das Arbeitsgedächtnis eng assoziiert.

Aufgrund der Beschwerdesymptomatik von ADHD-Patienten scheint es gerechtfertigt in der neuropsychologischen Testreihe, Aufmerksamkeitstests, Gedächtnistests und Tests für exekutive Funktionen durchzuführen. Die Testung von visuokonstruktiven Fähigkeiten mittels Rey-Figure und Mosaiktest umfassen übergeordnet Bereiche des Gedächtnisses, räumlichen Denkens und der Planungsfähigkeit. Dies ermöglicht eine breitgefächerte und dennoch erkrankungsbezogene Auswahl an neuropsychologischen Tests.

- Bildungsstand:

Die Testleistungen der Probanden wurde unabhängig vom Bildungsstand untersucht. Der Bildungsstand der Probanden könnte möglicherweise Auswirkungen auf die Testleistungen bei den neuropsychologischen Tests gehabt haben.

Van der Elst et al. untersuchten 2006 den Einfluss der Bildung auf die Testleistung von gesunden Probanden, welche für exekutive Funktionen getestet wurden. Sie stellten heraus, dass die Leistung bei exekutiven Funktionen mit dem Alter abnimmt und zusätzlich begünstigt würde durch einen niedrigeren Bildungsstand. Die Bildung generiere Reservekapazitäten für das Gehirn welche zum Beispiel Effekten des Alterns entgegenwirke.

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss der Bildung auf die Testleistung nicht berücksichtigt. Das untersuchte Patientenkollektiv wies aufgrund seiner Erkrankung Defizite in kognitiven Bereichen auf, wozu auch exekutive Funktionen gerechnet werden. Daher wurde das Hauptaugenmerk auf die kognitiven Leistungsunterschiede zwischen Patienten und Probanden gelegt. In zukünftigen Studien jedoch wäre es von Interesse zu untersuchen, ob ein höherer Bildungsstand bei ADHD-Patienten möglicherweise Testleistungen positiv beeinflusst. Dies wäre dann ein Aspekt, welchen man bei zukünftigen neuropsychologischen Testungen berücksichtigen müsste.

- Durchführung der Tests:

Bei der Durchführung der neuropsychologischen Tests wurde darauf geachtet, reproduzierbare Bedingungen zu schaffen. Patienten wurden der zweistündigen neuropsychologischen Testreihe immer morgens zwischen 9 und 12 Uhr unterzogen. Der Ablauf und der Aufbau der Testung verlief immer nach dem gleichen Schema. Der Ablauf der Testung bei den Probanden wurde genau wie bei den Patienten beibehalten. Bei den Probanden war es aus organisatorischen Gründen nicht immer möglich, die Testungen zwischen 9 und 12 Uhr durchzuführen. Einige Probanden konnten erst Nachmittags getestet werden. Dies könnte möglicherweise die Testleistung der Teilnehmer beeinträchtigt haben. Trotz dessen schnitten Probanden besser in den neuropsychologischen Tests ab als Patienten, so dass dieser Einfluß eher

unwahrscheinlich erscheint. Die Abhängigkeit von der Tagesform ist ein zusätzlicher Aspekt, der sich nicht ausschließen lässt. Für einen optimalen Vergleich jedoch wäre die Durchführung der neuropsychologischen Testreihe aller Studienteilnehmer zum gleichen Tageszeitpunkt empfehlenswert gewesen.

Auswahl des Tracers für die in-vivo-Bildgebung:

Die Dichte des Dopamintransporters wurde mit ^{123}I -FP-CIT (N- ω -fluoropropyl-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-[^{123}I]iodophenyl)nortropene), einem spezifischen Liganden gemessen. Studien, die die Dichte des Dopamintransporters im Striatum bei ADHD-Patienten im Vergleich zu Kontrollprobanden untersuchten, kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Dougherty et al. untersuchten 1999 sechs Erwachsene ADHD-Patienten mit ^{123}I -Altopane und verglichen sie mit Kontrollprobanden. Ihre Studie fand bei Patienten höhere DAT-Dichte-Werte im Striatum. Krause und Dresel (2000) fanden in einer Studie mit zehn Erwachsenen ADHD-Patienten und zehn Kontrollprobanden ebenfalls höhere DAT-Dichte-Werte bei Patienten. Sie benutzten als Tracer $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TRODAT-1, um den Dopamintransporter zu markieren. Cheon et al. nutzten 2003 ^{123}I -IPT, um den Dopamintransporter bei neun ADHD-Kindern zu untersuchen. Sie fanden dabei eine höhere Akkumulation des Tracers bei ADHD-Kindern im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.

Larisch et al. fanden 2006 in einer Studie mit 20 Erwachsenen ADHD-Patienten und 20 Kontrollprobanden bei Patienten höhere DAT-Dichte-Werte im Striatum. In ihrer Studie wurde als Tracer ^{123}I -FP-CIT benutzt.

Van Dyck et al. (2002) hingegen konnten keinen Unterschied in der DAT-Dichte in einer Studie mit ^{123}I - β -CIT bei neun Patienten und Probanden feststellen.

Zwei weitere Studien fanden erniedrigte DAT-Dichten im Striatum bei Patienten. Volkow et al. (2002) zeigten bei fünf Erwachsenen ADHD-Patienten im Vergleich zu neun Kontrollprobanden mit ^{11}C -cocain in einer PET-Studie niedrigere DAT-Dichte-Werte im Striatum. Jucaite et al. (2005) bestätigten die Ergebnisse von Volkow et al. in einer Studie mit zwölf ADHD-Patienten und zehn Kontrollprobanden.

Alle Studien benutzten einen Tracer um mittels in vivo-Bildgebung den Dopamintransporter darzustellen. Hierfür wurden unterschiedliche Tracer ausgewählt.

Allen gemeinsam war jedoch, dass sie Tropan-Derivate waren und eine hohe Sensitivität und Spezifität für den Dopamintransporter aufwiesen.

In der vorliegenden Studie wurde ^{123}I -FP-CIT als Tracer, wie in der Studie von Larisch et al. (2006) verwendet. Trotz Verwendung des gleichen Tracers konnten jedoch keine signifikant höhere DAT-Dichte-Werte im Striatum der Patienten nachgewiesen werden. Die unterschiedlichen Ergebnisse scheinen demnach nicht auf die Auswahl des Tracers zurückzuführen zu sein. Vielmehr scheint es zu unterschiedlichen Ergebnissen aufgrund des jeweiligen Patienten- und Probandenkollektivs zu kommen.

4.3 Literaturdiskussion der Ergebnisse

4.3.1 DAT-Dichte und Status:

In der vorliegenden Studie wurde die Dichte des Dopamintransporters bei ADHD-Patienten und Kontrollprobanden untersucht. Es zeichnete sich ein Trend zu höheren Dichtewerten bei Patienten im Gegensatz zu Probanden ab. Es konnte jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Dichte des DAT im Striatum der Patienten und der Probanden ermittelt werden. Auch nach Berücksichtigung der zuvor deklarierten Kovariaten Alter und Geschlecht blieb der Status (krank vs. nicht-krank) nicht signifikant. Wie bereits erwähnt, haben sich mehrere Studien mit der Dichte des Dopamintransporters bei ADHD-Patienten beschäftigt. Larisch et al. fanden 2006 bei ADHD-Patienten ca. 7% höhere DAT-Dichten im Striatum. Dougherty et al. (1999) wiesen bei ADHD-Patienten um 70% erhöhte DAT-Dichten im Striatum nach. Dresel und Krause (2000) fanden bei ADHD-Patienten eine ca. 16% höhere DAT-Akkumulation im Striatum. Cheon und Kollegen fanden bei ADHD-Kindern 50% höhere DAT-Dichten im Striatum.

Van Dyck et al. fanden 2002 keinen Unterschied zwischen Patienten und Probanden. Volkow et al. (2002) berichteten über um 12% erniedrigte DAT-Dichten im Striatum der Patienten. In der vorliegenden Untersuchung war die Dichte des DAT bei Patienten im Vergleich zu Probanden um 2,4% erhöht.

Diese unterschiedlichen Ergebnisse können auf verschiedenen Effekten beruhen. Alle Studien bedienten sich eines Tracers mit hoher Sensitivität und Spezifität für den DAT. Es waren alles Tropan-Derivate, daher scheint es unwahrscheinlich, dass die Ergebnisse auf die Auswahl des Tracers zurückzuführen ist. Möglicherweise beruhen die Unterschiede auf der Auswahl der Patienten und Probanden. Die Patienten wurden in allen Studien nach den gängigen DSM-IV-Kriterien für ADHD diagnostiziert. ADHD wird in drei Subtypen kategorisiert. Es könnte sein, dass nicht bei allen Subtypen der Dopamintransporter eine signifikante Rolle spielt. Das untersuchte Patientenkollektiv wies eine Streubreite des DAT von 3,5 bis 5,2 auf. Damit gab es sowohl Patienten, die höhere DAT-Dichten im Striatum aufwiesen als auch Patienten mit durchschnittlich niedrigeren Dichtewerten. Eventuell spielen Unterschiede in der

Symptomausprägung eine Rolle bei der Dichteverteilung des Dopamintransporters im Striatum. Dies wäre ein Aspekt, welchen man in zukünftigen Studien untersuchen könnte.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass eine konsistent bei allen Patienten nachweisbare Erhöhung der DAT-Dichte nicht anzunehmen ist.

4.3.2 DAT-Dichte und Geschlecht:

Rivest et al. (1995) untersuchten Ratten auf Geschlechtsunterschiede beim DAT. Weibliche Ratten zeigten höhere Dopamintransporter-Dichten. In der Studie wurde dem Hormon Östrogen hierbei eine tragende Rolle für die unterschiedliche Dichte des DAT zugeschrieben.

In folgenden Studien wurde der Einfluss des Geschlechts bei Menschen untersucht. Lavalaye et al. (2000) untersuchten den Einfluss des Alters und des Geschlechts auf den Dopamintransporter mittels [123 I]FP-CIT. In ihre Studie integrierten sie 45 gesunde Erwachsene, ohne neurologische und psychiatrische Erkrankungen. Zuvor wurde der Gebrauch von Drogen oder Medikamenten ausgeschlossen. Lavalaye kam zu dem Ergebnis, dass Frauen eine signifikant höhere Dopamintransporter-Dichte aufwiesen. Diese Resultate wurden in einer Studie von Staley et al. (2001) mittels [123 I]- β -CIT bestätigt. Sie untersuchten 21 Raucher und 21 Nicht-Raucher auf die Rolle des Geschlechts bei der striatalen DAT-Dichte. In beiden Gruppen wurden neun Männer und zwölf Frauen altersentsprechend in die Studie integriert. Ausschlusskriterien waren neurologische und psychiatrische Erkrankungen und der Gebrauch von Drogen oder Medikamenten. Staley et al. fanden bei Frauen statistisch höhere striatale DAT-Dichten als bei Männern. Diese Ergebnisse waren unabhängig vom Rauchverhalten der Probanden.

Van Dyck et al. hingegen fanden 1995 in einer Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen Frauen und Männer bezüglich der DAT-Dichte im Striatum. Sie untersuchten 28 gesunde Probanden (14 Frauen und 14 Männer) mit [123 I]- β -CIT für die Markierung des DAT.

In der vorliegenden Studie wurde ebenfalls der Einfluss des Geschlechtes auf die Dichte des Dopamintransporters im Striatum untersucht. Frauen hatten höhere DAT-

Dichtewerte im Striatum und unterstützen damit die Ergebnisse der Lavalaye- und Staley-Studie. Die durchschnittliche Dichte des Dopamintransporters bei Frauen lag bei 4,3, bei Männern bei 3,86.

4.3.3 DAT-Dichte und Alter

Die vorliegende Studie zeigte, dass die Dichte des Dopamintransporters mit dem Alter abnahm. Dies traf sowohl für das Patientenkollektiv, als auch für die Probanden zu. In einem linearen Modell konnte bei beiden Kollektiven die alters-abhängige Dichteabnahme des DAT im Striatum nachgewiesen werden.

Bei Patienten nahm die Dichte des DAT pro Dekade um 0,3, bei Probanden um 0,4 ab. In der untersuchten Altersstruktur zeigte sich bei Patienten eine durchschnittliche Abnahme des DAT um ca. 7%. Die Abnahme des DAT bei Probanden belief sich auf durchschnittlich 10%.

Vorherige Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen bei der Untersuchung des Alters auf die Dichte des DAT im Striatum gesunder Probanden. Lavalaye et al. (2000) beschrieben bei einer Studie mit 45 gesunden Probanden eine Abnahme des DAT im Alter. Die Altersspanne der untersuchten Gruppe belief sich auf 18-83 Jahre. Die Dichte des DAT nahm um durchschnittlich 4,1% ab.

Van Dyck et al. (1995) untersuchten 28 gesunde Probanden zwischen 18-83 Jahre und ermittelten eine durchschnittliche Abnahme des DAT um ca. 8%.

Volkow et al. (1996b) fanden bei 23 gesunden Probanden, deren Alter sich von 20 bis 74 Jahre erstreckte, eine durchschnittliche Abnahme des DAT um ca. 6,6%.

Zu dem gleichen Ergebnis kamen van Dyck et al. bei einer erneuten Studie im Jahre 2002. Sie untersuchten hierfür 126 gesunde Probanden im Alter von 18-88 Jahren.

Diese Ergebnisse lassen im Hinblick auf die gängigen Theorien über die Pathophysiologie von ADHD mehrere Überlegungen zu. Aufgrund der Beobachtung, dass Katecholaminantagonisten wie Amphetamine oder Methylphenidat positive Therapieeffekte bei ADHD-Patienten bewirkten, ging man davon aus, dass im Rahmen dieser Erkrankung eine Störung bzw. ein Ungleichgewicht im Transmittersystem vorliegt.

In der vorliegenden Studie lag die durchschnittliche DAT-Dichte im Striatum der Patienten bei 4,17, die der Probanden bei 4,06. Der Unterschied zwischen Patienten und Probanden war zwar nicht signifikant, wie in anderen Studien, zeigte aber eine Tendenz zu erhöhten DAT-Dichten bei Patienten. Der Dopamintransporter beendet die Wirkung und Diffusion des freigesetzten Dopamins im Striatum durch Wiederaufnahme. Demzufolge lag bei Patienten mit einer erhöhten DAT-Dichte im Striatum eine erniedrigte Dopaminkonzentration vor.

Das Alter übte bei Patienten und Probanden ebenfalls einen Einfluß auf die Dichte des DAT im Striatum aus. In der lineare Regression nahm bei Patienten die Dichte des DAT pro Dekade um 0,3, bei Probanden um 0,4 ab. Bei Patienten war dieser Prozess weniger stark ausgeprägt als bei Probanden. Demzufolge steht ADHD-Patienten auch im Alter weniger Dopamin für die synaptische Neurotransmission zur Verfügung. Wir vermuten, dass im Rahmen der Erkrankung ein pathologischer Gegenregulationsmechanismus bei Patienten vorliegt, der zu einer erhöhten DAT-Dichte im Striatum führt. Dies lässt sich über eine vermehrte Synthese bzw. Überexpression des DAT erklären, oder über einen verminderten Abbau. Ursächlich hierfür könnten zum Beispiel genetische Faktoren sein. Der DAT unterliegt wie alle Transporter einem Regulationsmechanismus, welcher bislang nicht komplett geklärt ist. Vermutet wird jedoch, dass Dopaminzellen Kompensationsmechanismen aktivieren können, um die Dopamin-Wiederaufnahme über den DAT zu regulieren (Cruz-Muros et al., 2007). Die Aktivität des DAT steht ebenfalls mit Dopaminrezeptoren in Verbindung. Insbesondere dem D3-Rezeptor wird ein Einfluss auf die Expression des DAT zugeschrieben. Eine kurzfristige Stimulation dieser Rezeptoren führt zu einer vermehrten Exozytose von Dopamintransportern an die Oberfläche. Eine langfristige Stimulation führt entgegengesetzt zu einer vermehrten Endozytose des DAT (Zapata et al., 2007). Wenn in diesem komplexen Zusammenspiel von Rezeptoren und DAT-Synthese bzw. Abbau ein Ungleichgewicht vorliegt, könnte dies die Ursache für die erhöhte DAT-Dichte bei ADHD-Patienten sein.

Im Alter nimmt sowohl bei Gesunden als auch bei Erkrankten die striatale Faserdichte durch natürlichen Abbau ab. Aus diesem präsynaptischen Faserverlust resultiert eine verminderte dopaminerge Neurotransmission. Einer der Befunde unserer Studie war,

dass dieser altersbedingte Abfall bei unseren ADHD-Patienten verlangsamt ist. Eine Erklärung für diesen Befund könnte in der Rolle des DAT für die dopaminerge Neurotransmission bestehen. Bei Gesunden gibt es möglicherweise Regulationsmechanismen, die die Konzentration des Dopamins im synaptischen Spalt durch eine Verringerung der DAT-Dichte auszugleichen versuchen. Solche Regulationsmechanismen sind auf postsynaptischer Ebene bekannt. So nimmt in frühen Stadien eines M. Parkinson im Zuge der nigro-striatalen Degeneration die Dichte der postsynaptischen Dopamin-D₂-Rezeptoren zu (Hurley und Jenner 2006). Dieser Mechanismus führt dazu, dass die dopaminerge Transmission trotz Degeneration der Fasern über lange Zeit aufrecht erhalten wird. Es kann also vermutet werden, dass auch präsynaptisch Regulationsmechanismen existieren. Diese würden die Dichte der DAT und damit die Geschwindigkeit des Abbaus des Dopamins betreffen. Im Alter sollte die DAT-Dichte rascher abfallen, als die Dichte der dopaminergen Fasern. Dadurch kann synaptisches Dopamin länger wirken, was einen ähnlichen Effekt hätte, wie eine postsynaptische Zunahme der Rezeptoren. Bei ADHD-Patienten funktioniert möglicherweise dieser Mechanismus nicht. Die DAT-Dichte würde im Alter nicht rasch genug abnehmen, das Verhältnis von Faserdichte und DAT-Dichte verschiebt sich zugunsten der DAT-Dichte. Dadurch würde der Dopaminabbau bei ADHD-Erwachsenen im Vergleich zu Gesunden verstärkt werden. Diese Hypothese könnte ein Erklärungsansatz für die unterschiedliche Persistenz der Symptomatik ins Erwachsenenalter sein. Patienten, die im Kindesalter erkrankt waren und später im Zuge der Adoleszenz ihre Krankheitssymptome verloren, wurden nicht untersucht. Bei einem Großteil der kindlichen ADHD-Patienten läßt aber die Symptomatik im Alter nach. Unser Patientenkollektiv nimmt insofern eine Sonderstellung ein, da wir nur Erwachsene mit persistierender Symptomatik untersucht haben. Das Fortbestehen der Symptomatik bei ADHD-Patienten ins Erwachsenenalter könnte durchaus neurobiologisch als Ursache haben, dass der physiologische Abbau der Dopamintransporter nicht bzw. nicht ausgeprägt genug abläuft. Dies würde erklären, weshalb wir in unserem Patientenkollektiv einen im Alter verringerten DAT-Abbau vorgefunden haben. Um dies zu klären sollten ADHD-Erwachsene mit und ohne persistierende Symptomatik untersucht werden.

4.3.4 Neuropsychologie

4.3.4.1 Gedächtnistests:

- VLMT

Studien, die die Gedächtnisleistungen bei ADHD-Patienten untersuchten, kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Cahn und Marcotte (1995) und Kaplan et al. (1998) fanden bei ADHD-Kindern im Vergleich zu gesunden Kindern identische Leistungen im Langzeitgedächtnis erlernter Daten. Lovejoy et al. (1999) verglichen in einer Studie ADHD-Erwachsene mit gesunden Kontrollprobanden. Sie fanden keine Unterschiede in der Lernleistung beim verbalen Lern- und Merkfähigkeitstests und dem Abruf des Gelernten.

Mealer, Morgan und Luscomb (1996) beobachteten bei ADHD-Kindern verstärkt Probleme in den Bereichen des allgemeinen Gedächtnisses, des visuellen Gedächtnisses, des Lernindexes und verbaler Lernparameter. In einer Studie von O'Neill und Douglas (1996) zeigten an ADHD-erkrankte Jungen bei einer Lernlistenaufgabe deutlich niedrigere Wortwiedergabeleistungen, trotz steigender Leistungen nach jedem Durchgang. Bei Erwachsenenstudien fanden Holdnack et al. 1995 bei ADHD-Patienten verminderte Gedächtnisleistungen beim verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest. Sie führten diese Leistungsunterschiede auf eine Störung in der Extraktion der Information aus dem Langzeitgedächtnis zurück. Seidman et al. (1998) beschrieben bei ADHD-Erwachsenen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden schlechtere Leistungen bei verbalen Lernlisten und deren Abruf.

Beim verbalen Lern- und Merkfähigkeitsgedächtnistest in der vorliegenden Studie zeigten Patienten in Durchgang 5 der verbalen Lernliste eine schlechtere Wiedergabeleistung als Probanden. In der Gesamtauswertung der Durchgänge jedoch wurde ein stetiger Anstieg der Wortwiedergabeleistung bei Patienten beobachtet. In der Summe war die Lernleistung nach fünf Durchgängen nicht schlechter als beim Probandenkollektiv (Durchgang 1-5). Dies spricht gegen eine Störung der Lernleistung im Rahmen einer umschriebenen Gedächtnisstörung. Diese Ergebnisse sind im Rahmen von Aufmerksamkeits- bzw. Motivationsstörungen zu erklären. Die reduzierte Leistung beim fünften Durchgang der verbalen Lernliste bei ADHD-Patienten ist möglicherweise auf Störungen in der Aufmerksamkeitsleistung und nicht

auf die fehlende Speicherung ins Gedächtnis zurückzuführen. Dafür spricht die uneingeschränkte Gesamtlernleistung (Durchgang 1-5) beider Kollektive im Vergleich.

Durchgang 6, Durchgang 7, Interferenzliste und Wiedererkennung des VLMT wiesen keinen Unterschied zwischen den Gruppen auf. Die Parameter, welche die Konsolidierung des zu Lernenden ins Langzeitgedächtnis überprüften (Durchgang 5-6, Durchgang 6-7) fanden ebenfalls keine Diskrepanz zwischen Patienten und Probanden. Dies spricht in der vorliegenden Studie gegen eine Störung in der Konsolidierung ins Langzeitgedächtnis. Zusammenfassend sprechen die Ergebnisse des VLMT gegen eine Störung in der Encodierung/ Konsolidierung des Gelernten ins Langzeitgedächtnis und gegen eine Abrufproblematik des Erlernten aus dem Langzeitgedächtnis.

Die Ergebnisse dieser Studie konnten beschriebene Beeinträchtigungen bei ADHD-Patienten im Bereich verbaler Lernlisten nicht bestätigen. Hier ist sich die Literatur, wie oben erwähnt, bisher nicht einig. Möglicherweise sind die unterschiedlichen Ergebnisse der bisherigen Studien auf ADHD-Subtypen oder eine differierende Rekrutierung des Patienten- und Kontrollkollektivs zurückzuführen. Komorbid psychiatri sche Störungen können bei Gedächtnistests zu Störungen der Gedächtnisleistung, sowohl in der Gesamtlernleistung, der Enkodierung und des Abrufs des Gelernten aus dem Langzeitgedächtnis führen. Dieser Einfluss wurde in unserer Methodik durch den Ausschluß komorbider Störungen eliminiert. Unsere Ergebnisse stützen die Resultate von Lovejoy, Kaplan und Cahn et al. Wir gehen von einer Störung der Daueraufmerksamkeit bzw. Motivation aus.

Aufgrund der Diskrepanz in der Literatur empfehlen wir bezüglich der Gedächtnistests weitergehende Studien durchzuführen. Hierbei sollte insbesondere auf den Einfluss comorbider Störungen, sowie möglicher Unterschiede durch ADHD-Subtypen eingegangen werden, um Gründe für die unterschiedlichen Leistungen in verbalen Lern- und Merkfähigkeitstests zu evaluieren.

- Arbeitsgedächtnis

Das Arbeitsgedächtnis ist essentiell für die Konzentrationsfähigkeit. ADHD-Patienten haben häufig Probleme, Informationen im Arbeitsgedächtnis zu behalten. Dies wird auf Unaufmerksamkeit oder Beeinträchtigung in der Inhibition von äußeren Interferenzen zurückgeführt. Wenn das Arbeitsgedächtnis beeinträchtigt ist, kann kürzlich erlernte Information nicht voll enkodiert werden und steht damit dem Gedächtnisspeicher für einen späteren Abruf nicht zur Verfügung. Das Arbeitsgedächtnis stellt eine aktive Schnitt- und Schaltstelle zwischen Wahrnehmungs-, Gedächtnis- und Orientierungsfunktionen dar. Inhibitorische Vorgänge sind grundlegend für normgerechte Abläufe des Arbeitsgedächtnisses.

Die Kapazität des Arbeitsgedächtnisses bei ADHD-Patienten ist durch Störungen von Hemm- und Filtervorgängen nachweisbar geringer als bei Kontrollpersonen.

Die bisherigen Studien zum Arbeitsgedächtnis fanden mittlere Effektstärken für Maße des verbalen und räumlichen Arbeitsgedächtnisses. Martinussen et al. (2005) verglichen in einer Metaanalyse bei ADHS-Kindern verbales und räumliches Arbeitsgedächtnis getrennt für Speichersysteme und zentrale Exekutive. Für den räumlichen Speicher und die räumliche Exekutive wurden deutliche Unterschiede gefunden ($d = .85$ bzw. $d = 1.06$), während für den verbalen Speicher und die verbale Exekutive nur mäßige Effektstärken verzeichnet werden konnten ($d = .47$ bzw. $d = .43$). Die Ergebnisse bisheriger Studien unterstützen ein Defizit des Arbeitsgedächtnisses bei ADHD-Patienten. Die Leistungsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses ist abhängig von präfrontalen Regionen im Gehirn (Braver et al., 1997; Rypma und D'Esposito, 1999) und kann über Katecholamine beeinflusst werden (Bedard et al., 2004; Mattay et al., 2000). Dies geht einher mit Daten über eine frontostriatale Dysfunktion bei ADHD.

Zur Testung des Arbeitsgedächtnisses diente die Blockspanne und die Zahlenspanne. In der vorliegenden Studie konnte keine Beeinflussung des Arbeitsgedächtnisses bei ADHD-Patienten nachgewiesen werden. Diesbezüglich wäre es empfehlenswert bei ADHD-Erwachsenen unter vorherigem Ausschluss von Lerndefiziten eine umfangreichere Studie zum Arbeitsgedächtnis durchzuführen.

- Rey-Figure

Die Rey-Figure bestand aus zwei zu untersuchenden Komponenten. Zum einen wurde die Planungsfähigkeit der Patienten und Probanden untersucht, welche zu exekutiven Funktionen gerechnet wird. Zum anderen wurde im Rahmen eines verzögerten Abrufs die visuelle Gedächtnisfunktion untersucht. Beim verzögerten Abruf der Kopie unterschied sich die Testleistung von Patienten und Probanden. Patienten konnten weniger Elemente der Rey-Figure abrufen und schnitten schlechter als Probanden ab. Dies spricht für eine Störung des visuellen Gedächtnisses. Die direkte Kopie des komplexen Figur war für die Patienten etwas schwieriger als für die Normalprobanden ($p=0,07$). Bei der Beobachtung der Durchführung der Aufgabe fiel bei den Patienten im Vergleich zum Kontrollkollektiv eine deutliche Desorganisierung/ unkoordinierte Planung der Kopie auf. Zieht man diese Beobachtung bei der direkten Kopie hinzu, kann dies als eine Beeinträchtigung der Planungsfähigkeit bei ADHD-Patienten gewertet werden. Um dies zu untersuchen, sollte jedoch bei folgenden Studien der Ablauf der Kopiedurchführung mit in die Auswertung einbezogen werden. Notiert werden sollte hierbei, ob die Versuchspersonen strukturiert an die geometrische Figur herangehen, oder ohne Konzept das komplexe Gebilde nachzeichnen.

In der Literatur wurde mehrfach eine Störung der Planungsfähigkeit bei ADHD-Patienten berichtet. Seidman et al. berichteten 1995 bei ADHD-Kindern eine schlechtere Organisation der Kopie und des verzögerten Abrufs im Vergleich zu Kontrollkindern. Seidman und Biederman bestätigten diese Ergebnisse in einer größeren Studie mit Jungen/Jugendlichen 1997. Schreiber et al. (1999) fanden bei ADHD-Erwachsenen Beeinträchtigungen bei der Planung und Durchführung des Nachzeichnens der komplexen geometrischen Figur. Dies geht mit den Beobachtung in der vorliegenden Studie einher und stützt die Diskussion über eine Planungsstörung beim Patientenkollektiv.

4.3.4.2 Exekutive Funktionen

- Stroop-Test

Die entscheidenden Elemente bei der Auswertung des Stroop-Testes stellen die Tafeln 2 und 3 dar. Das Lesen der Wörter in der Tafel 3 (Interferenztafel) ist ein automatisierter Prozess, welcher im Gegensatz zur Benennung der Druckfarbe

schneller abläuft. Gesunde Kinder und Erwachsene sind langsamer in der Benennung der Farbe der gedruckten Wörter in der Interferenzliste. Diese Verlangsamung wird im Vergleich zur Kontrollkondition als Index benutzt, um die Effektivität eines Interferenzsuppressionsmechanismus zu untersuchen. Hierbei wird die Anzahl korrigierter und unkorrigierter Fehler mitbetrachtet.

ADHD-Patienten zeigen einen erhöhten Stroop-Effekt. Der Stroop-Effekt bezeichnet ein psychologisches Phänomen, das bei Automatismen auftritt. Er besagt, dass trainierte Handlungen schwerer unterbrochen werden können, als solche, die aufgrund ihrer Ungewohntheit eine stärkere kognitive Verarbeitung benötigen. Studien erklären diesen Effekt mit einem Defizit in der Aufmerksamkeitsmodulation der parallelen Wege für die Verarbeitung von Wort- und Farbstimuli (Cohen et al., 1990; Carter et al., 1995; Peterson et al., 1999). Auch wenn Seidman et al. 1998 keinen Unterschied zwischen ADHD-Patienten und gesunden Probanden fanden, berichtet der Großteil der bisherigen Studien über einen verstärkten Stroop-Effekt bei untersuchten Patienten.

Lovejoy et al. fanden 1999 bei ADHD-Patienten eine verlangsamte Wiedergabe der Stroop Interferenzliste. Dies wurde in einer Studie von van Mourik et al. 2005 bestätigt. Savitz und Jansen untersuchten 2003 36 ADHD-Jungen und wiesen eine Leistungsverminderung unter Kontroll- und Interferenzkonditionen bei Ihnen nach. Als Kinder mit Lesestörungen ausgeschlossen wurden, beobachtete man eine Leistungsschwäche bei ADHD-Jungen im Bereich der Interferenzliste.

In der vorliegenden Studie zeigte sich ein Trend zur langsameren Bearbeitungszeit der Interferenzliste in der Patientengruppe ($p = 0,08$).

Patienten begingen ebenfalls mehr unkorrigierter Fehler als Probanden, was die bisherigen Studienergebnisse unterstützt. Probanden zeigten eine Tendenz zu mehr korrigierten Fehlern als Patienten ($p = 0,08$). Die Tendenz spricht für eine zusätzliche Aufmerksamkeitsbeeinträchtigung bei Patienten zur gestörten Interferenzkontrolle, da diese mehr unkorrigierte Fehler begingen.

- Wortflüssigkeit

Der Wortflüssigkeitstest misst die Fähigkeit, eine neue Strategie zu entwickeln, um eine strukturierte Suche im internen semantischen Netzwerk durchzuführen .

Die Wortflüssigkeit wird gemessen anhand der Anzahl wiedergegebener Wörter unter Zeitrestriktion. Diese Aufgabenstellung kann an einen Anfangsbuchstaben gebunden sein, oder an eine semantische Kategorie. Eine Vielzahl von Studien hat nachgewiesen, dass Wortflüssigkeitstests sensitiv sind für präfrontale Kortexfunktionen. Die Wortflüssigkeit scheint insbesondere mit der Funktion des linken präfrontalen Kortex assoziiert zu sein (Cohen et al., 1999; Frith et al., 1991; Gaillard et al., 2000).

Das Vokabular für die Durchführung der Wortflüssigkeitstests misst die Sprachentwicklung und Wortkenntnis, welche unabhängig ist von exekutiven Aufgaben.

Studien, die die Wortflüssigkeit bei ADHD-Patienten untersuchten, kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen:

Pennington und Ozonoff berichteten 1996, dass Wortflüssigkeitsaufgaben nicht sensitiv für ADHD seien. Oosterlaan et al. 2005 fanden sowohl bei der phonemischen, als auch der semantischen Wortflüssigkeit keinen Einfluss bei ADHD-Patienten. Dies wurde in Studien von Perugini et al. (2000) und Shallice et al. (2002) bestätigt.

Sergeant et al. (2002) berichteten in einem Review in sechs von neun Studien, daß ADHD-Patienten bei der Wortflüssigkeit im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden schlechter abschnitten. Zwei von sechs Studien fanden Unterschiede in der semantischen Wortflüssigkeit. Tucha et al. (2005) untersuchten 34 erwachsene ADHD-Patienten auf figurale, phonemische und semantische Wortflüssigkeit. ADHD-Patienten riefen weniger Wörter in der phonemischen und semantischen Wortflüssigkeit ab. Lovejoy et al. (1999) fanden bei ADHD-Patienten ebenfalls eine schlechtere Leistung in der Wortflüssigkeit.

Die diskrepanten Ergebnisse bisheriger Studien sind möglicherweise auf Unterschiede in der Rekrutierung der ADHD-Patienten, deren Komorbiditäten, Altersspanne oder Gruppengröße zurückzuführen.

In der vorliegenden Studie führten wir vier Subtests zur Wortflüssigkeitsprüfung durch: zwei Tests zum Kategorienwechsel davon ein semantischer und ein nicht-semantischer; ein Test zur Prüfung der formallexikalischen Wortflüssigkeit und ein Test zur Prüfung der semantisch-kategoriellen Wortflüssigkeit. In allen vier Tests zeigten die Patienten weniger Wortabrufe, die Differenz zum Kontrollkollektiv war jedoch nur bei zwei Subtests signifikant schlechter. Dies waren die formallexikalische

Wortflüssigkeit (Wörter beginnend mit „S“), sowie der semantische Kategorienwechsel (abwechselnde Benennung Sportart-Frucht) ($p=0,015$; $p=0,023$).

Voraussetzung für die Durchführung der Tests ist eine kognitive Flexibilität, die bei ADHD-Patienten beeinträchtigt zu sein scheint. Im Bereich des Kategorienwechsels waren die Patienten nur beim semantischen Versuchsaufbau schlechter. Dies ist möglicherweise auf eine größere Einschränkung der Wortvielfalt zurückzuführen, Sportarten und Früchte sind zahlenmäßig geringer als Wörter mit Anfangsbuchstaben G und R zu nennen. Hingegen könnten Wortvorgaben mit einem einzigen Anfangsbuchstaben, wie in der formallexikalischen Wortflüssigkeit, zu einer größeren Einengung in der Wortvielfalt führen, was die gefundene Signifikanz erklären könnte. Im Bereich der semantisch-kategorialen Wortflüssigkeit, dem Benennen möglichst vieler Vornamen, zeigte sich kein Unterschied zwischen Patienten und Probanden. Dies kann daran liegen, dass Erwachsene im Laufe der Jahre viele Bekanntschaften/Kontakte zu Menschen knüpfen konnten und daher keine Limitierung in der Benennung von Vornamen erleben.

Die vorliegenden Ergebnisse stützen Studien mit der Beobachtung von Wortflüssigkeitsdefiziten bei ADHD-Patienten, geben jedoch keine Erklärung für die diskrepante Literatur diesbezüglich. Nicht in Betracht wurde der Einfluss des IQ, sowie der Sprachentwicklung und des bestehenden Wortschatzes gezogen. In zukünftigen Studien sollten daher die Bildung/Ausbildung, der IQ, sowie die Sprachentwicklung inklusive Wortschatz bei ADHD-Patienten mit berücksichtigt werden.

4.3.4.3 Aufmerksamkeitstests

ADHD-Patienten zeigen im Vergleich zu Kontrollpersonen vor allem in Bereichen der Aufmerksamkeit und der Geschwindigkeit von Verarbeitungsprozessen Defizite. Bei der Testung der Aufmerksamkeit empfiehlt es sich, neben einer breitgefächerten Testbatterie, Aspekte der geteilten Aufmerksamkeit und der Dauerbelastbarkeit zu untersuchen. Bei kurzzeitig zu prüfenden Konzentrationsleistungen wurden bei Patienten häufig gute Ergebnisse gefunden, welche im Rahmen einer Hyperfokussierung bei der Testsituation erklärt wurde.

Defizite in der Daueraufmerksamkeit oder Vigilanz wurden mehrfach bei ADHD-Patienten beschrieben (Sergeant et al., 1999; van der Meere und Sergeant, 1988; Corkum und Siegel, 1993; Taylor et al., 1998; Konrad et al., 2004; Hanisch et al., 2004). Sergeant et al. (1990) und van der Meere et al. (1988) beschrieben jedoch durchschnittliche Leistungen in diesem Aufmerksamkeitsaspekt.

Swanson et al. (1991) und Nigg et al. (1997) untersuchten bei ADHD-Patienten die phasische Aufmerksamkeitsaktivierung (Alertness). ADHD-Patienten profitierten im Gegensatz zu Kontrollprobanden weniger von einem Warnreiz bzw. reagierten langsamer auf Reize ohne vorhergehendes Warnsignal. Besonders ausgeprägt war dieses Defizit bei ADHD-Erwachsenen für linksseitig präsentierte Zielreize, was auf ein rechtshemisphärisch lateralisiertes Defizit der Alertness hinweist (Nigg et al., 1997). Untersuchungen bei ADHD-Kindern konnten diese verminderte Reaktionsbereitschaft auf Reize ohne Warnsignal nicht bestätigen (Perchet et al., 2001; Swanson et al., 1991).

Reaktionszeitparameter wie Latenz und intraindividuelle Variabilität der Reaktionslatenz werden als Indikatoren für die Funktionsgüte der Aufmerksamkeitsintensität angesehen. ADHD-Patienten weisen einen stark schwankenden, z.T. verlangsamten Reaktionsstil auf (Huang-Pollock et al., 2000; Nigg et al., 1997), welcher als Defizit des Vigilanzsystems interpretiert werden kann. Koschack et al. (2003) berichten bei ADHD-Kindern sowohl in einfachen Reaktionsaufgaben als auch in komplexeren Paradigmen schnellere Reaktionszeiten im Vergleich zu Kontrollkindern zu beobachten. Dies bringen die Autoren mit einem hohen Maß an kognitiver Impulsivität, und somit mit einem Inhibitionsdefizit in Verbindung.

In einer Metaanalyse von Huang-Pollack und Nigg (2003) wurden die Defizite in der Aufmerksamkeitsintensität bei Patienten mit ADHD untersucht. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Befunde nicht eindeutig sind, aber im Trend auf eine Störung in diesem Aufmerksamkeitsbereich hinweisen.

Um mehrere Aspekte der Aufmerksamkeit zu untersuchen, bedienten wir uns in der vorliegenden Studie der Testbatterie für Aufmerksamkeitsleistung, sowie des D2-Testes.

Tests, in denen ADHD-Patienten eine Daueraufmerksamkeit aufrechterhalten müssen, zeigen häufig schlechtere Leistungen im Vergleich zu Kontrollprobanden. Ein viel

benutzter Test in der Literatur ist der continuous performance test (CPT). Hier beschrieben bereits Epstein et al. (1998), Holdnack et al. (1995), Seidman et al. (1998) und Gansler et al. (1998) schlechtere Leistungen bei ADHD-Patienten in Form von verlangsamter Reaktionszeit und teilweise erhöhter Fehlerquote. Zur Testung der Daueraufmerksamkeit verwendeten wir den D2-Test. In der Gesamtleistungszahl zeigten Patienten eine schlechtere Leistung als Probanden ($p < 0,01$). Patienten hatten eine Tendenz zu mehr Fehlern beim D2-Test. In der Relation zur Gesamtleistung waren die Patienten deutlich schlechter als die Probanden ($p < 0,01$). Diese Ergebnisse stützen die gängigen Theorien über eine Störung in der Daueraufmerksamkeit bei ADHD-Patienten. Dies scheint bis ins Erwachsenenalter hin zu persistieren. Hier bleibt zu untersuchen, ob es bezüglich der Daueraufmerksamkeit in Subtypen der Erkrankung Unterschiede gibt.

Die Alertness ist ein Maß für die Aufmerksamkeitsaktivierung. Wie bereits oben erwähnt, finden sich unterschiedliche Ergebnisse in Studien, welche die Alertness untersuchten. In unserer Studie bestand kein Unterschied in der Alertness zwischen Patienten und Probanden ($p = 0,18$). Die Reaktionszeit ohne und mit Warnton der Patienten war zwar langsamer, als bei Probanden, stellte sich jedoch im t-Test als nicht signifikant heraus ($p = 0,12$; $p = 0,29$). Patienten schienen sogar tendenziell schneller auf den zu untersuchenden Stimulus zu reagieren bei vorangegangener Sensibilisierung mittels eines Warntons. Der Mittelwert der Reaktionszeit ohne Warnton lag bei 0,257 Sekunden, der mit Warnton bei 0,249 Sekunden. Dies spricht gegen die Hypothese, dass ADHD-Patienten nicht von einem Warnreiz profitieren. Möglicherweise wird dieses Testergebnis mit einem erhöhten Maß an kognitiver Impulsivität erklärt, wie es bereits Koschack et al. (2003) bei ADHD-Kindern beobachteten. Dies würde für die gängigen Theorien eines Inhibitionsdefizites sprechen.

Bei der geteilten Aufmerksamkeit war sowohl die Reaktionszeit, als auch die Fehlerquote zwischen Patienten und Probanden nicht unterschiedlich. Patienten begingen mehr Auslasserfehler als Probanden ($p = 0,04$). Die Reaktionszeit war tendenziell verlangsamt bei Patienten ($p = 0,12$). Die vermehrte Anzahl Auslasser spricht jedoch für eine Aufmerksamkeitsstörung im Sinne einer Vigilanzstörung/Daueraufmerksamkeitsstörung und stützt die Ergebnisse aus dem D2-Test.

Der GO/NOGO-Test, sowie der Reaktionswechsel sind Tests, die Aufmerksamkeitsbereiche, aber auch exekutive Funktionen messen. Aufgrund der gängigen Literatur wurden bei diesen Tests Unterschiede zwischen Patienten und Probanden erwartet.

Der GO/NOGO-Test stellt eine Umkehrung des vielfach bei ADHD-Patienten beschriebenen Continuous Performance Tests dar. Die GO/NOGO-Aufgabe beinhaltet die Inhibition einer Antwort auf einen Nicht-Zielreiz, während auf den Zielreiz reagiert werden soll. Dadurch, dass der Zielreiz deutlich häufiger präsentiert wird, wird die Reaktionsinhibition auf den Nicht-Zielreiz erschwert. Eine Vielzahl an Studien hat bei ADHD-Kindern und Erwachsenen Inhibitionsdefizite bei GO/NOGO-Aufgaben demonstriert (Casey et al., 1997; Durston et al., 2003; Slaats-Willemse et al., 2003; Vaidya et al., 1998). Die vorliegende Studie bestätigt diese Ergebnisse im Bereich der Reaktionszeit. Patienten waren in der Durchführung der Aufgabe langsamer als Kontrollprobanden ($p=0,04$). Probanden begingen jedoch mehr Fehler als Patienten ($p=0,04$). Dieser Effekt ist bisher nicht in der gängigen Literatur beschrieben worden. Wir erklären uns dieses Resultat mit einer möglichen Übermotivation der Probanden, welche zu einer erhöhten Fehlerneigung bei schnellerer Reaktionszeit führte. Andererseits könnte dieser Effekt auch auf Unterschiede in der Versuchsdurchführung zurückgeführt werden. Im Ablauf war es nicht möglich, alle Probanden und Patienten zu gleicher Tageszeit zu untersuchen. Die Auswirkung einer Tageszeitschwankung könnten die erhöhte Fehlerquote mitbegründet haben. Wir empfehlen diesbezüglich die Testreihe unter standardisierten Bedingungen in einer größeren Stichprobe zu wiederholen.

Der Reaktionswechsel, als ein Maßstab für kognitive Flexibilität wurde ebenfalls untersucht. Kognitive Flexibilität besteht im schnellen Wechsel des Aufmerksamkeitsfokus zwischen verschiedenen Informationsquellen. Flexibilität stellt im Handeln und Denken eine elementare Voraussetzung für die allgemeine Leistungsfähigkeit dar. Bei der Flexibilität handelt es sich nicht um eine singuläre Funktion, sondern um ein Bündel von Teilfunktionen, die auf den verschiedenen Stufen der Informationsaufnahme und -verarbeitung anzunehmen sind.

Patienten zeigten im Vergleich zu Probanden deutlich schlechtere Reaktionszeiten beim Reaktionswechsel ($p<0,001$). Dies unterstützt die gängigen Daten über eine

Beeinträchtigung in der kognitiven Flexibilität bei ADHD-Patienten (Lawrence et al., 2004; Metaanalyse Boonstra et al., 2005; Fuggetta, 2006).

4.3.4.4 Visuokonstruktive Fähigkeiten

Visuokonstruktive Fähigkeiten testen unter anderem die Auge-Hand-Koordinationsleistungen. Um diese Fähigkeiten zu untersuchen, führten wir die Rey-Figure und den Mosaiktest durch. Die Ergebnisse der Rey-Figure wurden bereits weiter oben diskutiert.

Mit dem Mosaiktest wurde das räumliche Vorstellungsvermögen, die Kombinationsfähigkeit, die Formerkennungs- und Zerlegungsfähigkeit, die visuomotorische Koordination, Lösungsstrategien und die Fähigkeit zur Vorlagereproduktion erfasst. Zusammenfassend kann der Mosaiktest für die Untersuchung der Planungsfähigkeit im visuell-räumlichen Bereich benutzt werden.

Wie bereits erwähnt, ist die Planungsfähigkeit bei ADHD-Patienten als Form exekutiver Handlungen beeinträchtigt. Diesbezüglich sollte untersucht werden, ob die Planungsfähigkeit im visuell-räumlichen Bereich ebenfalls beeinträchtigt ist.

Patienten schnitten schlechter im Mosaiktest als Probanden ab ($p = 0,02$). Dies stützt die Hypothese, dass visuokonstruktive Fähigkeit ebenfalls bei ADHD-Patienten beeinträchtigt zu sein scheinen. Da diesen Aspekt noch nicht viele Studien untersucht haben, empfehlen wir diesen Subtest in zukünftigen neuropsychologischen Testreihen mit aufzunehmen.

4.3.5 Korrelation DAT-Dichte und Neuropsychologie

Die Fragestellung der vorliegenden Arbeit bestand darin, zu untersuchen, ob eine Korrelation zwischen den Testleistungen einer zuvor definierten neuropsychologischen Testbatterie und der striatalen DAT-Dichte gesunder Probanden und ADHD-Patienten bestand.

Das Striatum wurde untersucht, da es eine hohe Konzentration an Dopamintransportern hat und ihm eine zentrale Rolle in der kognitiven Planung einer neuen Aktion zugeschrieben wird. Es gibt Hinweise, dass Dopamin die corticostriatale Aktivität beeinflusst durch Verbesserung der Transmission an aktiven Synapsen und Suppression an inaktiven Synapsen (Wickens und Kotter, 1995). Der Dopamintransporter (DAT) stellt eine primäre Regulationsstelle des intrasynaptischen Dopaminlevels dar. Durch Wiederaufnahme resultiert die Beendigung der Neurotransmission. Die Konzentration des DAT lässt Rückschlüsse auf das Gleichgewicht im Dopaminsystem zu.

Studien beschrieben, dass die striatale Dopamin-Neurotransmission während der Durchführung exekutiver Prozesse zunimmt. Dies trifft insbesondere bei set-shifting Aufgaben zu, im Gegensatz zu Aufgaben, welche Kontinuität erfordern. (Monchi et al., 2006). Bildgebende Studien fanden einen Zusammenhang zwischen striatalen Dopaminleveln und kognitiven Prozessen. Hierbei schien das Niveau der kognitiven Beeinträchtigung abhängig vom Level des Dopaminabbaus zu sein (Cropley et al., 2006). PET-Studien fanden sowohl bei Gesunden, als auch bei Parkinson-Erkrankten Korrelationen zwischen den Leistungen bei exekutiven Tests und der striatalen Dopamin-Denervation (Mehta et al., 2005 ; Marie et al., 1999 ; Lozza et al., 2004).

In der vorliegenden Studie wurde eine Korrelationsanalyse über das Gesamtkollektiv, sowie getrennt für Patienten und Probanden durchgeführt. In die Korrelationsanalyse wurde das Alter mituntersucht. Hier bestätigte sich erneut der Einfluss des Alters auf die striatale DAT-Dichte. Bei den neuropsychologischen Testparametern zeigte lediglich die Fehlerrate bei der geteilten Aufmerksamkeit eine Korrelation im Probanden- und Gesamtkollektiv.

Alter:

Im Gesamtkollektiv war das Alter der untersuchten Personen mit der DAT-Dichte korreliert ($p=0,002$). Dies deckt sich mit den bereits zuvor beschriebenen Ergebnissen aus der Regressionsanalyse. Die Dichte des striatalen Dopamintransporters nimmt im Alter ab.

In der vorliegenden Studie nahm die Dichte bei gesunden Probanden tendenziell mehr ab, als bei ADHD-Patienten. Dieser Unterschied war aber nicht signifikant. In der Korrelationsanalyse des Patientenkollektivs war die Korrelation zwischen Alter und DAT-Dichte nicht so eng ($p=0,07$). Beim Probandenkollektiv jedoch fanden wir erneut eine Korrelation mit dem Alter ($p=0,008$). Diese Korrelationsergebnisse sind möglicherweise mit dem unterschiedlichen Abbau der DAT-Dichte im Alter bei Patienten und Probanden zu erklären. Wie bereits im Ergebnisteil beschrieben, nimmt bei Probanden die Dichte des DAT um 0,4 Punkte pro Dekade ab, bei Patienten beträgt dies 0,3 pro Dekade. Dieser Unterschied ist wahrscheinlich dafür verantwortlich, dass solitär für das Patientenkollektiv keine Korrelation mit dem Alter besteht, jedoch über das Gesamt- und Probandenkollektiv.

Möglicherweise erklärt sich dieser Unterschied über einen pathologischen Gegenregulationsmechanismus bei ADHD-Patienten. Dieser Aspekt wurde bereits im Kapitel 4.3.3 diskutiert.

Neuropsychologische Tests:

Im Rahmen der Korrelationsanalyse wurden explorative Korrelationen gefunden. Eine Bonferroni-Korrektur erfolgte nicht.

Korreliert wurden alle Rohwerte der neuropsychologischen Testreihe mit dem Mittelwert der DAT-Dichte. Dies geschah für das Gesamtkollektiv, sowie für beide Untergruppen voneinander getrennt. Die Fragestellung war, herauszufinden, ob es Testparameter gibt, deren Leistung mit der Dichte des DAT korrelieren. In der Analyse der neuropsychologischen Testleistung zwischen Patienten und Probanden schnitten in den Bereichen der exekutiven Funktionen, der Aufmerksamkeit sowie visuokonstruktiver Fähigkeiten ADHD-Patienten schlechter ab, als gesunde Probanden.

Im Gesamtkollektiv wurde eine Korrelation zwischen der Fehleranzahl bei der geteilten Aufmerksamkeit mit dem Mittelwert der DAT-Dichte festgestellt ($p=0,016$). Eine niedrigere DAT-Dichte war demnach mit einer erhöhten Fehlerquote korreliert. Kein weiterer Testparameter zeigte im Gesamtkollektiv eine Korrelation.

Beim Patientenkollektiv zeigte kein neuropsychologischer Testparameter eine Korrelation mit der DAT-Dichte.

Beim Probandenkollektiv korrelierte wie beim Gesamtkollektiv der Parameter Fehler bei der geteilten Aufmerksamkeit mit der DAT-Dichte ($p=0,044$).

Im Vorfeld hätten wir bei der Korrelationsanalyse neuropsychologischer Tests mit dem DAT-Mittelwert eher mit einer positiven Korrelation beim Patientenkollektiv gerechnet. Der Parameter Fehler der geteilten Aufmerksamkeit war im Vergleich der neuropsychologischen Testleistung zwischen Patienten und Probanden der einzige Wert, bei dem die Probanden schlechter abschnitten. Probanden begingen durchschnittlich 2,05 Fehler pro Testreihe, Patienten 1,42. Im t-Test war dieser Unterschied nicht signifikant ($p=0,28$). Die durchschnittliche Reaktionszeit für die Durchführung der Aufgabe lag bei den Probanden bei 0,646 Sekunden, bei Patienten bei 0,696 Sekunden. Patienten waren langsamer in der Durchführung der Tests, machten jedoch weniger Fehler als Probanden. Der Zeitunterschied in der Reaktionszeit war zwischen Probanden und Patienten nicht unterschiedlich ($p=0,12$). Neuropsychologisches Kriterium bei der Auswertung der geteilten Aufmerksamkeit ist die Anzahl der Auslasser neben der Reaktionszeit. Dieser Parameter ist ein

wichtiger Parameter bei Aufmerksamkeitsstörungen. Patienten begingen mehr Auslassungsfehler als Probanden ($p=0,04$). Sie begingen durchschnittlich 1,89 Auslassungsfehler, Probanden begingen durchschnittlich 0,89 Auslasser.

Die Fehlerquote der Probanden hat in der Korrelationsanalyse dazu geführt, dass eine positive Korrelation zwischen dem Mittelwert der DAT-Dichte beim Gesamt- und Probandenkollektiv beobachtet wurde. Diese Beobachtung ist schwer zu erklären. Möglicherweise liegt dies an einer Übermotivation seitens der Probanden, weshalb mehr Fehler als bei Patienten begangen wurden. Studien haben gezeigt, dass in frontalen und temporalen Regionen freigesetztes Dopamin die Motivation reguliert und an der Vorhersage von Belohnung beteiligt ist. Unbekannte Stimuli, welche mit einer Belohnung assoziiert sein könnten fördern die Aktivierung des Mittelhirns und gehen mit einer Erhöhung des Dopaminspiegels einher. Eine niedrigere DAT-Dichte bei Probanden könnte in diesem Fall den hierfür erhöhten Dopaminspiegel bedingt haben. Möglicherweise sind Probanden im Gegensatz zu Patienten im Rahmen einer Gegenregulation in der Lage den Dopaminspiegel bei Motivationsstimuli entsprechend zu erhöhen. Dies könnte ein Erklärungsansatz für die erhöhte Fehlerquote bei Probanden sein.

Insgesamt zeigten die Patienten in der vorliegenden Studie einen Trend zur höheren striatalen DAT-Dichte als gesunde Probanden und verloren tendenziell weniger an Dichte über das Alter hinweg. Daher könnte der niedrigere DAT-Mittelwert der Probanden positiv mit der Fehlerquote korreliert haben. Empfehlenswert wäre hierbei die Wiederholung einer solchen Testreihe, um die Reproduzierbarkeit dieses Ergebnisses zu überprüfen.

Dies ist die erste Studie, die die Korrelation neuropsychologischer Testleistungen einer zuvor definierten Testreihe bei ADHD-Patienten mit der striatalen DAT-Dichte untersuchte. Eine Vielzahl Studien untersuchte die Rolle des Dopamin-Systems bei kognitiven Funktionen und korrelierte dies mit neuropsychologischen Tests. Diese haben jedoch bisher nur gesunde Probandenkollektive, sowie Morbus Parkinson- und Chorea Huntington-Patienten untersucht.

Lewis et al. (2003) fanden heraus, dass exekutive Dysfunktionen bei Morbus Parkinson-Patienten begleitet sind von reduzierter praesynaptischer Dopamin-Aktivität im Nucleus caudatus und präfrontalen Regionen. Dieser Zusammenhang

wurde als möglicher Faktor für kognitive Defizite bei Patienten gewertet. Studien über die Korrelation des DAT bei Morbus Parkinson-Patienten und gesunden Probanden mit einer Auswahl neuropsychologischer Tests kamen zu folgenden Ergebnissen: Muller et al. (2000) beschrieben bei Morbus Parkinson-Patienten eine reduzierte DAT-Bindung, welche assoziiert war mit schlechter Testleistung bei Karten-Sortierungs-Tests, logischen Gedächtnisaufgaben und Finger-tapping-Aufgaben. In dieser Studie wurde der Nucleus caudatus und das Putamen untersucht. Duchesne et al. (2002) fanden bei Morbus Parkinson-Patienten eine niedrigere DAT-Bindung, welche assoziiert war mit längerer Verarbeitungszeit bei parallel ablaufender Aufgabenstellung im linken Striatum.

Bei Studien mit gesunden Probanden dokumentierten Mozley et al. 2001 in einer abgewandelten Form des VLMT, dem Pennsylvania verbal learning test, eine bessere Testleistung bei höherer Tracer-Bindung am DAT. Beim Stroop-Test war eine größere Reaktionszeit bei Frauen assoziiert mit einer niedrigeren DAT-Bindung. Im Fokus der Studie stand anatomisch der Nucleus caudatus und das Putamen. Frauen und jüngere Probanden hatten eine höhere Dopamin-Verfügbarkeit im Nucleus caudatus und schnitten bei Wort-Lern-Aufgaben (Pennsylvania verbal learning test) besser ab.

Erixon-Lindroth et al. (2005) fanden bei gesunden Probanden im Striatum eine niedrigere DAT-Bindung, welche assoziiert war mit schlechteren Testleistungen bei Word-Abruf-Aufgaben, visuospatialen Test, exekutive Funktionen und Subtests des WAIS-R (Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised). Diese Studien deuten darauf hin, dass eine erhöhte Dopamin-Verfügbarkeit mit besseren Testleistungen verbunden ist.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie, dass kein neuropsychologischer Testparameter, außer der Fehlerquote der geteilten Aufmerksamkeit bei Probanden, mit der striatalen DAT-Dichte korreliert. Hätten bestimmte Testparameter positiv bei Patienten korreliert, so könnten diese in künftigen Screening-Untersuchungen und Studien über die Rolle des DAT bei ADHD herangezogen werden. Es scheint jedoch so zu sein, dass es keine direkte Korrelation mit der Dopamintransporterdichte im Striatum und neuropsychologischen Testleistungen gibt. Zum einen könnte dies begründet sein in der Tatsache, dass die Gruppenunterschiede zwischen Patienten- und Probanden-DAT-Dichte nur einen

Trend zur höheren DAT-Dichte bei Patienten zeigt, so dass die Wahrscheinlichkeit einer positiven Korrelation mit einem neuropsychologischen Test geringer ausfällt. Unabhängig von der Korrelationsanalyse konnte jedoch beobachtet werden, dass Patienten in allen untersuchten Bereichen (außer der Fehlerquote der geteilten Aufmerksamkeit) schlechter abschnitten. In Anbetracht der erhöhten DAT-Dichte bei Patienten und dem im Alter geringeren Abfall des DAT muß diskutiert werden, ob hierbei nicht doch ein Zusammenhang zwischen der Dopaminverfügbarkeit im synaptischen Spalt und der Testleistung besteht. Die Vermutung liegt nahe, dass auch bei Patienten eine erhöhte Dopamindichte die Testleistung steigern würde. Möglicherweise kann hierbei der Dopamintransporter nicht als alleiniger kausaler Faktor für die Ätiologie der Erkrankung herangezogen werden. Experimentelle Studien des D2-Rezeptors haben einen Einfluss auf das Striatum, kognitive Prozesse und Aspekte des Arbeitsgedächtnisses, sowie der Planung beschrieben (Arnsten et al., 1995; Mehta et al., 1999 und 2003). Der Abbau von D2-Rezeptoren und in geringerem Maße von D1-Rezeptoren im Nucleus caudatus sowie Putamen bei asymptomatischen Chorea Huntington-Patienten ist mit schlechterer Leistung bei exekutiven Aufgaben, Planungsfähigkeit, Gedächtnis und Inhibitionsprozessen verbunden worden.

In Anbetracht der unterschiedlichen Studienergebnisse zur Rolle des Dopamin-Systems bei kognitiven Funktionen muss in Betracht gezogen werden, dass der DAT nicht allein repräsentativ für die Funktion des Dopamin-Systems ist. Die Funktion des komplexen Dopamin-Systems unterteilt sich in viele Komponenten, zu welchen ebenfalls die prä-, intra-, postsynaptische und post-Rezeptor Signal-Transduktion zählen. Eine Vielzahl von Studien gibt Hinweise auf eine zentrale Rolle des Dopaminsystems bei ADHD, aufgrund des therapeutischen Effektes von Ritalin bei ADHD-Patienten. Es bleibt bisher unklar welcher Faktor im Dopaminsystem verantwortlich ist für die Symptomatik der Patienten. Hier sollte die Bedeutung des Dopamins im Kontext des komplexen fronto-striatal-thalamischen-Netzwerkes berücksichtigt werden. In der vorliegenden Studie wurde hierbei das Hauptaugenmerk auf das Striatum gelegt. Aalto et al. stellten 2005 jedoch heraus, dass die extrastriatale Dopamin-Transmission notwendig ist für das Arbeitsgedächtnis und Aufmerksamkeitsprozesse. Der extrastriatale Dopaminstoffwechsel konnte in unserer Studie nicht gemessen werden und sollte in folgenden Studien untersucht werden.

4.4 Ausblicke

Wünschenswert wäre es in zukünftigen Studien größere Stichproben von ADHD-Subtypen zu rekrutieren. In unserer Studie konnten wir aufgrund der geringen Anzahl der Versuchspersonen unser Hauptaugenmerk nicht auf ADHD-Subtypen ausweiten. Empfehlenswert wäre, die unterschiedlichen Subtypen in größeren Gruppen erneut zunächst auf neuropsychologische Testunterschiede zu untersuchen und herauszufinden, ob diese in der striatalen DAT-Dichte variieren. Möglicherweise war unser Patientkollektiv zu gemischt, um einen statistisch signifikanten Unterschied in der DAT-Dichte im Striatum zwischen Patienten und Probanden zu dokumentieren.

Der Trend ging zu einer höheren DAT-Dichte bei ADHD-Patienten und geringerem Dichteabfall über das Alter hinweg. In der vorliegenden Studie wurden erkrankte Erwachsene einbezogen, welche noch im Erwachsenenalter eine ADHD-Symptomatik vorwiesen. Studien haben jedoch dokumentiert, dass die Persistenz der Symptome bzw. die Ausprägung im Alter abnimmt. Interessant für zukünftige Studien wäre hierbei, zu untersuchen, wie sich die DAT-Dichte im Alter bei ADHD-Patienten verhält, bei welchen Symptome nur im Kindheitsalter bzw. im Alter in deutlich geringerer Ausprägung vorkommen.

Wir würden ebenfalls empfehlen eine ähnlich strukturierte neuropsychologische Testbatterie aufzubauen, um die Vergleichbarkeit zwischen den Studienergebnissen zu verbessern. Dabei sollte auch der Parameter Fehlerquote bei der geteilten Aufmerksamkeit in der Testbatterie wiederholt werden. Bei diesem Punkt bleibt in der vorliegenden Studie unklar, ob es sich hierbei um ein statistisches Zufallsprodukt bei der positiven Korrelation mit dem Mittelwert der DAT-Dichte im Striatum handelt. Eine Reproduzierbarkeit könnte Aufschluss geben und weitere ergänzende Studien notwendig machen. Aufgrund der fehlenden Korrelation neuropsychologischer Testleistung in unserer Studie mit der DAT-Dichte im Striatum sollten ebenfalls neben dem DAT in zukünftigen Studien der prä-, intra- und postsynaptische Dopaminstoffwechsel mit neuropsychologischen Test bei ADHD-Patienten korreliert werden.

Als weiterer Ansatz bleibt zu erwähnen, dass in zukünftigen Studien das Alter der Patienten und Probanden, sowie das Geschlecht berücksichtigt werden sollte.

5 Zusammenfassung

ADHD ist eine der häufigsten kinder- und jugendpsychiatrischen Erkrankungen, die ca. 5-10% der Kinder und ca. 4% der Erwachsenen betrifft. Jungen erkranken häufiger als Mädchen an dieser Erkrankung. Die Diagnose erfolgt derzeit anamnestisch, da weder Labortests, noch psychologische Tests mit ausreichender Sensitivität und Spezifität verfügbar sind. Symptomatisch für diese Erkrankung sind Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Unaufmerksamkeit, Überaktivität und Impulsivität. Neuropsychologische Erklärungsmodelle von ADHD gehen von Störungen in exekutiven Bereichen, der Aufmerksamkeit und Reaktionsinhibitionsvorgängen aus, welche eingebunden sind in fronto-kortikale Netzwerke. Die Ätiologie ist bisher ungeklärt, legt jedoch ein komplexes Zusammenspiel von genetischen, neurobiologischen und umweltbedingten Risikofaktoren nahe. Die positiven Effekte von Katecholaminagonisten wie Methylphenidat (Ritalin®) auf Hyperaktivität und Unaufmerksamkeit bei ADHD-Patienten, führten zu der Annahme, dass Störungen in diesem Transmittersystem beteiligt sind. Ein besonderes Augenmerk wurde hierbei auf den Dopamintransporter gelegt, da er einen der wichtigsten Angriffsorte im Rahmen der Medikation darstellt.

Ziel der vorliegenden Studie war es, die striatale Dopamintransporterdichte, die Testleistungen einer zusammengestellten neuropsychologischen Testbatterie und deren Korrelation zu untersuchen. Hierfür wurden 19 zuvor niemals therapierte ADHD-Erwachsene (Alter 34 Jahre, ± 7) und 19 gesunde Probanden (Alter 31 Jahre, ± 8) einer *in vivo* Bildgebung des Dopamintransporters und einer neuropsychologischen Testreihe unterzogen. Die Testbatterie umfasste Bereiche des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit, exekutiver Funktionen und visuokonstruktiver Fähigkeiten. Die *in vivo* Bildgebung erfolgte mit [123 I]FP-CIT. Untersucht wurde das Bindungspotential der striatalen DAT. Als weiterer Punkt wurden die Gruppenunterschiede zwischen Patienten und Probanden in der neuropsychologischen Testreihe untersucht. Die Korrelationsanalyse umfasste die Abhängigkeit des Status (krank vs. nicht-krank), des Alters und des Geschlechts auf die Dichte des DAT.

Sie erfolgte sowohl für das Gesamtkollektiv, als auch für Patienten und Probanden getrennt. Im Gesamtkollektiv korrelierte lediglich ein Testparameter (Fehleranzahl der geteilten Aufmerksamkeit) der neuropsychologischen Testreihe mit der striatalen DAT-Dichte. In der separaten Korrelationsanalyse konnte diese Korrelation nur beim Probandenkollektiv nachgewiesen werden, Patienten zeigten keinerlei Korrelation.

In der neuropsychologischen Untersuchung zwischen Probanden und Patienten schnitten Patienten bei elf Testparametern deutlich schlechter ab, als Probanden. Dies entsprach vorwiegend Störungen in der Aufmerksamkeit, der Planung, exekutiver Funktionen und der kognitiven Flexibilität. Probanden erbrachten lediglich bei einem Testparameter schlechtere Leistungen und begingen mehr Fehler bei der geteilten Aufmerksamkeit als Patienten.

Bei der in vivo Bildgebung konnte nachgewiesen werden, dass Frauen höhere striatale DAT-Dichten hatten, als Männer. Ebenfalls zeigte sich eine lineare Abhängigkeit der DAT-Dichte vom Alter. Bei Patienten nahm die Dichte des DAT jedoch über das Alter hinweg weniger ab, als bei Probanden (0,3 vs. 0,4 pro Dekade).

Statistisch konnte kein Einfluss des Status (krank vs. nicht-krank) auf die Dichte des DAT nachgewiesen werden, es zeigte sich jedoch ein Trend zur höheren striatalen DAT-Dichte bei Patienten verglichen mit Probanden.

Aufgrund des Trends zur erhöhten DAT-Dichte bei Patienten vermuteten wir eine gesteigerte Expression des DAT als Form einer pathologischen Gegenregulation. Diese könnte eine Rolle für die Persistenz der Symptomatik ins Erwachsenenalter spielen. In Anbetracht der schlechteren neuropsychologischen Testleistung bleibt zu diskutieren, ob diese in Zusammenhang mit der bei Patienten verringerten Dopaminverfügbarkeit steht, auch wenn eine erhöhte DAT-Dichte nicht mit einer schlechteren Leistung korrelierte. Nach den Ergebnissen der Korrelationsanalyse scheint es jedoch wenig wahrscheinlich, dass ein einzelner neuropsychologischer Testparameter mit der DAT-Dichte im Striatum korreliert. Vermutlich ist der Dopamintransporter als alleiniger Parameter für kognitive Funktionen und neuropsychologische Defizite bei ADHD-Patienten nicht ausreichend. Hierfür sind weitere Studien nötig, die insbesondere die Komplexität des Dopaminsystems (Transporter, prae- und postsynaptische Signaltransmission) mit einbezieht und auf Gruppenunterschiede zwischen ADHD-Subtypen eingeht.

6 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	VLMT Lernliste und Interferenzliste, Handbuch, Psytest
Tabelle 2	Zahlenspanne vorwärts, WMS-R, Psytest
Tabelle 3	Zahlenspanne rückwärts, WMS-R, Psytest
Tabelle 4	Mittelwertvergleich der DAT-Dichten im Striatum bei Patienten und Probanden
Tabelle 5	DAT-Dichte Vergleich zwischen Frauen und Männern
Tabelle 6	Lineare Regression der DAT-Dichte und des Alters fürs Gesamtkollektiv
Tabelle 7	Lineare Regression der DAT-Dichte und des Alters fürs Patientenkollektiv
Tabelle 8	Lineare Regression der DAT-Dichte und des Alters fürs Probandenkollektiv
Tabelle 9	Einfluss des Status auf die Dichte des DAT (Patient vs. Proband)
Tabelle 10	ANCOVA-Analyse der Kovariaten Alter und Geschlecht
Tabelle 11	Testergebnisse der neuropsychologischen Gedächtnistests
Tabelle 12	Testergebnisse der neuropsychologischen Aufmerksamkeitstests
Tabelle 13	Testergebnisse der neuropsychologischen Tests für exekutive Funktionen
Tabelle 14	Testergebnisse der neuropsychologischen Tests für visuokonstruktiven Fähigkeiten
Tabelle 15	Korrelationsanalyse DAT-Dichte und neuropsychologische Testparameter für das Gesamtkollektiv
Tabelle 16	Korrelationsanalyse DAT-Dichte und neuropsychologische Testparameter für das Patientenkollektiv
Tabelle 17	Korrelationsanalyse DAT-Dichte und neuropsychologische Testparameter für das Probandenkollektiv

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1 Katecholamin-Biosynthese
- Abbildung 2 Schematische Darstellung der synaptischen Übertragung von Dopamin
- Abbildung 3 Molekulare Darstellung des Dopamintransporters
- Abbildung 4 Rey-Osterrieth Figur, Abbildung aus dem Manual, Psytest
- Abbildung 5 Versuchsanleitung Alertness-Test aus der Testbatterie zur
Aufmerksamkeitsprüfung (TAP), Zimmermann & Fimm, 1993
- Abbildung 6 Versuchsanleitung Geteilte Aufmerksamkeit aus der Testbatterie zur
Aufmerksamkeitsprüfung (TAP), Zimmermann & Fimm, 1993
- Abbildung 7 Versuchsanleitung GO/NOGO aus der Testbatterie zur
Aufmerksamkeitsprüfung (TAP), Zimmermann & Fimm, 1993
- Abbildung 8 Versuchsaufbau des Mosaik-Tests aus dem HAWIE-R, Wechsler,
1991
- Abbildung 9 Graphik der linearen Regression der DAT-Dichte und des Alters für
Probanden und Patienten

7 Literatur und Anhang

Aalto S, Bruck A, Laine M, Nagren K, Rinne JO (2005): Frontal and temporal dopamine release during working memory and attention tasks in healthy humans: A positron emission tomography study using the high affinity dopamine D2 receptor ligand [11C]FLB457. *J Neurosci* 25: 2471– 2477.

Achenbach TM, Edelbrock C (1983): „Manual for the Child Behavior Checklist and Revised Child Behavior Profile“. University of Vermont, Department of Psychiatry, Burlington.

Alexander GE, DeLong MR, Strick PL (1986): Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 9: 357–381.

Aman CJ, Roberts RJ Jr, Pennington BF (1998): A neuropsychological examination of the underlying deficit in attention deficit hyperactivity disorder: Frontal lobe versus right parietal lobe theories. *Dev Psychol* 34: 956– 969.

American Psychiatric Association (1994): “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4 th ed.)“. Washington.

Armstrong C, Hayes K, Martin R (2001): Neurocognitive Problems in Attention Deficit Disorder: Alternative Concepts and Evidence for Impairment in Inhibition of Selective Attention. *Ann NY Acad Sci* 931: 196-215.

Arnsten AF, Cai JX, Steere JC, Goldman-Rakic PS (1995): Dopamine D2 receptor mechanisms contribute to age-related cognitive decline: The effects of quinpirole on memory and motor performance in monkeys. *J Neurosci* 15 : 3429–3439.

Aron AR, Fletcher PC, Bullmore ET, Sahakian BJ, Robbins TW (2003): Stop signal inhibition disrupted by damage to the right inferior frontal gyrus in humans. *Nat Neurosci* 6: 115–116.

Autti-Ramo I (2000): Twelve-year follow-up of children exposed to alcohol in utero. *Dev Med Child Neurology* 42: 406–11.

Barkley RA (1998): „Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. A Handbook for Diagnosis and Treatment“. New York, London.

Barkley RA(1997): Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. *PsycholBull* 121: 65–94.

Barkley RA, Murphy KR, Dupaul GI, Bush T (2002): “Driving in young adults with attention deficit hyperactivity disorder: knowledge, performance, adverse outcomes, and the role of executive functioning. *Journal of the International Neuropsychological Society*, Vol. 8.:655-672.

Batstra L, Hadders-Algra M, Neeleman J (2003): Effect of antenatal exposure to maternal smoking on behavioural problems and academic achievement in childhood: prospective evidence from a Dutch birth cohort. *Early Hum Dev* 75: 21–33.

Baumgaertel A, Wolraich ML, Dietrich M (1995): Comparison of diagnostic criteria for attention deficit disorders in a German elementary school sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 34(5): 629-38.

Bedard AC, Martinussen R, Ickowicz A, Tannock R (2004): Methylphenidate improves visual-spatial memory in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 43(3): 260-8.

Biederman J, Faraone S, Milberger S, Curtis S, Chen L, Marrs A (1996a): Predictors of persistence and remission of ADHD into adolescence: results from a four-year prospective follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35: 343–351.

Biederman J, Faraone SV (2002): Current concepts on the neurobiology of ADHD. *J Atten Disord* 6: 7–16.

Biederman J, Faraone SV, Mick E, Spencer T, Wilens T, Kiely K (1995a): High risk for attention deficit hyperactivity disorder among children of parents with childhood onset of the disorder: a pilot study. *Am J Psychiatry* 152: 431–435.

Biederman J, Faraone SV (2005): Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 366: 237–248.

Boksa P, El-Khodori BF (2003): Birth insult interacts with stress at adulthood to alter dopaminergic function in animal models: possible implications for schizophrenia and other disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 27: 91–101.

Boonstra AM, Oosterlaan J, Sergeant JA, Buitelaar JK (2005): Executive functioning in adult ADHD: a meta-analytic review. *Psychol Med*. 35(8): 1097–108.

Botting N, Powls A, Cooke RW, Marlow N (1997): Attention deficit hyperactivity disorders and other psychiatric outcomes in very low birth weight children at 12 years. *J Child Psychol Psychiatry* 38: 931–41.

Boy C, Klimke A, Holschbach M, Herzog H, Muhlensiepen H, Rota Kops E, Sonnenberg F, Gaebel W, Stocklin G, Markstein R, Muller-Gartner HW (1998): Imaging dopamine D4 receptors in the living primate brain: a positron emission tomography study using the novel D1/D4 antagonist [11C]SDZ GLC 756. *Synapse*. 30(4): 341–50.

Boyd TA, Ernhart CB, Greene TH, Sokol RJ, Martier S (1991): Prenatal alcohol exposure and sustained attention in the preschool years. *Neurotoxicol Teratol* 13: 49–55.

Braver TS, Cohen JD, Nystrom LE, Jonides J, Smith EE, Noll DC (1997): A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage* 5(1): 49–62.

Brophy K, Hawi Z, Kirley A, Fitzgerald M, Gill M (2002): Synaptosomal-associated protein 25 (SNAP-25) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): evidence of linkage and association in the Irish population. *Mol Psychiatry* 7(8): 913–7.

Brown RT, Coles CD, Smith IE (1991): Effects of prenatal alcohol exposure at school age. II. Attention and behavior. *Neurotoxicol Teratol* 13: 369–76.

Brown RT, Freeman WS, Perrin JM, Stein MT, Amler RW, Feldman HM, Pierce K, Wolraich ML (2001): Prevalence and assessment of attention-deficit/hyperactivity disorder in primary care settings. *Pediatrics* 107(3):E43.

Brown TE (1996): Brown attention deficit disorder scales. The Psychological Corporation, San Antonio, TX.

Brunswick DJ, Amsterdam JD, Mozley PD, Newberg A (2003): Greater availability of brain dopamine transporters in major depression shown by [99m c]TRODAT-1 SPECT imaging. *Am J Psychiatry* 160: 1836–1841.

Cahn, D. A. & Marcotte, A. C. (1995): Rates of forgetting in attention deficit hyperactivity disorder. *Child Neuropsychol* 1: 158–163.

Canfield DR, Spealman RD, Kaufman MJ, Madras BK (1990): Autoradiographic localization of cocaine receptors by [³H]CFT in monkey brain. *Synapse* 5: 189–195.

Cantwell DP (1975): Genetics of hyperactivity. *J Child Psychol Psychiatry* 16: 261–264.

- Cantwell DP (1996): Attention deficit disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35(8): 978-87.
- Carter CS, Krener P, Chaderjian M, Northcutt C, Wolfe V (1995): Abnormal processing of irrelevant information in attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res* 31;56(1): 59-70.
- Casey BJ, Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Schubert AB, Vauss YC, Vaituzis AC, Dickstein DP, Sarfatti SE, Rapoport JL (1997): Implication of right frontostriatal circuitry in response inhibition and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36: 374-83.
- Casey BJ, Tottenham N, Fossella J (2002): Clinical, imaging, lesion, and genetic approaches toward a model of cognitive control. *Dev Psychobiol* 40: 237-254.
- Castellanos FX, Tannock R (2002): Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: The search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci* 3: 617-628.
- Cheon KA, Ryu YH, Kim YK, Namkoong K, Kim CH, Lee JD (2003): Dopamine transporter density in the basal ganglia assessed with [123I]IPT SPET in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Euro J Nucl Med Mol Imaging* 30: 306-311.
- Cohen JD, Barch DM, Carter C, Servan-Schreiber D (1999): Context-processing deficits in schizophrenia: converging evidence from three theoretically motivated cognitive tasks. *J Abnorm Psychol* 108(1): 120-33.
- Cohen JD, Dunbar K, McClelland JL (1990): On the control of automatic processes: a parallel distributed processing account of the Stroop effect. *Psychol Rev* 97(3): 332-61.
- Conners CK (1973): „Rating Scales for Use in Drug Studies with Children“. *Psychopharmacology Bulletin*, Vol.9.:24-84.
- Conners CK, Erhardt D, Epstein JN (1999): Self-ratings of ADHD symptoms in adults: I. Factor structure and normative data. *J. Attention Disord* 3: 141-151.
- Conners CK, Erhardt D, Sparrow EP (1999): *Conners' Adult ADHD Rating Scales (CAARS) Technical Manual*, Toronto: Multi-Health Systems Inc.
- Coolidge FL, Thede LL, Young SE (2000): Heritability and the comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with behavioral disorders and executive function deficits: a preliminary investigation. *Dev Neuropsychol* 17: 273-287.
- Corbett B, Stanczak DE (1999): Neuropsychological performance of adults evidencing Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Arch Clin Neuropsychol* 14(4): 373-87.
- Corkum PV, Siegel LS (1993): Is the Continuous Performance Task a valuable research tool for use with children with Attention-Deficit-Hyperactivity Disorder? *J Child Psychol Psychiatry* 34: 1217-39.
- Crapp SJ, Rice ME (2004): Dancing past the DAT at a DA synapse. *Trends Neurosci* 27: 270-277.
- Cropley VL, Fujita M, Innis RB, Nathan PJ (2006): Molecular imaging of the dopaminergic system and its association with human cognitive function. *Biol. Psychiatry* 59: 898-907.
- Cruz-Muros I, Afonso-Oramas D, Abreu P, Pérez-Delgado MM, Rodríguez M, González-Hernández T (2007): Aging effects on the dopamine transporter expression and compensatory mechanisms. *Neurobiol Aging*, Oct 30.
- Daniels GM, Amara SG (1999): Regulated trafficking of the human dopamine transporter. Clathrin-mediated internalization and lysosomal degradation in response to phorbol esters. *J Biol Chem* 274: 35794-35801.

Daws LC, Callaghan PD, Moron JA, Kahlig KM, Shippenberg TS, Javitch JA, Galli A (2002): Cocaine increases dopamine uptake and cell surface expression of dopamine transporters. *Biochem Biophys Res Commun* 290: 1545-1550.

De La Garza R II, Madras BK (2000): [(3)H]PNU-101958, a D(4) dopamine receptor probe, accumulates in prefrontal cortex and hippocampus of non-human primate brain. *Synapse* 37: 232-244.

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie: Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. 2. überarbeitete Auflage 2003, Deutscher Ärzte Verlag.

Dilling H, Mombour W, Schmidt MH & Schulte-Markwort E (2004): Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F). Diagnostische Leitlinien für Forschung und Praxis. 3.korrigierte Auflage. Bern: Hans Huber.

Dougherty DD, Bonab AA, Spencer TJ, Rauch SL, Madras BK, Fischman AJ (1999): Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 354: 2132-2133.

Doyle AE, Faraone SV, Seidman LJ (2005): Are endophenotypes based on measures of executive functions useful for molecular genetic studies of ADHD? *J Child Psychol Psychiatry*. 46 (7): 774-803.

Dresel S, Krause J, Krause KH, LaFougere C, Brinkbaumer K, Kung HF (2000): Attention deficit hyperactivity disorder: Binding of [99mTc]TRODAT-1 to the dopamine transporter before and after methylphenidate treatment. *Eur J Nucl Med* 27: 1518-1524.

Duchesne N, Soucy JP, Masson H, Chouinard S, Bedard MA (2002): Cognitive deficits and striatal dopaminergic denervation in Parkinson's disease: A single photon emission computed tomography study using 123 iodine beta-CIT in patients on and off levodopa. *Clin Neuropharmacol* 25: 216– 224.

Durston S (2003): A review of the biological bases of ADHD: what have we learned from imaging studies? *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 9: 184–195.

Edelbrock C, Rende RD, Plomin R, Thompson LA (1992): A twin study of behavior problems in early adolescence. In: Wilson J, Erwin G, DeFries DF, eds. *Behavior Genetics Association, 22nd Annual Meeting*, July 2-5, Clarion Harvest House Hotel, Boulder, Colorado.

Elia J, Ambrosini PJ, Rapoport JL (1999): Treatment of attention-deficit-hyperactivity disorder. *N Engl J Med*. 340(10): 780-8.

Epstein J, Conners C, Sitarenios G, Erhardt D (1998): Continuous Performance Test Results of Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *The Clinical Neuropsychologist* 12: 155-168.

Erixon-Lindroth N, Farde L, Wahlin TB, Sovago J, Halldin C, Backman L (2005): The role of the striatal dopamine transporter in cognitive aging. *Psychiatry Res* 138: 1–12.

Faraone SV, Biederman J (2004): Neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder. In: Charney DS, Nestler EJ, eds. *Neurobiology of mental illness*. 2nd edn. New York, NY: Oxford University Press.

Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P (2005): Molecular Genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry* 57: 1313-1323.

Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C, Biederman J (2003): The worldwide prevalence of ADHD: Is it an American condition? *World Psychiatry* 2: 104–113.

Faraone SV (2004): Genetics of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 27(2): 303-21.

Fischman AJ, Bonab AA, Babich JW, Livni E, Alpert NM, Meltzer PC, Madras BK (2001): [11C, 127I]Altoprane: A highly selective ligand for PET imaging of dopamine transporter sites. *Synapse* 39: 332-342.

- Fleckenstein AE, Haughey HM, Metzger RR, Kokoshka JM, Riddle EL, Hanson JE (1999): Differential effects of psychostimulants and related agents on dopaminergic and serotonergic transporter function. *Eur J Pharmacol* 382: 45-49.
- Frith CD, Friston KJ, Liddle PF, Frackowiak RS (1991): A PET study of word finding. *Neuropsychologia* 29(12): 1137-48.
- Fuggetta GP (2006): Impairment of executive functions in boys with attention deficit/hyperactivity disorder. *Child Neuropsychol* 12(1): 1-21.
- Fung YK, Lau YS (1989): Effects of prenatal nicotine exposure on rat striatal dopaminergic and nicotinic systems. *Pharmacol Biochem Behav* 33:1-6.
- Fuster JM (1989): The prefrontal cortex. New York: Raven Press.
- Gaillard WD, Hertz-Pannier L, Mott SH, Barnett AS, LeBihan D, Theodore WH (2000): Functional anatomy of cognitive development: fMRI of verbal fluency in children and adults. *Neurology*. 54(1): 180-5.
- Gallagher R, Blader J (2001): The Diagnosis and Neuropsychological Assessment of Adult Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: Scientific Study and Practical Guidelines. *Ann NY Acad Sci* 931: 148-171.
- Gansler DA, Fucetola R, Kregel M, Stetson S, Zimering R, Makary C (1998): Are there cognitive subtypes in adult attention deficit/hyperactivity disorder? *J Nerv Ment Dis*. 186(12): 776-81.
- Gillis JJ, Gilger JW, Pennington BF, DeFries JC (1992): Attention deficit disorder in reading-disabled twins: Evidence for a genetic etiology. *J Abnorm Child Psychol* 20: 303-315.
- Giros B, Jaber M, Jones SR, Wightman RM and Caron MG (1996): Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature* 379: 606-612.
- Gjone H, Stevenson J, Sundet J (1996): Genetic influence on parent-reported attention-related problems in a norwegian general population twin sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35: 588-598.
- Gleixner C, Müller M (1998): *Neurologie und Psychiatrie für Studium und Praxis*, 1.Auflage. Breisach/Rh.Med. Verlags-und Informationsdienste.
- Goldman LS, Genel M, Bezman RJ, Slanetz PJ (1998): Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. Council on Scientific Affairs, American Medical Association. *JAMA* 279: 1100-1107.
- Goodman R, Stevenson J (1989): A twin study of hyperactivity: An examination of hyperactivity scores and categories derived from Rutter teacher and parent questionnaires. *J Child Psychol Psychiatry* 30: 671- 689.
- Grodzinsky GM, Barkley RA (1999): Predictive power of frontal lobe tests in the diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Neuropsychol* 113: 12-21.
- Hack M, Youngstrom EA, Cartar L (2004): Behavioral outcomes and evidence of psychopathology among very low birth weight infants at age 20 years. *Pediatrics* 114: 932-40.
- Halperin JM, Wolf LE, Pascualvaca DM, Newcorn JH, Healey JM, O'Brien JD, Morganstein A, Young JG (1988): Differential assessment of attention and impulsivity in children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 27(3): 326-9.
- Hanisch C, Konrad K, Günther T, Herpertz- Dahlmann B (2004): Age-dependent neuropsychological deficits and effects of Methylphenidate in children with attention-deficit/ hyperactivity disorder: a comparison of pre- and grade-school children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 43: 191-8.

- Hoffmann, H: Der Struwwelpeter. Drollige Geschichten und lustige Bilder. Schreiber, Esslingen, 1992
- Hersch SM, Yi H, Heilman CJ, Edwards RH, Levey AI (1997): Subcellular localization and molecular topology of the dopamine transporter in the striatum. *J Comp Neurol* 388: 211-227.
- Hess EJ, Rogan PK, Domoto M, Tinker DE, Ladda RL, Ramer JC (1995): Absence of linkage of apparently single gene mediated ADHD with the human syntenic region of the mouse mutant Coloboma. *Am J Med Genet.* 60(6): 573-9.
- Holdnack J, Moberg P, Arnold S, Gur R (1995): Speed of processing and verbal learning deficits in adults diagnosed with attention deficit disorder. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioural Neurology*, 8: 282-292.
- Huang-Pollock CL, Nigg JT (2003): Searching for the attention deficit in attention deficit hyperactivity disorder: The case of visuospatial orienting. *Clin Psychol Rev* 23: 801-830.
- Huang-Pollock CL, Nigg JT, Henderson JM, Carr TH (2000): Covert attention in children with ADHD. Annual Meeting of the American Psychological Society, Miami, FL.
- Hudziak JJ, Rudiger LP, Neale MC, Heath AC, Todd RD (2000): A twin study of inattentive, aggressive, and anxious/depressed behaviors. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39: 469-476.
- Hurley MJ, Jenner P (2006): What has been learnt from study of dopamine receptors in Parkinson's disease? *Pharmacol Ther.* 111(3):715-28.
- Indredavik MS, Vik T, Heyerdahl S, Kulseng S, Fayers P, BrubakkAM (2004): Psychiatric symptoms and disorders in adolescents with low birth weight. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 89: F445-50.
- Jaber M, Robinson SW, Missale C and Caron MG (1996): Dopamine receptors and brain function. *Neuropharmacology* 35 (11): 1503-1519.
- Jucaite A, Fernell E, Halldin C, Forssberg H, Farde L (2005): Reduced midbrain dopamine transporter binding in male adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: Association between striatal dopamine markers and motor hyperactivity. *Biol Psychiatry* 57: 229-238.
- Kaplan BJ, Dewey D, Crawford SG, Fisher GC (1998): Deficits in longterm memory are not characteristic of ADHD. *J Clin Exp Neuropsychol* 20: 518-528.
- Kempton S, Vance A, Maruff P, Luk E, Costin J, Pantelis C (1999): Executive function and attention deficit hyperactivity disorder: Stimulant medication and better executive function performance in children. *Psychol Med* 29: 527-538.
- Konrad K, Gunther T, Hanisch C, Herpertz-Dahlmann B (2004): Differential effects of methylphenidate on attentional functions in children with attention deficit /hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 43: 191-8.
- Koop GF (1992): Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends in Pharmacological Sciences* 13: 177-184.
- Koschack J, Kunert HJ, Derichs G, Weniger G, Irle E (2003): Impaired and enhanced attentional function in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Psychol Med* 33: 481-489.
- Krause K, Dresel SH, Krause J, Kung HF, Tatsch K (2000): Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography. *Neurosci Lett* 285: 107-110.
- Krause KH, Dresel KH, Krause J, Kung HF, Tatsch K, Ackenheil M (2002): Stimulant-like action of nicotine on striatal dopamine transporter in the brain of adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 5: 111-113.

- Kuntsi J, Stevenson J (2001): Psychological mechanisms in hyperactivity: The role of genetic factors. *J Child Psychol Psychiatry* 42(2): 211-219.
- Kustanovich V, Merriman B, McGough J, McCracken JT, Smalley SL, Nelson SF (2003): Biased paternal transmission of SNAP-25 risk alleles in attention-deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 8(3): 309-15.
- Lambert NM, Hartsough CS (1998): Prospective study of tobacco smoking and substance dependencies among samples of ADHD and non-ADHD participants. *Journal of Learning Disabilities* 31: 533–544.
- Larisch R, Sitte W, Antke C, Nikolaus S, Franz M, Tress W, Muller HW (2006): Striatal dopamine transporter density in drug naive patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nucl Med Commun.* 27(3): 267-70.
- Laruelle M, (2000): Imaging synaptic neurotransmission with in vivo binding competition techniques: a critical review. *J.Cereb.Blood Flow Metab.* 20: 423-451.
- Lauth GW, Linderkamp F (1995): „Diagnostik und Therapie bei Aufmerksamkeitsstörungen“ in „Hyperkinetische Störungen im Kindes- und Jugendalter“. Hrsg. H.-Ch. Steinhausen. Stuttgart, Berlin, Köln (S.136-163).
- Lavalaye J, Booij J, Reneman L, Habraken J, van Royen E (2000): Effect of age and gender on dopamine transporter imaging with [123I]FP-CIP SPET in healthy volunteers. *Eur J Nucl Med* 27: 867-869.
- Lawrence V, Houghton S, Douglas G, Durkin K, Whiting K, Tannock R (2004): Executive function and ADHD: a comparison of children's performance during neuropsychological testing and real-world activities. *J Atten Disord.* 7(3): 137-49.
- Levy F, Hay D, McStephen M, Wood C, Waldman I (1997): Attention-deficit hyperactivity disorder: A category or a continuum? Genetic analysis of a large-scale twin study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36: 737–744.
- Lewis SJ, Dove A, Robbins TW, Barker RA, Owen AM (2003): Cognitive impairments in early Parkinson's disease are accompanied by reductions in activity in frontostriatal neural circuitry. *J Neurosci* 23: 6351–6356.
- Li LB, Chen N, Ramamoorthy S, Chi L, Cui XN, Wang LC, Reith ME (2004): The role of N-glycosylation in function and surface trafficking of the human dopamine transporter. *J Biol Chem* 279: 21012-21020.
- Little KY, Elmer LW, Zhong H, Scheys JO, Zhang L (2002): Cocaine induction of dopamine transporter trafficking to the plasma membrane. *Mol Pharmacol* 61: 436-445.
- Loder MK, Melikian HD (2003): The dopamine transporter constitutively internalizes and recycles in a protein kinase C-regulated manner in stably transfected PC12 cell lines. *J Biol Chem* 278: 22168-22174.
- Lonart G, Johnson KM (1994): Inhibitory effects of nitric oxide on the uptake of [3H]dopamine and [3H]glutamate by striatal synaptosomes. *J Neurochem* 63: 2108-2117.
- Lou HC (1996): Etiology and pathogenesis of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Significance of prematurity and perinatal hypoxic haemodynamic encephalopathy. *Acta Paediatr* 85: 1266–1271.
- Lovejoy DW, Ball JD, Keats M, Stutts ML, Spain EH, Janda L, Janusz J (1999): „Neuropsychological Performance of Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): Diagnostic Classification Estimates for Measures of Frontal Lobe/ Executive Functioning“ in „Journal of the International Neuropsychological Society“, Vol.5: 222-233.

Lozza C, Baron JC, Eidelberg D, Mentis MJ, Carbon M, Marie RM (2004): Executive processes in Parkinson's disease: FDG-PET and network analysis. *Hum. Brain Mapp.* 22: 236–245.

Luria AR (1973): „The Working Brain“. New York.

Madras BK, Spealman RD, Fahey MA, Neumeyer JL, Saha JK, Milius RA (1989): Cocaine receptors labeled by [³H]2β-carbomethoxy-3β-(4-fluorophenyl)tropane. *Mol Pharmacol* 36: 518–524.

Maher BS, Marazita ML, Ferrell RE, Vanyukov MM (2002): Dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *Psychiatr Genet* 12(4): 207–15.

Malison RT, McDougle CJ, van Dyck CH, Scahill L, Baldwin RM, Seibyl JP (1995): [123I]beta-CIT SPECT imaging of striatal dopamine transporter binding in Tourette's disorder. *Am J Psychiatry* 152: 1359–1361.

Marie RM, Barre L, Dupuy B, Viader F, Defer G, Baron JC (1999): Relationships between striatal dopamine denervation and frontal executive tests in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 260: 77–80.

Markussen-Linnet K, Dalgaard S, Obel C (2003): Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence. *Am J Psychiatry* 160: 1028–40.

Martin N, Scourfield J, McGuffin P (2002): Observer effects and heritability of childhood attention-deficit hyperactivity disorder symptoms. *Br J Psychiatry* 180: 260–265.

Martinussen R, Hayden J, Hogg-Johnson S, Tannock R.A (2005): meta-analysis of working memory impairments in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 44(4): 377–84.

Matheny AP, Jr., Brown AM (1971): Activity, motor coordination and attention: individual differences in twins. *Percept Mot Skills* 32: 151–158.

Mattay VS, Callicott JH, Bertolino A, Heaton I, Frank JA, Coppola R, Berman KF, Goldberg TE, Weinberger DR (2000): Effects of dextroamphetamine on cognitive performance and cortical activation. *Neuroimage.* 12(3): 268–75.

Mayfield RD, Maiya R, Keller D, Zahniser NR (2001): Ethanol potentiates the function of the human dopamine transporter expressed in *Xenopus* oocytes. *J Neurochem* 79: 1070–1079.

Mealer C, Morgan S, Luscomb R (1996): Cognitive functioning of ADHD and non-ADHD boys on the WISC-III and WRAML: An analysis within a memory model. *Journal of Attention Disorders* 1: 133–147.

Mehta MA, Gumaste D, Montgomery AJ, McTavish SF, Grasby PM (2005): The effects of acute tyrosine and phenylalanine depletion on spatial working memory and planning in healthy volunteers are predicted by changes in striatal dopamine levels. *Psychopharmacology* 180: 654–663.

Mehta MA, McGowan SW, Lawrence AD, Aitken MR, Montgomery AJ, Grasby PM (2003): Systemic sulpiride modulates striatal blood flow: Relationships to spatial working memory and planning. *Neuroimage* 20: 1982–1994.

Mehta MA, Sahakian BJ, McKenna PJ, Robbins TW (1999): Systemic sulpiride in young adult volunteers simulates the profile of cognitive deficits in Parkinson's disease. *Psychopharmacology* 146: 162–174.

Mick E, Biederman J, Prince J, Fischer MJ, Faraone SV (2002): Impact of low birth weight on attention-deficit hyperactivity disorder. *J Dev Behav Pediatr* 23: 16–22.

Millstein R, Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ (1997): Presenting ADHD symptoms and subtypes in clinically referred adults with ADHD. *J Atten Disord* 2: 159–166.

- Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A (2000): The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: A latent variable analysis. *Cognit Psychol* 41: 49–100.
- Monchi O, Ko JH, Strafella AP (2006): Striatal dopamine release during performance of executive functions: A [¹¹C]raclopride PET study. *NeuroImage* 33: 907-912.
- Morrison JR, Stewart MA (1973): The psychiatric status of the legal families of adopted hyperactive children. *Arch Gen Psychiatry* 28: 888-891.
- Mozley LH, Gur RC, Mozley PD, Gur RE (2001): Striatal dopamine transporters and cognitive functioning in healthy men and women. *Am J Psychiatry* 158: 1492-1499.
- MTA Cooperative Group (1999): A 14- Month Randomized Clinical Trial of Treatment Strategies for Attention- Deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 56: 1073–1086.
- Muller U, Wachter T, Barthel H, Reuter M, von Cramon DY (2000): Striatal [¹²³I]beta-CIT SPECT and prefrontal cognitive functions in Parkinson’s disease. *J Neural Transm* 107:303–319.
- Muller-Vahl KR, Berding G, Brucke T, Kolb H, Meyer GJ, Hundeshagen H (2000): Dopamine transporter binding in Gilles de la Tourette syndrome. *J Neurol* 247: 514-520.
- Nadder TS, Silberg JL, Eaves LJ, Maes HH, Meyer JM (1998): Genetic effects on ADHD symptomatology in 7- to 13-year-old twins: results from a telephone survey. *Behav Genet* 28: 83–99.
- Nichols PL, Chen TC (1981): *Minimal brain dysfunction: a prospective study*. Hillsdale, NJ, USA: Lawrence Erlbaum Associates.
- Nigg JT, Blaskey L, Huang-Pollock C, Rapaport MD (2002): Neuropsychological executive functions and ADHD DSM-IV subtypes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41: 59–66.
- Nigg JT, Goldsmith HH, Sachek J (2004): Temperament and attention deficit hyperactivity disorder: The development of a multiple pathway model. *J Clin Child Adolesc Psychol* 33: 42–53.
- Nigg JT, Huang-Pollock CL (2003): An early onset model of the role of executive functions and intelligence in conduct disorder/delinquency. In: Lahey BB, Moffitt T, Caspi A, editor. *The Causes of Conduct Disorder and Serious Juvenile Delinquency*. New York: Guilford, 227–253.
- Nigg JT, Swanson JM, Hinshaw SP (1997): Covert visual spatial attention in boys with attention deficit hyperactivity disorder: Lateral effects, methylphenidate response and results for parents. *Neuropsychologia* 35: 165– 176.
- Nirenberg MJ, Vaughan RA, Uhl GR, Kuhar MJ, Pickel VM (1996): The dopamine transporter is localized to dendritic and axonal plasma membranes of nigrostriatal dopaminergic neurons. *J Neurosci* 16: 436-447.
- Offord DR, Boyle MH, Jones BR (1987): Psychiatric disorder and poor school performance among welfare children in Ontario. *Can J Psychiatry*. 32(7): 518-25.
- Offord DR, Boyle MH, Racine YA (1992): Outcome, prognosis and risk in a longitudinal follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 31: 916–23.
- O’Neill ME, Douglas VI (1996): Rehearsal strategies and recall performance in boys with and without attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Pediatric Psychology* 21: 73-88.
- Oosterlaan J, Scheres A, Sergeant JA (2005): Which executive functioning deficits are associated with AD/HD, ODD/CD and comorbid AD/HD+ODD/CD? *J Abnorm Child Psychol*. 33(1): 69-85.
- Oosterlaan J, Sergeant JA (1998): Response inhibition and response re-engagement in attention-deficit/hyperactivity disorder, disruptive, anxious and normal children. *Behav Brain Res*. 94(1): 33-43.

- Osterrieth PA (1944): Le test de copie d'une figure complexe: contribution a L'étude de la perception et de la mémoire. Arch Psychol 30: 286-356.
- Palfrey JS, Levine MD, Walker DK, Sullivan M (1985): The emergence of attention deficits in early childhood: a prospective study. J Dev Behav Pediatr 6: 339-48.
- Pennington BF, Ozonoff S (1996): Executive functions and developmental psychopathology. J Child Psychol Psychiatry 37: 51-87.
- Perchet C, Revol O, Fournieret P, Mauguier F, Garcia-Larrea L (2001): Attention shifts and anticipatory mechanisms in hyperactive children: An ERP study using the Posner paradigm. Biol Psychiatry 50: 44-57.
- Perugini EM, Harvey EA, Lovejoy DW, Sandstrom K, Webb AH (2000): The predictive power of combined neuropsychological measures for attention-deficit/hyperactivity disorder in children. Child Neuropsychology 6: 101-114.
- Peterson BS, Skudlarski P, Gatenby JC, Zhang H, Anderson AW, Gore JC (1999): An fMRI study of Stroop word-color interference: evidence for cingulate subregions subserving multiple distributed attentional systems. Biol Psychiatry 45(10): 1237-58.
- Posner MI, Petersen SE (1990): „The Attention System of the Human Brain“ in „Annual Review of Neuroscience“ Vol.13.: 25-42.
- Posner MI, Raichle MA (1994): „Images of Mind“. New York, 1994.
- Remschmidt H, Walter R (1990): „Psychische Auffälligkeiten bei Schulkindern“. Göttingen.
- Rey A (1959): Manuel du test de copie d'une figure complexe de A.Rey. Paris: Les Editions du Centre de Psychologie Appliquée
- Richardson GA, Day NL (1994): Detrimental effects of prenatal cocaine exposure: illusion or reality? J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 33: 28-34.
- Rietveld MJ, Hudziak JJ, Bartels M, van Beijsterveldt CE, Boomsma DI (2003): Heritability of attention problems in children: cross-sectional results from a study of twins, age 3-12 years. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 117: 102-113.
- Rivest R, Falardeau P, Paolo TD. (1995): Brain dopamine transporter: gender differences and effect of chronic haloperidol. Brain Res 692: 269-272.
- Russel VA (2000): The nucleus accumbens motor limbic interface of the spontaneously hypertensive rat as studied in vitro by the superfusion slice technique. Neurosci Biobehav Rev 24: 133-136.
- Rutter M, Tizard J, Yule W, Graham P, Whitmore K (1976): Research report: Isle of Wight studies 1964-1974. Psychological Medicine 6: 313-332.
- Rypma B, D'Esposito M (1999): The roles of prefrontal brain regions in components of working memory: effects of memory load and individual differences. Proc Natl Acad Sci USA. 96(11): 6558-63.
- Sagvolden T (2000): Behavioral validation of the spontaneously hypertensive rat (SHR) as an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD). Neurosci Biobehav Rev 24: 31-39.
- Saigal S, Pinelli J, Hoult L, Kim MM, Boyle M (2003): Psychopathology and social competencies of adolescents who were extremely low birth weight. Pediatrics 111: 969-75.
- Saß H, Wittchen HU, Zaudig M (1996): Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen. DSM IV (dt. Bearbeitung). Göttingen: Hogrefe.

Saunders C, Ferrer JV, Shi L, Chen J, Merrill G, Lamb ME (2000): Amphetamine-induced loss of human dopamine transporter activity: An internalization-dependent and cocaine-sensitive mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 6850-6855.

Savitz JB, Jansen P (2003): The stroop-color word interference test as an indicator of ADHD in poor readers. *J Genet Psychol* 164(3): 319-33.

Schiebler TH, Schmidt W, Zilles K (1995): Anatomie, 6.Auflage. Springer-Verlag.

Schmitz S, Fulker DW, Mrazek DA (1995): Problem behavior in early and middle childhood: an initial behavior genetic analysis. *J Child Psychol Psychiatry* 36: 1443-1458.

Schneider JS, Sun ZQ, Roeltgen DP (1994): Effects of dopamine agonists on delayed response performance in chronic low-dose MPTP-treated monkeys. *Pharmacol Biochem Behav* 48: 235-240.

Schreiber HE, Javorsky DJ, Robinson JE, Stern RA (1999): Rey-Osterrieth Complex Figure performance in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a validation study of the Boston Qualitative Scoring System. *Clin Neuropsychol* 13(4): 509-20.

Seidman L, Doyle A, Freid R, Valera E, Crum K, Matthews L (2004): Neuropsychological functioning in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. In: Spencer T, ed. *Adult ADHD, psychiatric clinics of North America*: Elsevier Science 261-282.

Seidman LJ, Benedict KB, Biederman J, Bernstein JH, Seiverd K, Milberger S, Norman D, Mick E, Faraone SV (1995): Performance of children with ADHD on the Rey-Osterrieth complex figure: a pilot neuropsychological study. *J Child Psychol Psychiatry* 36(8): 1459-73.

Seidman LJ, Biederman J, Faraone SV, Weber W, Ouelette C (1997): Toward defining a neuropsychology of attention deficit-hyperactivity disorder: performance of children and adolescents from a large clinically referred sample. *J Consult Clin Psychol* 65(1) 150-60.

Seidman LJ, Biederman J, Weber W, Hatch M, Faraone SV (1998): Neuropsychological function in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 44: 260-268.

Seidman LJ, Valera E, Makris N (2005): Structural brain imaging of attention deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 57: 1263-1272.

Sergeant JA, van der Meere J, Oosterlaan J (1999): Information processing and energetic factors in attention-deficit/hyperactivity disorder. In: Quay HC, Hogan AE, editors. *Handbook of Disruptive Behavior Disorders*. New York: Kluwer/Plenum, 75-104.

Sergeant JA, Geurts HM, Oosterlaan J (2002): How specific is a deficit of executive functioning for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder? *Behavioural Brain Research* 130: 3-28.

Sergeant JA, van der Meere J (1990): „Additive Factor Method Applied to Psychopathology with Special Reference to Childhood Hyperactivity“. *„Acta Psychologica“*. Vol.74.: 277-295.

Shallice T, Marzocchi GM, Coser S, Del Savio M, Meuter RF, Rumiati RI (2002): “Executive function profile of children with attention deficit hyperactivity disorder.” *“Developmental Neuropsychology”* Vol. 21: 4371.

Shaywitz SE, Cohen DJ, Shaywitz BA (1978): The biochemical basis of minimal brain dysfunction. *J Pediatr* 92: 179-187.

Sherman D, Iacono W, McGue M (1997): Attention deficit hyperactivity disorder dimensions: A twin study of inattention and impulsivity hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36: 745-753.

Silberg J, Rutter M, Meyer J, et al (1996): Genetic and environmental influences on the covariation between hyperactivity and conduct disturbance in juvenile twins. *J Child Psychol Psychiatry* 37: 803-816.

Singer HS, Hahn IH, Moran TH (1991): Abnormal dopamine uptake sites in postmortem striatum from patients with Tourette's syndrome. *Ann Neurol* 30: 558-562.

Slaats-Willemse D, Swaab-Barneveld H, de Sonnevile L, van der Meulen E, Buitelaar J (2003): Deficient response inhibition as a cognitive endophenotype of ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 42(10): 1242-8.

Sonuga-Barke EJ, Dalen L, Daley D, Remington B (2002): Are planning, working memory, and inhibition associated with individual differences in preschool ADHD symptoms? *Dev Neuropsychol* 21: 255-272.

Sonuga-Barke EJS (2005): Causal models of attention-deficit/hyperactivity disorder: from common simple deficits to multiple developmental pathways. *Biol Psychiatry* 57: 1231-1238.

Sowell ER, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW, Peterson BS (2003): Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 362: 1699-707.

Sprich S, Biederman J, Crawford MH, Mundy E, Faraone SV (2000): Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39: 1432-1437.

Staley JK, Krishnan-Sarin S, Zoghbi S, Tamagnan G, Fujita M, Seibyl JP, Maciejewski PK, O'Malley S, Innis RB (2001): Sex differences in [123I]beta-CIT SPECT measures of dopamine and serotonin transporter availability in healthy smokers and nonsmokers. *Synapse* 41(4): 275-84.

Stefanatos G, Wasserstein J (2001): Attention Deficit/Hyperactivity Disorder as a Right Hemisphere Syndrome: Selective Literature Review and Detailed Neuropsychological Case Studies. *Ann NY Acad Sci* 931: 172-195.

Stein M, Sandoval R, Szumowski E, Roizen N, Reinecke M, Blondis T, Klein Z, (1995): Psychometric Characteristics of the Wender Utah Rating Scale (WURS): Reliability and Factor Structure for Men and Women. *Psychopharmacology Bulletin*, 31: 425-433.

Stevenson J (1992): Evidence for a genetic etiology in hyperactivity in children. *Behav Genet* 22: 337-344.

Still GF (1902): The Goulstonian lectures on some abnormal psychical conditions in children. *The Lancet* Vol. I:1008-1012, 1077-1082, 1163-1168.

Swanson J, Posner M, Potkin S, Bonforte S, Youpa D, Fiore C (1991): Activating tasks for the study of visual-spatial attention in ADHD children: A cognitive anatomic approach. *J Child Neurol* 6: 119-127.

TAP, Zimmermann & Fimm, Psytest, 1993.

Taylor E, Sergeant J, Doepfner M, Gunning B, Overmeyer S, Mobius HJ, Eisert HG (1998): Clinical guidelines for hyperkinetic disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 7: 184-200.

Tewes U (1991): Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene – Revision 1991 (HAWIE-R). 2.korrigierte Auflage.

Thapar A, Fowler T, Rice F (2003): Maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in offspring. *Am J Psychiatry* 160: 1985-89.

Thapar A, Harrington R, Ross K, McGuffin P (2000): Does the definition of ADHD affect heritability? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39: 1528-1536.

Thapar A, Hervas A, McGuffin P (1995): Childhood hyperactivity scores are highly heritable and show sibling competition effects: twin study evidence. *Behav Genet* 25: 537-544.

- Tucha O, Mecklinger L, Laufkotter R, Kaunzinger I, Paul GM, Klein HE, Lange KW (2005): Clustering and switching on verbal and figural fluency functions in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Cognit Neuropsychiatry* 10(3): 231-48.
- Vaidya CJ, Austin G, Kirkorian G, Ridlehuber HW, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD (1998): Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance study. *Proc Natl Acad Sci* 95: 14494-9.
- Van De Kamp J, Collins A (1994): Prenatal nicotine alters nicotinic receptor development in the mouse brain. *Pharmacol Biochem Behav* 47: 889-900.
- Van der Elst W, van Boxtel M, van Breukelen G, Jolles J (2006): The Stroop Color-Word test influence of age, sex, and education; and normative data for a large sample across the adult age range. *Assessment* 13(1): 62-79.
- Van der Meere J, Sergeant J (1988): Controlled processing and vigilance in hyperactivity: Time will tell. *J Abnorm Child Psychol* 16: 641-655.
- van Dyck CH, Quinlan DM, Cretella LM, Staley JK, Malison RT, Baldwin RM (2002): Unaltered dopamine transporter availability in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 159: 309-312.
- van Dyck CH, Seibyl JP, Malison RT, Laruelle M, Wallace E, Zoghbi SS, Zea-Ponce Y, Baldwin RM, Charney DS, Hoffer PB (1995): Age-related decline in striatal dopamine transporter binding with iodine-123-beta-CITSPECT. *J Nucl Med.* 36(7): 1175-81.
- van Mourik R, Oosterlaan J, Sergeant JA (2005): The Stroop revisited: a meta-analysis of interference control in AD/HD. *J Child Psychol Psychiatry* 46(2): 150-65.
- Volkow ND, Fowler JS, Wang G, Ding Y, Gatley SJ (2002b): Mechanism of action of methylphenidate: Insights from PET imaging studies. *J Atten Disord* 6 (suppl 1) 31-43.
- Volkow ND, Swanson JM (2003): Variables that affect the clinical use and abuse of methylphenidate in the treatment of ADHD. *AmJPsychiatry* 160: 1909-18.
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Gatley SJ, Logan J, Ding YS (1998): Dopamine transporter occupancies in the human brain induced by therapeutic doses of oral methylphenidate. *Am J Psychiatry* 155: 1325-1331.
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Franceschi D, Mightnard L (2002): Relationship between blockade of dopamine transporters by oral methylphenidate and the increases in extracellular dopamine: Therapeutic implications. *Synapse* 43: 181-187.
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Franceschi D, Maynard L (2002a): Relationship between blockade of dopamine transporters by oral methylphenidate and the increases in extracellular dopamine: Therapeutic implications. *Synapse* 43: 181-187.
- Volkow ND, Ding YS, Fowler JS, Wang GJ, Logan J, Gatley SJ, Hitzemann R, Smith G, Fields SD, Gur R (1996b): Dopamine transporters decrease with age. *J. Nucl. Med.* 37: 554-559.
- Ward M, Wender P, Reimherr F, (1993): The Wender Utah Rating Scale: An Aid in the Retrospective Diagnosis of Childhood Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Am. J. Psychiatry* 150: 885-890.
- Wechsler D (1987): Wechsler Memory Scale-Revised. The Psychological Corporation: San Antonio.
- Wells KC, Epstein JN, Hinshaw SP (2000): Parenting and family stress treatment outcomes in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): an empirical analysis in the MTA study. *J Abnorm Child Psychol* 28: 543-53.

Wickens J, Kotter R, (1995): Cellular models of reinforcement. In: Houk, J.C. (Ed.), *Models of Information Processing in the Basal Ganglia*. MIT Press, Cambridge, MA, 187–214.

Willcutt EG, Brodsky K, Chhabildas N (2005): The neuropsychology of attention deficit-hyperactivity disorder: validity of the executive function hypothesis. In: Gozal D, Molfese D, ed. *Attention deficit hyperactivity disorder from genes to patients*. Totowa, NJ: Humana Press 185–213.

Willcutt EG, Pennington BF, DeFries JC (2000): Etiology of inattention and hyperactivity/impulsivity in a community sample of twins with learning difficulties. *J Abnorm Child Psychol* 28: 149–159.

Willerman L (1973): Activity level and hyperactivity in twins. *Child Dev* 44: 288–293.

Zapata A, Kivell B, Han Y, Javitch JA, Bolan EA, Kuranguntla D, Jaligam V, Oz M, Jayanthi LD, Samuvel DJ, Ramamoorthy S, Shippenberg TS (2007): Regulation of dopamine transporter function and cell surface expression by D3 dopamine receptors. *J Biol Chem*, Oct 8.

Zhang L, Reith ME (1996): Regulation of the functional activity of the human dopamine transporter by the arachidonic acid pathway. *Eur J Pharmacol* 315: 345–354.

Danksagung

Zunächst möchte ich mich für die Bereitstellung des Themas bei Herrn Professor Müller bedanken. Ein ganz besonderer herzlicher Dank geht an Herrn PD Dr. Larisch, der mir als sehr guter Betreuer der Arbeit von Anfang bis zum Ende mit Rat und Tat zur Seite stand. Ebenfalls möchte ich mich auch für die Zusammenarbeit mit dem Institut für Psychosomatik und Psychotherapie bedanken. Für die umfassende neuropsychologische Unterstützung geht ein großer Dank an Frau Dr. Silke Jörgens.

Ein ganz herzlicher Dank geht an meine Eltern, die mir mein Studium ermöglicht haben, immer hinter mir standen und mich unermüdlich unterstützt und angetrieben haben. Merci beaucoup! Natürlich geht auch ein ganz lieber Dank an meinen "Bros", der nie den Glauben an mich verloren hat und mir immer zur Seite stand. Ebenso möchte ich meinen Freunden danken, die mir in Diskussionsrunden halfen das Wesentliche zu erkennen: „kranke Menschen sind krank, daher der Unterschied“. Danke für Deinen erfrischenden Pragmatismus Andrea! Ein ganz lieber Dank für die graphische und seelische Unterstützung während der Zeit an Dich Lotti.

Curriculum Vitae

Personalien

geboren am 28.9.1979 in Leverkusen

deutsche und französische Staatsangehörigkeit
römisch-katholisch

Schullaufbahn

1989-1998

Lise-Meitner-Gymnasium, Leverkusen

Juni 1998

Abitur

Universitätslaufbahn

Oktober 1998

Beginn des Medizinstudiums an der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

März 2001

Ärztliche Vorprüfung

August 2002

1.Staatsexamen

August 2004

2.Staatsexamen

Dezember 2005

3.Staatsexamen

Januar 2006

Approbation als Ärztin

Praktisches Jahr

Oktober 2004 – Januar 2005

Chirurgie, Universitätsklinikum Düsseldorf

Februar 2005 – Mai 2005

Radiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf

Mai 2005 – September 2005

Innere Medizin, CHU Toulouse, Frankreich

Ärztliche Tätigkeit

Juni 2006 – Dezember 2007

Assistenzärztin für Pneumologie, Kaiserswerther
Diakonie, Düsseldorf

seit Januar 2008

Assistenzärztin für Radiologie, Städtisches
Klinikum Solingen

Abstract

ADHD ist eine der häufigsten kinder- und jugendpsychiatrischen Erkrankungen, die ca. 5-10% der Kinder und ca. 4% der Erwachsenen betrifft. Jungen erkranken häufiger als Mädchen an dieser Erkrankung. Die Diagnose erfolgt derzeit anamnestisch, da weder Labortests, noch psychologische Tests mit ausreichender Sensitivität und Spezifität verfügbar sind. Symptomatisch für diese Erkrankung sind Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Unaufmerksamkeit, Überaktivität und Impulsivität. Neuropsychologische Erklärungsmodelle von ADHD gehen von Störungen in exekutiven Bereichen, der Aufmerksamkeit und Reaktionsinhibitionsvorgängen aus, welche eingebunden sind in fronto-kortikale Netzwerke. Die Ätiologie ist bisher ungeklärt, legt jedoch ein komplexes Zusammenspiel von genetischen, neurobiologischen und umweltbedingten Risikofaktoren nahe. Die positiven Effekte von Katecholaminagonisten wie Methylphenidat (Ritalin®) auf Hyperaktivität und Unaufmerksamkeit bei ADHD-Patienten, führten zu der Annahme, dass Störungen in diesem Transmittersystem beteiligt sind. Ein besonderes Augenmerk wurde hierbei auf den Dopamintransporter gelegt, da er einen der wichtigsten Angriffsorte im Rahmen der Medikation darstellt.

Ziel der vorliegenden Studie war es, die striatale Dopamintransporterdichte, die Testleistungen einer zusammengestellten neuropsychologischen Testbatterie und deren Korrelation zu untersuchen. Hierfür wurden 19 zuvor niemals therapierte ADHD-Erwachsene (Alter 34 Jahre, $\pm$ 7) und 19 gesunde Probanden (Alter 31 Jahre, $\pm$ 8) einer in vivo Bildgebung des Dopamintransporters und einer neuropsychologischen Testreihe unterzogen. Die Testbatterie umfasste Bereiche des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit, exekutiver Funktionen und visuokonstruktiver Fähigkeiten. Die in vivo Bildgebung erfolgte mit [123 I]FP-CIT. Untersucht wurde das Bindungspotential der striatalen DAT. Als weiterer Punkt wurden die Gruppenunterschiede zwischen Patienten und Probanden in der neuropsychologischen Testreihe untersucht. Die Korrelationsanalyse umfasste die Abhängigkeit des Status (krank vs. nicht-krank), des Alters und des Geschlechts auf die Dichte des DAT. Sie erfolgte sowohl für das Gesamtkollektiv, als auch für Patienten und Probanden getrennt. Im Gesamtkollektiv korrelierte lediglich ein Testparameter (Fehleranzahl der geteilten Aufmerksamkeit) der neuropsychologischen Testreihe mit der striatalen DAT-Dichte. In der separaten Korrelationsanalyse konnte diese Korrelation nur beim Probandenkollektiv nachgewiesen werden, Patienten zeigten keinerlei Korrelation.

In der neuropsychologischen Untersuchung zwischen Probanden und Patienten schnitten Patienten bei elf Testparametern deutlich schlechter ab, als Probanden. Dies entsprach vorwiegend Störungen in der Aufmerksamkeit, der Planung, exekutiver Funktionen und der kognitiven Flexibilität. Probanden erbrachten lediglich bei einem Testparameter schlechtere Leistungen und begingen mehr Fehler bei der geteilten Aufmerksamkeit als Patienten.

Bei der in vivo Bildgebung konnte nachgewiesen werden, dass Frauen höhere striatale DAT-Dichten hatten, als Männer. Ebenfalls zeigte sich eine lineare Abhängigkeit der DAT-Dichte vom Alter. Bei Patienten nahm die Dichte des DAT jedoch über das Alter hinweg weniger ab, als bei Probanden (0,3 vs. 0,4 pro Dekade). Statistisch konnte kein Einfluss des Status (krank vs. nicht-krank) auf die Dichte des DAT nachgewiesen werden, es zeigte sich jedoch ein Trend zur höheren striatalen DAT-Dichte bei Patienten verglichen mit Probanden.

Aufgrund des Trends zur erhöhten DAT-Dichte bei Patienten vermuteten wir eine gesteigerte Expression des DAT als Form einer pathologischen Gegenregulation. Diese könnte eine Rolle für die Persistenz der Symptomatik ins Erwachsenenalter spielen. In Anbetracht der schlechteren neuropsychologischen Testleistung bleibt zu diskutieren, ob diese in Zusammenhang mit der bei Patienten verringerten Dopaminverfügbarkeit steht, auch wenn eine erhöhte DAT-Dichte nicht mit einer schlechteren Leistung korrelierte. Nach den Ergebnissen der Korrelationsanalyse scheint es jedoch wenig wahrscheinlich, dass ein einzelner neuropsychologischer Testparameter mit der DAT-Dichte im Striatum korreliert. Vermutlich ist der Dopamintransporter als alleiniger Parameter für kognitive Funktionen und neuropsychologische Defizite bei ADHD-Patienten nicht ausreichend. Hierfür sind weitere Studien nötig, die insbesondere die Komplexität des Dopaminsystems (Transporter, prae- und postsynaptische Signaltransmission) mit einbezieht und auf Gruppenunterschiede zwischen ADHD-Subtypen eingeht.

PD Dr. med R. Larisch