Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Nuklearmedizin
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Sven N. Reske

Auswirkungen von Methylphenidat auf das präsynaptische dopaminerge System bei jungen, männlichen Erwachsenen mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom: Eine 6-[^{18}F]-Fluoro-L-Dihydroxyphenylalanin Positronen-Emissions-Tomography Studie.

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Vorgelegt von
Cornelia Glaser
geboren in Memmingen

2007

Amtierender Dekan: Prof. Dr. med. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Felix Mottaghy

2. Berichterstatter: PD Dr. med. von Arnim

Tag der Promotion: 19.06.08

I Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....III

1 Einleitung.....1
1.1 Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom.....1
1.2 Zielsetzung.....4

2 Material und Methoden.....5
2.1 Patienten und Probanden.....5
2.2 6-[^{18}F]-Fluoro-L-Dopa-Synthese.....9
2.3 Der PET-Scanner.....10
2.4 Patienten- und Probandenvorbereitung.....10
2.5 PET-Datenauswertung.....11
2.6 Datenverarbeitung mit SPM2.....13
2.7 Datenanalyse mit SPM2.....15

3 Ergebnisse.....17
3.1 Von der Studie ausgeschlossene Patienten und Probanden.....17
3.2 Patienten- und Probandenkollektiv.....18
3.3 Ergebnisse der SPM2-Analyse.....23
3.3.1 Unbehandelte ADHS-Patienten versus Kontrollen.....23
3.3.2 Behandelte ADHS-Patienten versus Kontrollen.....25
3.3.3 Behandelte ADHS-Patienten versus unbehandelte ADHS-Patienten.....26
3.3.4 ADHS-Patienten versus Kontrollen.....28

4 Diskussion.....30
4.1 Physiologische Erklärungsmodelle für eine Erhöhung der Einstromkonstante Ki.....30
4.2 Diskussion der Ergebnisse der vorliegenden Studie.....31
4.3 Bisherige 6-[^{18}F]-Fluoro-L-Dopa PET-Studien zum ADHS.....33
4.4 Auswirkungen der Behandlung mit MPH.....35
4.5 Der Einfluss des Alters auf das dopaminerge System.....38

4.6 Effekte von Nikotinkonsum und Drogenabusus 39
4.7 Methodendiskussion.....41
4.8 Fazit.....42

5 Zusammenfassung.....43

6 Literaturverzeichnis.....44

7 Danksagung.....58

III Abkürzungsverzeichnis

AAAD:	Aromatic Amino Acid Decarboxylase
ADHS:	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom
ADS:	Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom ohne Hyperaktivität
ANCOVA:	Analysis of Covariance
BGO:	Bismuth Germanium Oxide
BMI:	Body Mass Index
C:	Kompartiment
CFT-20:	Culture Fair Intelligence Test-Scale 2
COMPT:	Catechol-O-methyltransferase
DA:	Dopamin
DAT:	Dopamintransporter
DBH:	Dopamin-beta-Hydroxylase
d/J:	Tage pro Jahr
DOPA:	Dihydroxyphenylalanin
DRD:	Dopamin Receptor
DSM VI:	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV
F:	Fluor
FWHM:	full width half maximum
Ge:	Germanium
GMP:	Good Manufacturing Practice
ICD-10:	International Proceding Coding System
I7:	Inventory 7
IEG:	immediate early genes
IQ:	Intelligenzquozient
keV:	Kilo Electron Volts
Ki:	Einstromkonstante
LAT1:	L-type amino acid transporter 1
MBq:	Megabecquerels
mg:	Milligramm
MNI:	Montreal Institute of Neurology
MPH:	Methylphenidat
MRT:	Magnetressonanztomographie, Kernspintomographie
mSV:	Millisievert
NaOH:	Natronlauge
3OMFD:	3-Methoxy-6-[18F]fluordopa
PC:	Personal Computer
PET:	Positronen-Emissions-Tomographie
ROI:	Region of Interest
SA:	Standardabweichung
SPECT:	Single-Photon-Emissions-Computertomographie
SPM:	Statistic parametric mapping
STABWA:	Standardabweichung
TCI:	Temprament and Character Inventory
THC	Tetrahydrocanabinol
vMAT:	vesikulärer monoaminerger Transporter
WHO:	World Health Organisation
WURS:	Wender Utah Rating Scale
YASR :	Young Adult Self Report

1 Einleitung

1.1 Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom

Das Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) ist eine der häufigsten neuropsychiatrischen Störungen im Kindesalter. Die drei Kardinalsymptome sind Hyperaktivität, Aufmerksamkeitsdefizit und Impulsivität. Die durchschnittliche weltweite Prävalenz liegt bei 3-7 %. Die Prävalenzraten sind abhängig von den zugrunde gelegten Diagnosekriterien, (DSM IV, ICD-10) ähneln sich aber in den unterschiedlichen Studien. [5, 21, 71]

In dieser Studie wurde nach DSM IV klassifiziert, weil nur in diesem Klassifikationssystem auch der im Erwachsenenalter überwiegende ADS-Typ ohne Hyperaktivität berücksichtigt wird. [19]

Ob Jungen öfter betroffen sind als Mädchen wird immer noch kontrovers diskutiert. Bislang war man der Meinung, ADHS betreffe vornehmlich Jungen. [4] Neuere Daten belegen, dass das bisher angenommene Geschlechterverhältnis von 3:1(Jungen: Mädchen) bis 10:1 (Jungen: Mädchen) auf einem Untersucher-Bias beruhen könnte. ADHS geht oft mit komorbiden Störungen einher. Jungen mit ADHS tendieren eher zu oppositionellen und aggressiven Verhaltensstörungen, während Mädchen internalisierende Störungen entwickeln. Deshalb wird ADHS bei Mädchen und Frauen oft nicht erkannt. [12, 13, 14]

Die häufigsten komorbiden Störungen sind Lern- und Sprachschwächen und Verhaltensauffälligkeiten wie oppositionelles Verhalten, Aggressivität, Angststörungen und Depressionen. [71] Diese Störungen verschlechtern die Prognose des ADHS. [11, 15, 76] Substanzmissbrauch ist bei ADHS-Patienten aufgrund des hohen „Novelity Seeking Behaviors“ und der Selbstmedikation ein verbreitetes Problem. [9, 15, 63] Das Lebenszeitrisiko für Substanzmissbrauch bei ADHS-Patienten kann mit Pharmakotherapie gesenkt werden. [44, 95, 96] Das Komorbiditätsrisiko und der Substanzmissbrauch in Zusammenhang mit ADHS, sowie eine mögliche Intervention durch Pharmakotherapie, verdeutlichen die Wichtigkeit einer frühen Diagnose.

Noch heute wird ADHS häufig als Kinder- und Jugendkrankheit angesehen. Demgegenüber stehen Studien, die die Persistenz einiger Symptome im Erwachsenenalter zeigen. Die Prävalenz von ADHS im Erwachsenenalter beträgt im Durch-

schnitt 1-5% mit einer Geschlechterverteilung von 3:2 (Männer:Frauen) [8, 30, 45]. Die Symptome verringern sich meist in der Adoleszenz. Vor allem die Hyperaktivität sistiert. Die anderen beiden Kardinalsymptome bleiben jedoch oft bestehen. [11, 19, 71]

Nach DSM IV gibt es drei Subtypen des ADHS:

- der vorwiegend hyperaktiv-impulsive Typ (5%)
- der vorwiegend unaufmerksame Typ (10-15%)
- der kombinierte Typ mit Impulsivität, Aufmerksamkeitsstörung und Hyperaktivität (ca. 80%) [71]

Die Diagnose ADHS kann bislang nur klinisch gestellt werden.
Als Risikofaktoren für die Ausprägung eines ADHS gelten pränatale Faktoren wie Nikotinkonsum, Alkoholabusus und Drogenabusus während der Schwangerschaft, perinatale Faktoren wie Frühgeburtlichkeit und schwere cerebrale Schäden und postnatale Faktoren wie das soziale Umfeld während der Entwicklung. [6, 32, 58, 59, 65, 66]
Die Pathophysiologie des ADHS ist noch nicht vollständig verstanden. Studien weisen auf eine Beteiligung des monoaminergen Systems, insbesondere des dopaminergen Systems, hin. [103] Die Ergebnisse dieser Studien sind jedoch widersprüchlich. Auf der präsynaptischen Seite konnte in SPECT Untersuchungen eine Hochregulierung des präsynaptischen Dopamintransporters (DAT) [22, 52], sowie eine verminderte Expression des DAT gemessen werden. [43] Andere Studien ergaben im Vergleich zur Kontrollgruppe keinen Unterschied in der DAT-Dichte. [80]
Auch molekulargenetische Studien bestätigen die Beteiligung des dopaminergen Systems an der Krankheitsentstehung. Von den sieben Genen, die eine statistische Signifikanz für den Zusammenhang mit ADHS aufweisen, beeinflussen vier Gene direkt das Dopaminsystem: der Dopaminrezeptor D4 (DRD4), der Dopaminrezeptor D5 (DRD5), der Dopamintransporter (DAT) und die Dopamin-beta-Hydroxylase (DBH). DBH hydroxyliert Dopamin zu Noradrenalin. [7, 25, 29, 77]
Eine genetische Prädisposition für ADHS ist bekannt. Das Erkrankungsrisiko mit einem erkrankten Geschwisterkind liegt für die Geschwister bei 10-35%. Sind beide Eltern betroffen, hat das Kind eine Wahrscheinlichkeit von 60% selbst zu erkranken. [28]

Am interessantesten scheint hier das 10-repeat-Allel (Chromosom 5p15.3) das für den Dopamintransporter DAT1 kodiert. [32, 50] In Studien wurde eine signifikante Erhöhung der Expression des Dopamintransporters von bis zu 70% bei ADHS-Patienten im Vergleich zu Kontrollprobanden festgestellt. [22, 24, 52] Diese Hypothese wurde durch eine Studie untermauert, die einen Zusammenhang des DAT1 Allels mit Scores von Hyperaktivität und Impulsivität feststellen konnte. [90]
Ein Wirkmechanismus von (MPH) Methylphenidat scheint die Blockade des DATs mit postulierter konsekutiver Erhöhung des Dopaminspiegels zu sein. [54, 67, 84, 88]

Bislang gibt es zwei [^{18}F]-L-DOPA PET-Studien, die sich mit den Effekten des Aufmerkdamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndroms auf das präsynaptische dopami-nerge System beschäftigt haben. [26, 27] Die Ergebnisse dieser beiden Studien sind widersprüchlich. Eine Studie postuliert eine signifikant niedrigere [^{18}F]-L-DOPA-Aufnahme in den medialen und linken präfrontalen Arealen der Patienten-gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. [26] In der zweite Studie konnte eine ver-mehrte [18F]-L-DOPA-Aufnahme im rechten Mittelhirn bei der Patientengruppe gemessen werden. [27]

1.2 Zielsetzung

Funktionelle Bildgebungsstudien mittels PET und SPECT konnten Variationen in der Dichte von membranständigen Transporter- und Rezeptorproteinen zeigen.
Wir postulieren, dass der Dopaminmetabolismus beim Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom verändert ist. Weiterhin ist unsere Hypothese, dass es Unterschiede im präsynaptischen dopaminergen System von unbehandelten und behandelten ADHS-Patienten gibt. Es ist Ziel der vorliegenden Studie diese Un-terschiede darzustellen und somit Aufschluss über die langfristigen Effekte von Methylphenidat auf das präsynaptische System von jungen männlichen ADHS-Patienten zu erhalten. Die akute pharmakologische Wirkung von Methylphenidat am DAT und auf die Dopaminrezeptorverfügbarkeit ist in mehreren Studien ge-zeigt worden. [24, 83, 84, 86]
Weil Effekte von Alter [81] und Geschlecht [3, 26, 69] bereits ausführlich dargestellt wurden, wurde diese [^{18}F]-L-DOPA-PET-Studie nur mit jungen Männern im Alter von 18-25 durchgeführt. Um zudem abschätzen zu können, welchen längerfristigen Einfluss die Behandlung mit Methylphenidat auf das präsynaptische dopaminerge System hat, untersuchten wir unbehandelte und behandelte ADHS-Patienten und verglichen diese mit Kontrollprobanden. Alle behandelten ADHS-Patienten hatten ihre Medikamente mindestens eine Woche vor dem Untersu-chungstag abgesetzt und waren mindestens über einen Zeitraum von 3 Jahren behandelt worden.
Mit einer Ganzhirn-Datenauswertung (SPM) sollten krankheitsbedingte und medikamentösbedingte Einflüsse auf den Dopaminmetabolismus untersucht werden.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten und Probanden

Der Studienplan wurde von der Ethikkommission der Universität Ulm geprüft und bewilligt. Jeder der teilnehmenden Probanden und Patienten wurde sowohl schriftlich, als auch mündlich, über den Inhalt der Studie informiert und hatte die Möglichkeit Fragen zu stellen. Nach dem Aufklärungsgespräch wurde von allen teilnehmenden Patienten und Kontrollprobanden eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt.
Die ADHS-Patienten wurden aus den kooperierenden Praxen von

- Frau Dr. Krämer aus Frankfurt/Main
- und Herrn Dr. Claus aus Wiesbaden

rekrutiert.
Zur Rekrutierung der Kontrollprobanden dienten Aushänge an öffentlichen Gebäuden in Ulm.

Drei Kollektive wurden gebildet. Diese setzten sich aus:

- 17 Patienten, die während ihrer Kindheit oder Jugend über mindestens 3 Jahre kontinuierlich mit Methylphenidat behandelt worden waren,
- neun Patienten, die niemals Psychostimulantientherapie erhalten hatten
- und 23 gesunden Kontrollprobanden zusammen.

Die Teilnehmer waren alle männlich und zwischen 18 und 25 Jahren, um Alters- und Geschlechtsunterschiede auszuschließen.
Auf eine alleinige Medikation mit MPH wurde geachtet. Die durchschnittliche Dosierung betrug 20 mg (10-40 mg) MPH. Alle mit Methylphenidat behandelten Probanden setzten die Medikation mindestens eine Woche vor dem Untersuchungstag ab. Dadurch sollte gewährleistet werden, dass nur die länger andauernden Effekte von Methylphenidat untersucht wurden. Die übliche Zeit für das Absetzen dopaminerger Medikamente vor einer PET-Untersuchung beträgt zwölf Stunden. [94]
Die Kontrollprobanden wurden bezüglich Alter, IQ und Händigkeit den ADHS-Patienten angeglichen. Ausschlusskriterien waren neurologische und psychiatri-sche

Erkrankungen. Alle Probanden und Patienten erhielten eine Aufwandsent-schädigung von 200 Euro.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden Studie

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
- Diagnose eines ADHS mittels gründlicher psychiatrischer Untersuchung, standardisierter ADHS-Fragebögen, sowie einem standardisierten Interview. Die Diagnose erfolgte durch einen Psychiater und den DSM IV Kriterien und wurde mittels eines semi-strukturierten Hypescheme-Interviews [23] verifiziert	- aktuelle Behandlung mit Medikamenten, die bekanntermaßen den monoaminergen oder dopaminergen Stoffwechsel beeinflussen
- Alter des Probanden zwischen dem achtzehnten und fünfundzwanzigsten Lebensjahr	- Probanden, die nicht einwilligungsfähig sind
- volle Geschäftsfähigkeit des Probanden	- Psychopharmaka-Abhängigkeit
- der gesundheitliche Zustand des Probanden muss eine längere Untersuchung im PET zulassen	- Komorbiditäten
- Schriftliche Einverständniserklärung	

ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom, PET: Positronen Emissions Tomographie, DSM IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV

Bei allen Patienten und Probanden wurde eine gründliche Anamnese und klinisch neurologische Untersuchung durchgeführt. Um die Diagnose der Psychiater zu verifizieren, die Ausprägung des ADHS bei den Patienten festzulegen und die Ausprägung bestimmter Merkmale bei den Kontrollprobanden zu bestimmen, wur-den von allen Probanden entsprechende Fragebögen unter Aufsicht ausgefüllt.
Es wurde eine Checkliste mit den 18 DSM IV Kriterien eingesetzt. Zudem füllten alle Probanden eine WURS (Wenda Utah Rating Scale) und den YASR (Young Adult Self Report) aus, um die Ausprägung des ADHS in der Kindheit (WURS; retrospektiv) [92] und im Erwachsenenalter (YASR) zu eruieren. Es erfolgte die Durchführung eines CFT-20-IQ-Tests (Culture Fair Intelligence-Test Scale 2). Der TCI (Temprament und Character Inventory) und der I7 (Inventory7) wurden erhoben, um Charaktereigenschaften, wie beispielsweise Impulsivität, genauer einschätzen zu können.
Nach dieser ausführlichen Anamnese, wurden bei allen Probanden eine MRT- und eine PET-Untersuchung durchgeführt. Zusätzlich erfolgte ein Drogenscreening.

Tabelle 2: Patientenkollektiv der unbehandelten ADHS-Patienten

Unbehandelte Patienten			
		n	
Gesamt		9	
Händigkeit	rechts	7	
	links	2	
	Durchschnitt	Standardabweichung	Streuung
Alter [Jahre]	21	2.7	18-25
Größe [cm]	181	5.4	175-191
Gewicht [kg]	76.4	12	60-95
IQ	121.2	44,3	98-135
Dosis [MBq]	193.8	23.5	161-238

IQ: Intelligenzquozient, MBq: Megabequerels, n: Anzahl, ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom

Tabelle 3: Patientenkollektiv der mit MPH behandelten ADHS-Patienten

Behandelte Patienten			
		n	
Gesamt		17	
Händigkeit	rechts	15	
	links	2	
	Durchschnitt	Standardabweichung	Streuung
Alter [Jahre]	20	1,8	18-24
Größe [cm]	182	8.1	170-200
Gewicht [kg]	76,3	14.9	56-112
IQ	115.7	13,3	83-139
Dosis [MBq]	181.6	13.8	151-200

IQ: Intelligenzquozient, MBq: Megabequerels, n: Anzahl, MPH: Methylphenidat, ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom

Tabelle 4: Normalkollektiv

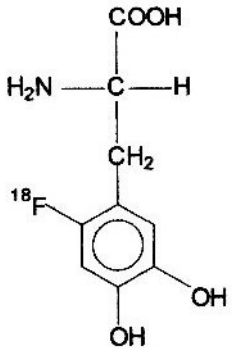
Kontrollen			
		n	
Gesamt		23	
Händigkeit	rechts	20	
	links	3	
	Durchschnitt	Standardabweichung	Streuung
Alter [Jahre]	22	1.7	19-24
Größe [cm]	180	6	170-193
Gewicht [kg]	77.3	9.3	63-100
IQ	121.3	10	99-140
Dosis [MBq]	192.9	31.5	146-181

IQ: Intelligenzquozient, MBq: Megabequerels, n: Anzahl, ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom

2.2 6-[^{18}F]-Fluoro-L-Dopa-Synthese

Für die Synthese des [^{18}F] Dopa wurde eine ferngesteuerte Syntheseeinheit zur elektrophilen Fluorierung verwendet.
Diese Anlage wird vollautomatisiert betrieben, um die Strahlenbelastung des Personals und der Umwelt durch die hohe Dosisleistung und durch freigesetzte F-18-markierte Abgasbestandteile möglichst gering zu halten. Alle Syntheseschritte werden via PC überwacht und Prozessparameter wie Temperatur, Druck und Aktivität in Abhängigkeit zur Zeit ständig dokumentiert. [82] Die Herstellung aller radioaktiven Arzneimittel für die Positronen-Emissions-Tomographie muss nach den Regeln der GMP (Good Manufacturing Practice) durchgeführt werden.

Strukturformel:



6-FDOPA

Abbildung 1:Strukturformel von 6-fluoro-3,4-dihydroxyphenylalanin [46 S.27]

Die chemische Bezeichnung für 6-[^{18}F]Fluor-L-DOPA ist L-6-^{18}F-fluoro-3,4-dihydroxyphenylalanin. Die Herstellung beginnt mit der Kernreaktion $^{20}Ne(d,\alpha)^{18}F$ am Zyklotron PETtrace der Firma Ge Medical Systems, Uppsala, Schweden, durch die elektrophiles [^{18}F]Fluorgas entsteht. Nach einer Bestrahlungszeit von 120 Minuten, wird das radioaktive [F18]Fluorgas über Kapillarleitungen in den chemischen Reaktor des Synthesemoduls geleitet. Der Reaktor enthält eine Lö-sung von Percusormolekül in Freon 11 (Trichlorfluormethan). Die Markierung des [18F]Fluorgases erfolgt sofort während des Einleitens in Form einer Destannilie-rungsfluorierung. Das Lösungsmittel wird durch Eindampfen entfernt und der mar-kierte Precursor wird zunächst mit Bromwasserstoffsäure umgesetzt und dann mit der Base

(NaOH) neutralisiert. Diese rohe Produktlösung wird aufgereinigt und in ein steriles Produktgefäß sterilifiltriert. Diese Produktlösung wird dann auf ihre ra-diochemische Reinheit untersucht und ein Rückstellmuster aufbewahrt. Erst wenn alle Reinheitskriterien erfüllt sind, kann das diagnostische PET-Radiopharmakon [^{18}F]F-Dopa ([^{18}F]6-Fluor-L-dopa) zur Applikation am Patienten zugelassen werden. Die Herstellungsdauer von 6-[^{18}F]Fluor-L-DOPA beträgt inklusive Qualitätskontrolle ungefähr 70 Minuten. [82, 46]

2.3 Der PET-Scanner

Der verwendete PET-Scanner ECAT EXACT HR+ (Siemens, Erlangen, Rentschleid) ermöglicht 63 transversale Achsen im Abstand von 3,7mm. Dieser PET-Scanner besteht aus 4 Ringen mit 72 dazugehörigen Bismutdetektorenblö-cken, die ein axiales Gesichtsfeld von 15.52 cm abdecken. Jeder einzelne Detek-torenblock ist in eine 8 mal 8 Matrix unterteilt, wodurch eine Gesamtringzahl von 32 Ringen mit jeweils 576 BGO-Detektoren resultiert. Zur Durchführung von Transmissionsmessungen stehen drei ^{68}Ge Linienquellen zur Verfügung. [1, 16, 42]

2.4 Patienten- und Probandenvorbereitung

Eine Stunde vor der Untersuchung erhielten alle Probanden 100 mg Carbidopa, um die Verfügbarkeit des 6-[^{18}F]Fluor-L-DOPA für das Gehirn zu verbessern.
Die ubiquitär, somit auch peripher, vorhandene Dopa-Decarboxylase (Aromatische-Aminosäuren-Decarboxylase, kurz AAAD) würde ohne Hemmung durch Carbidopa das L-Dopa sofort in Dopamin umwandeln. Das Agens könnte nicht mehr in ausreichender Konzentration die Blut-Liquor-Schranke überwinden.
Es wurde die Einstromkonstante Ki von [^{18}F]fluor-DOPA gemessen.
Carbidopa erhöht durch die Hemmung der peripheren AAAD diese Einstromkonstante, ohne die Kinetik zu verändern. [35]

Ein Großteil des injizierten 6-[18F]fluoro-L-DOPAs wird allerdings durch die COMPT (Catechol-O-methyltransferase) in den peripheren Organen, sowie in den Erythrozyten zu 3OMFD (3-Methoxy-6-[18F]fluordopa) methyliert. Dieser Metabolit kann die Blut-Hirn-Schranke passieren. Zudem wird er nur langsam wieder aus

dem Gehirn ausgewaschen und so kommt es bei den PET-Aufnahmen zu einem verstärkten Untergrundrauschen, was den Bildkontrast verringert. [26, 39, 42, 46]
Die Diffusion dieses Metaboliten ist sehr langsam, so dass die Einstromkonstante vor allem den Dopaminumsatz widerspiegelt.

Die Applikation des [^{18}F]-L-DOPA erfolgte im Untersuchungsraum über einen Venenverweilkatheter. Fünf Minuten vor der intravenösen Verabreichung erhielten die Patienten und Kontrollprobanden noch einmal 50 mg Carbidopa. Den Patienten und Probanden wurden 189 MBq +/- 50 MBq [^{18}F]L-DOPA appliziert. Die äquivalente Körperdosis liegt mit ca. 7mSv im Bereich einer normalen szintigraphischen Untersuchung. Dies ist keine hohe Belastung, wenn man eine mittlere jährliche natürliche Strahlenexposition von 2,4 mSv bedenkt.
Zur Schwächungskorrektur, wurden kalte Transmissionsscans mit drei rotierenden ^{68}Ge/^{68}Ga Energiequellen durchgeführt. Der Vorscan dauerte etwa 10 Minuten.

Die Untersuchung erfolgte in 3D Technik und dauerte 94 Minuten. Sie bestand aus 25 Frames deren Dauer 4 x 1, 3 x 2, 3 x 3 und 15 x 5 Minuten betrug.
Aus den dynamischen Frames wurden parametrische Bilder der spezifischen Einstromkonstante Ki für 18F-DOPA mit dem Patlack Plot generiert.

2.5 PET-Datenauswertung

Die Auswertung der PET-Daten erfolgte mittels Patlack Plot.
Der Patlack Plot ist ein graphisches Analysemodel, das auf Kompartimenten basiert. Für die Berechnung von Ki sind der Weg vom Blutgefäß in die Nervenzelle und der Weg von der Nervenzelle in den Vesikel von Bedeutung. Vom Gefäß kommt der Tracer [F-^{18}]DOPA mit dem Transporter LAT1 über die Blut-Liquor-Schranke in das präsynaptische Neuron. Dort wird er durch die Dopa-Decarboxylase zu [^{18}F]Dopamin decarboxyliert. [^{18}F]Dopamin wird intrazellulär über den vesikulären monoaminergen Transporter-2 (VMAT) in den präsynapti-schen Vesikeln gespeichert. [34, 68]

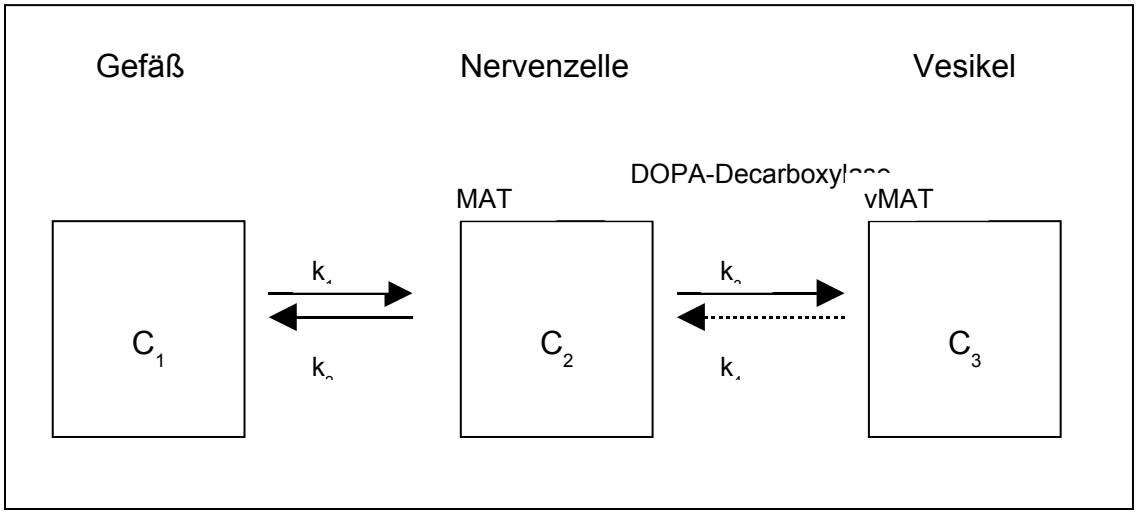


Abbildung 2: Das Kompartimentenmodell des Patlack Plot [selbsterstellt]

C_1: Kompartiment 1, C_2: Kompartiment 2, C_3 Kompartiment 3, k_1: Einstromkonstante vom Gefäß in die Nervenzelle, k_2 Einstromkonstante von der Nervenzelle ins Gefäß, k_3: Einstomkonstante von der Nervenzelle in den Vesikel , k_4: theoretische Einstromkonstante vom Vesikel in die Nervenzelle, vMAT: vesikulärer monoaminerger Transporter, MAT monoaminerger Transporter

Die Einstromkonstante berechnet sich wie folgt: $Ki = k_1 \times k_3/(k_2+k_3)$

Ki wird durch die Neigung zweier linearer Zeit-Aktivitätskurven bestimmt. Zum einen durch die Zeit-Aktivitätskurve Region of interest (ROI) des Striatums, zum anderen bezieht sich Ki auf eine unspezifische Referenzregion, den okzipitalen Kortex.

Auf diesem Gjedde-Patlak Plot basierend, wurde die Einstromkonstante für jeden Voxel des Gehirns bestimmt und parametrische Bilder generiert. [34, 68]

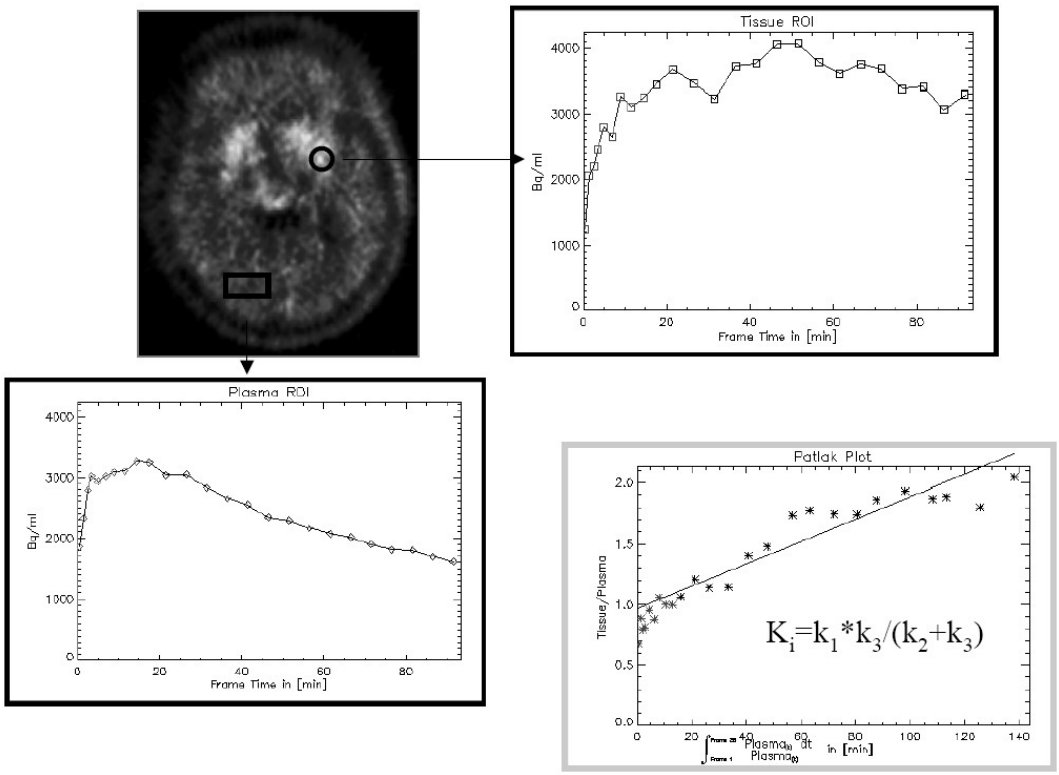


Abbildung 3: Der Patlak Plot

2.6 Datenverarbeitung mit SPM2

Bei jedem Probanden und Patienten wurde ein hochauflösendes 3D MPRAGE anatomisches MRT mit dem Siemens VisionR 1.5 Tomograph durchgeführt. Als Analyseprogramm wurde SPM2 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience Group, London, UK; http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm) mit seinen Standardalgorithmen verwendet.

Jeder individuelle Datensatz wurde zunächst mit dem dazugehörigen parametrischen Ki Bild koregistriert. Dazu wurde die Netto Einstromkonstante Ki (Einheit mL x min^{-1} x g^{-1}) in einem Parameterbild für die zu messende Region, Striatum, und ein Summenbild, welches das gesamte integrierte 18F-DOPA Signal für die Messzeit 0-90 Minuten darstellt, für jedes einzelne Pixel generiert. Der so erstellte Volumendatensatz wurde mit dem MRT jedes einzelnen Probanden koregistriert.

Die Koregistrierung wurde dazu verwendet, Bewegungsartefakte zu minimieren. Die verschiedenen Einzelbilder waren durch Bewegungsartefakte nicht deckungsgleich. Jedes Einzelbild wurde durch die Koregistrierung voxelweise in seiner

räumlichen Position definiert und die Verschiebung der Einzelbilder errechnet. Dann wurde eine Bewegungskorrektur durchgeführt. Als Referenz wurde das erste Einzelbild verwendet.
Bei der Übereinanderlagerung der Bilder wurde immer das Source-Image an das Target-Image angepasst. Das Source-Image war bei der Koregistrierung das Summenbild, das Target-Image das MRT-Bild der einzelnen Patienten und Probanden.

Die parametrischen Bilder wurden normalisiert ($2x2x2mm^3$), indem die zu normalisierenden Parameter im individuellen MRT festgelegt wurden. [40, 94] . Das 3D-Template, welches hier verwendet wurde, ähnelt den Talairach Koordinaten. [78] Um anatomische Areale der Aktivität zuzuordnen, wurde ein frei zugängliches Programm unter MatLab6 hinzugezogen. [61, 62]
Durch die Normalisierung wurde die individuelle Anatomie auf einen standardisierten Raum angepasst.
Das T1.mnc (Template Image) war ein Standardgehirn, für das SPM2 die sogenannten MNI-Koordinaten (Montreal Neurological Institut) im Talairach Raum wiedergegeben hat. Dadurch wurden die unterschiedlichen Gehirne vergleichbar und die Areale mit vermehrtem, beziehungsweise vermindertem Ki-Einstrom, konnten anatomisch zugeordnet werden.

Das Talairach Koordinatensystem beruht auf einer transversalen Grundebene durch die vordere und hintere Komissur, auf einer koronaren Grundebene vertikal dazu durch die vordere Komissur und auf einer sagittalen Grundebene durch den Interhemispherenspalt. So sind gleiche morphologische Strukturen unterschiedlicher Gehirne immer an denselben Euklidischen Koordinaten x, y und z lokalisiert. Dies ist Voraussetzung für einen Gruppenvergleich.

Um die Daten weiter zu verarbeiten, wurden sie zunächst mit einer FWHM (full width half maximum) von 8 mm mit dem SPM2 Standardalgorythmus geglättet.
Dieser Vorgang führte zu einer Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses. Hier wurden die Verknüpfungen eines Bildpunktes mit benachbarten Punkten durch eine Filtermaske bewertet. Somit konnte echte Aktivität besser von Störsignalen abgegrenzt werden.

Zusammenfassend besteht die Datenverarbeitung aus den drei Schritten Core-gister (Koregistrieren), Normalize (Normalisieren) und Smouth (Glätten).

2.7 Datenanalyse mit SPM2

Die Probanden wurden zum Gruppenvergleich, wie beschrieben, in drei Gruppen eingeteilt.
Zum Gruppenvergleich wurde eine Analyse der Kovarianzen (ANCOVA) durchgeführt.
Dieses Analysemodel befasst sich mit dem Vergleich von Variablen in verschiedenen Gruppen unter Berücksichtigung zusätzlicher Kovariablen, welche die zu untersuchende abhängige Variable beeinflussen könnten. Es wird auf unsere Studie übertragen untersucht, ob ein Unterschied der Einstromkonstanten in den einzelnen Regionen bei den drei Gruppen tatsächlich vorhanden ist.
Für jedes Pixel im stereotaktischen Raum entsteht so ein speziell, adjustierter durchschnittlicher Ki-Wert. Die Nullhypothese geht davon aus, dass diese Ki-Werte für alle drei Gruppen gleich seien. Die Normalisierung erlaubt den Vergleich der durchschnittlichen Ki-Wertverteilungen in den drei Probandengruppen.
Eine Variation im Ki-Wert kann bei der ANCOVA durch drei Mechanismen verursacht werden. Diese wären, ein Störfaktor, eine Kovariable oder der zu untersuchende gewünschte Effekt. Ki ist die Größe der Aktivierung und entspricht der Steigung der Regressionsgeraden im Modell von ANCOVA.
Individuelle Unterschiede bei der Gesamtaufnahme wurden in der vorliegenden Studie dezimiert, indem die Gesamtaktivität als eine Kovariate angenommen wurde.
Die daraus resultierenden statistischen Parameter stellen eine SPM-Auswertung vom t-Test Typ dar.

Die Daten wurden auf zwei Arten analysiert. Zuerst wurde ein Verfahren auf das ganze Hirn angewendet. Als Signifikanzschwelle wurde ein p-Wert von $p<0.05$, unkorrigiert für multiple Vergleiche und eine Clustergröße von mindestens zehn Voxeln gewählt.

In einem zweiten Ansatz wurde mit einer definierten anatomischen Maske eine Korrektur der Werte durchgeführt. Diese speziell angefertigte Maske beinhaltet das Striatum und die Amygdala. [91] So konnten die durchschnittlichen Ki-Werte, der für die Krankheitsentstehung wichtigen anatomischen Bereiche, bei den Gruppen verglichen werden.

3 Ergebnisse

3.1 Von der Studie ausgeschlossene Patienten und Probanden

Nur 8 von 9 Datensätze der unbehandelten ADHS-Patienten konnten für die Auswertungen verwendet werden, weil ein Patient aufgrund seiner stark ausgeprägten Hyperaktivität, nicht lange genug im PET-Scanner liegen bleiben konnte.
Von den 23 gesunden Kontrollprobanden mussten zwei wegen nicht auswertbarer PET- beziehungsweise MRT-Daten ausgeschlossen werden. Bei einem Kontrollprobanden wurde im MRT als Zufallsbefund eine arteriovenöse Malformation rechts frontobasal festgestellt. Aufgrund dieser pathologischen Veränderung erfüllte er die Ausschlusskriterien und es wurde keine PET-Untersuchung mehr durchgeführt. Bei einem Kontrollprobanden konnte die MRT-Untersuchung aufgrund seiner großen Agoraphobie nicht durchgeführt werden.

Die Daten dieser Auswertungen beziehen sich auf 19 Kontrollprobanden, 8 unbehandelte ADHS-Patienten und 17 behandelte ADHS-Patienten.

3.2 Patienten- und Probandenkollektiv

Tabelle 5: Unbehandelte ADHS-Patienten der vorliegenden Studie

Unbehandelte ADHS-Patienten						
Patienten	Alter [Jahre]	Größe [cm]	Gewicht [kg]	Händigkeit	DSM IV	WURS
Ub 1	18	180	60	li	12	115
Ub 2	25	180	73	re	9	100
Ub 3	25	178	60	re	11	112
Ub 4	18	191	84	re	10	102
Ub 5	19	185	75	re	16	109
Ub 6	21	180	75	re	11	103
Ub 7	22	189	95	re	6	76
Ub 8	21	178	76	li	26	102

ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom, DSM IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV, WURS: Wender Utah Rating Scale, li: links, re: rechts, Spalte 1: Verschlüsselung der Patientennamen

Tabelle 6: Mit MPH behandelte ADHS-Patienten der vorliegenden Studie

Behandelte ADHS-Patienten						
Probanden	Alter [Jahre]	Größe [cm]	Gewicht [kg]	Händigkeit	DSM IV	WURS
B 1	18	181	56	re	13	91
B 2	19	200	112	re	15	110
B 3	20	185	75	re	13	129
B 4	20	182	71	re	11	101
B 5	18	185	74	re	11	79
B 6	22	190	72	re	12	100
B 7	23	187	81	re	13	80
B 8	20	178	59	li	14	122
B 9	18	170	82	re	14	130
B 10	18	176	61	re	14	178
B 11	20	179	68	re	9	69
B 12	24	182	88	re	6	131
B 13	18	176	77	re	8	97
B 14	19	196	69	re	35	148
B 15	21	178	75	re	6	83
B 16	21	172	70	li	10	63
B 17	20	190	107	re	28	165

ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom, DSM IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV, WURS: Wender Utah Rating Scale, li: links, re: rechts, Spalte 1: Verschlüsselung der Patientennamen, MPH: Methylphenidat

Tabelle 7: Kontrollprobanden der vorliegenden Studie

Kontrollen						
Probanden	Alter [Jahre]	Größe [cm]	Gewicht [kg]	Händigkeit	DSM IV	WURS
K 1	24	187	75	re	0	39
K 2	24	185	85	li	0	66
K 3	24	184	80	li	0	65
K 4	22	177	74	re	3	71
K 5	23	177	70	re	0	64
K 6	24	177	100	re	1	63
K 7	24	184	81	re	0	61
K 8	20	172	78	re	2	97
K 9	22	182	64	li	4	62
K 10	23	184	78	re	1	85
K 11	20	183	79	re	1	53
K 12	19	175	63	re	0	66
K 13	21	185	97	re	0	45
K 14	20	181	65	re	0	38
K 15	21	170	80	re	2	89
K 16	22	182	83	re	2	74
K 17	21	174	71	re	3	81
K 18	24	175	70	re	0	32
K 19	23	178	73	re	1	38

ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom, DSM IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV, WURS: Wender Utah Rating Scale, li: links, re: rechts, Spalte 1: Verschlüsselung der Patientennamen

Tabelle 8. Gruppenübersicht über die Patienten und Probanden

	Unbehandelte ADHS-Patienten			Behandelte ADHS-Patienten			Kontrollen		
	n			*n*			*n*		
Gesamt	8			17			19		
- derzeit mit MPH behandelt				8					
- MPH in der Vergangenheit				9					
Händigkeit									
Links	1			2			3		
Rechts	7			15			16		
	Durchs	*SA*	*Streuung*	*Durchs*	*SA*	*Streuung*	*Durchs*	*SA*	*Streuung*
Alter [Jahre]	21	2,8	18-25	20	1,82	18-24	22	1,7	19-24
Größe [m]	1,83	5,07	1,78-1,91	1,82	8,06	1,70-2,0	1,80	4,76	1,70-1,87
Gewicht [kg]	75	11,56	60-95	76,29	14,94	56-112	77,16	10,1	63-100
BMI	22,3	2,6	18,5-26,6	23,03	3,7	17,1-29,6	23,81	2,8	19,3-31,9
Alkohol									
sehr viel	0			2			1		
viel	1			4			3		
normal	2			4			11		
wenig	3			3			3		
keinen	1			4			1		
THC-Konsum									
ja	4			8			8		
nein	4			9			11		
mehr als 100d/J	3			3			0		
Nikotinkonsum									
Ja	3			10			9		
nein	5			7			10		
(Zigaretten/d)	3-12			6-25			0,3-40		
Bildung:Abitur ja	5			12			13		
nein	3			5			6		
	Durchs	*SA*	*Streuung*	*Durchs*	*SA*	*Streuung*	*Durchs*	*SA*	*Streuung*
IQ	121,28	44,34	98-135	115,75	13,27	83-139	120,53	10,73	99-140
Wender Utah Rating Scale	102,38	11,94	76-115	110,34	33,19	63-178	62,58	18,35	32-97
ADHS (DSM IV)									
I Unaufmerksamkeit	6,88			6,29			0,68		
II Hyperaktivität	3,63			4,71			0,21		
III Impulsivität	2,13			2,65			0,16		
Total:	12,63	6,09	6-26	13,65	7,36	6-35	1,05	1,27	0-4

n: Probanden- bzw Patientenanzahl, BMI: Body Mass Index, Durchs.: Durchschnitt, SA: Standardabweichung, ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom, DSM IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV, MPH: Methylphenidat THC: Tetrahydrocanabinol, Alkoholkonsumbewertung; viel: über zwei Alkoholika pro Tag, sehr viel: über drei Alkoholika pro Tag, oder regelmäßige, exzessive Räusche am Wochenende

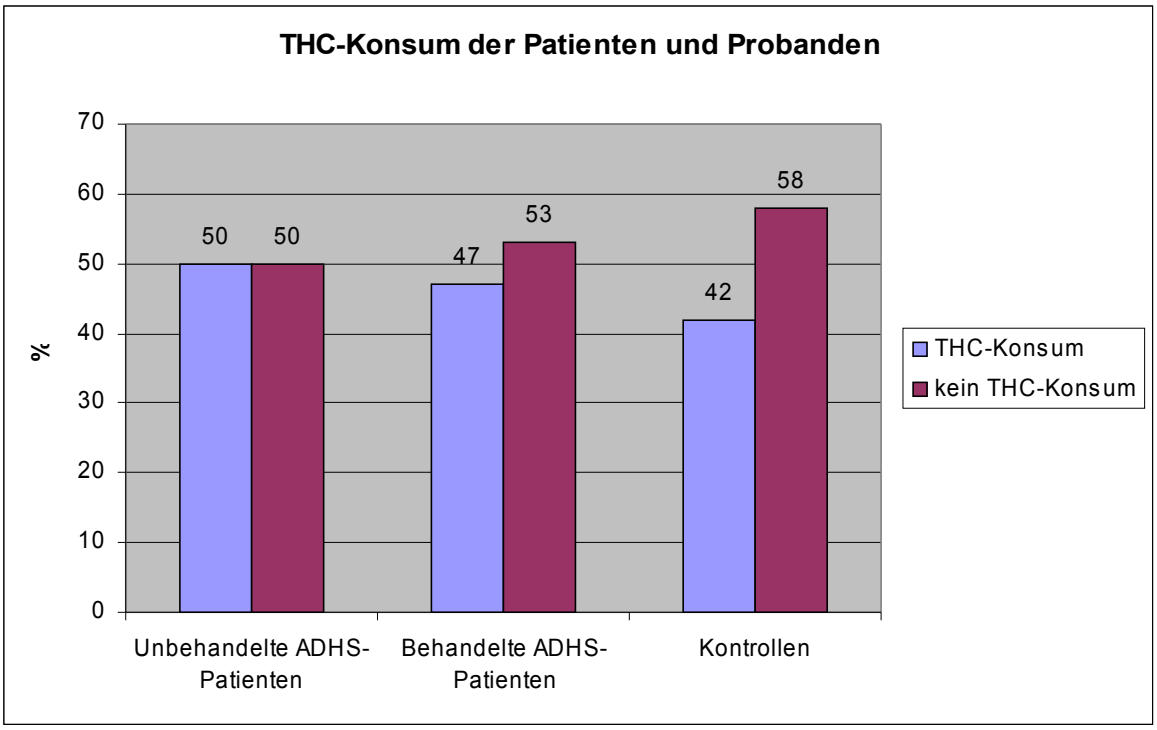


Abbildung 5: THC-Konsum der Patienten und Probanden
ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom, THC: Tetrahydrocanabinol

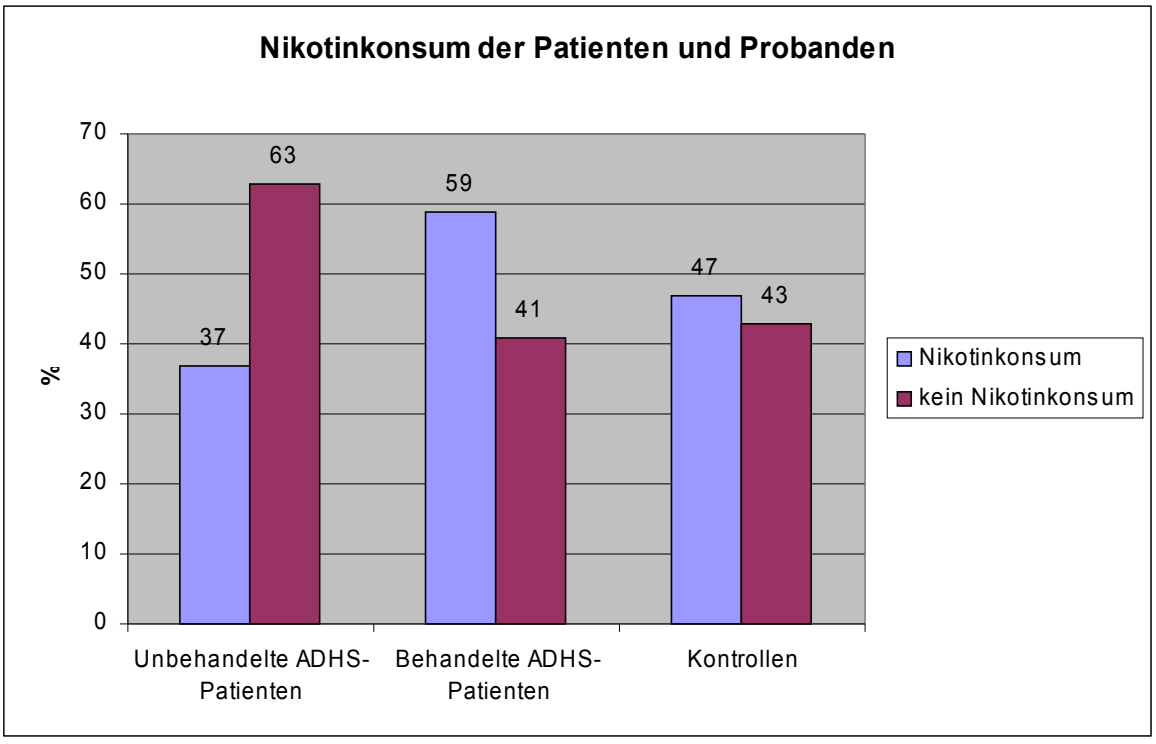


Abbildung 6: Nikotinkonsum der Patienten und Probanden
ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom

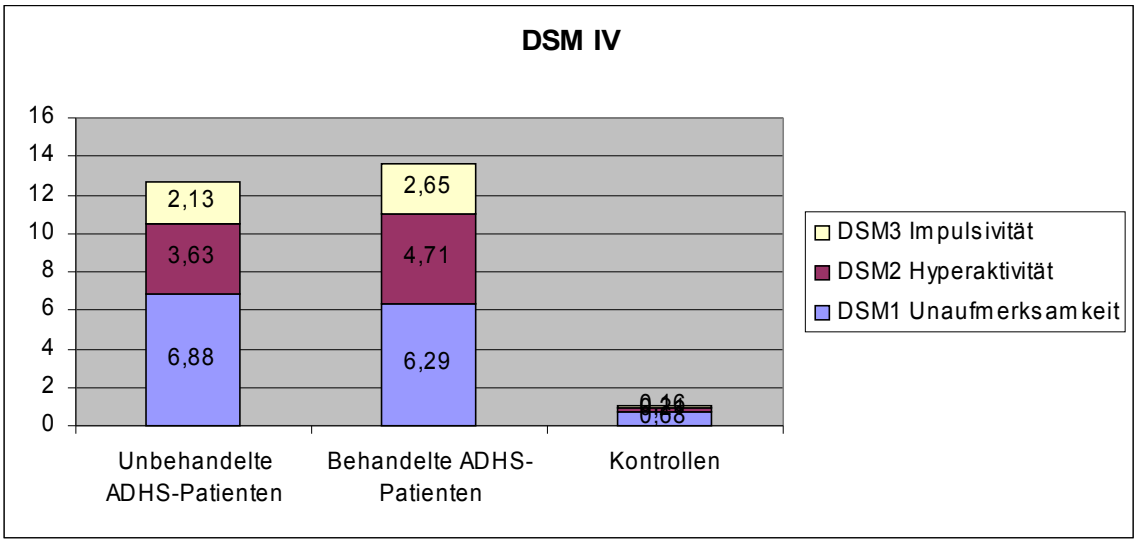


Abbildung 7: DSM IV der Patienten und Probanden
DSM IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV, ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom

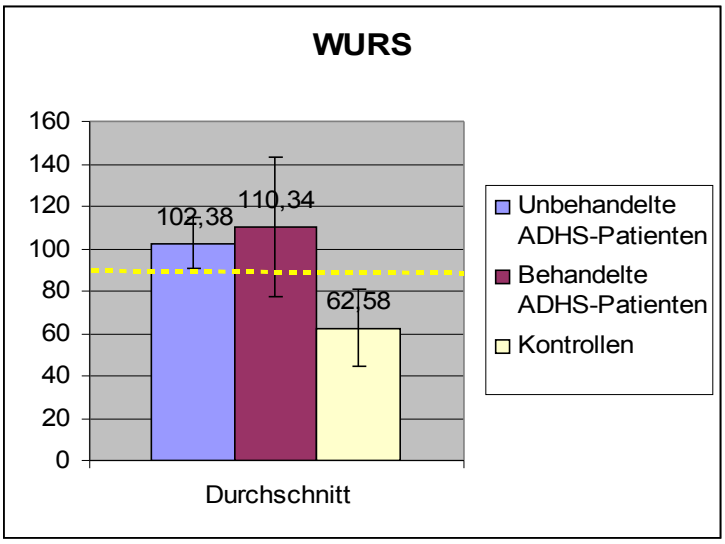


Abbildung 8: WURS der Patienten und Probanden
WURS: Wender Utah Rating Scale, ADHS: Aufmerksamkeitdefizit-Hyperaktivitätssyndrom

3.3 Ergebnisse der SPM2-Analyse

Wie in der Methodik beschrieben, handelt es sich bei den Koordinaten x, y und z um Lokalisationskoordinaten, die verschiedene Gehirne in einem Standardgehirn, ähnlich den Tailairach Koordinaten, vergleichbar machen. So werden Aktivitätsänderungen in bestimmten Regionen immer mit den gleichen Koordinaten angegeben. Die Signifikanz wird durch p beschrieben, das Ausmaß der Aktivitätsänderung durch k.

3.3.1 Unbehandelte ADHS-Patienten versus Kontrollen

Unbehandelte ADHS-Patienten versus Kontrollen: Relative Verminderung des Ki-Werts

Im Vergleich der unbehandelten ADHS-Patienten mit der gesunden Kontrollgruppe, zeigte sich eine Verminderung der Einstromkonstante im linken Putamen. Die MNI Koordinaten des Aktivitätszentrums der Cluster nach der Small Volume Korrektur waren: x=-22, y=0, z=-10, k=57, p=0.022.
Eine Verminderung des Ki-Werts war auch in der rechten Amygdala mit den MNI Koordinaten x=28, y=-6, z=-22; k=3, p=0.039 zu messen.

Tabelle 9: Unbehandelte ADHS-Patienten versus Kontrollen: Relative Verminderung des Ki-Werts

MNI **Region**	**x**	**y**	**z**	**k**	**p**
linkes Putamen	-22	0	-10	57	0.022
rechte Amygdala	28	-6	-22	3	0.039

MNI: Montreal Institute of Neurology, ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom
p: Signifikanz; Signifikanzschwelle: p< 0.05, unkorrigiert für multiple Vergleiche
k: Clusteraktivität, k≥ 10 Voxel
x, y und z: Lokalisationskoordinaten, ähnlich den Talairach Koordinaten

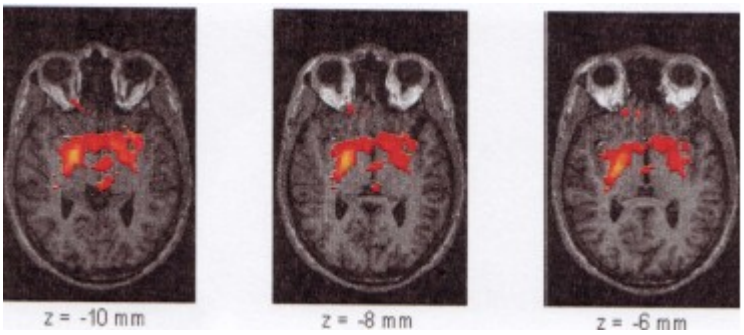


Abbildung 9: Unbehandelte ADHS-Patienten versus Kontrollen: Relative Verminderung des Ki-Werts im linken Putamen

ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom

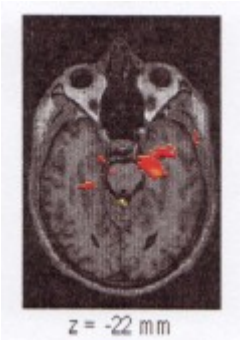


Abbildung 10: Unbehandelte ADHS-Patienten versus Kontrollen: Relative Verminderung des Ki-Werts in der rechten Amygdala

ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom

Unbehandelte ADHS-Patienten versus Kontrollen: Relative Erhöhung des Ki Werts

Die Gruppe der Unbehandelten zeigte im Vergleich mit der Kontrollgruppe einen größeren Ki-Wert im linken Inselkortex und der Amygdala mit den Koordinaten x=-18, y=26, z=-4, k=126, p=0.001.

Tabelle 10: Unbehandelte ADHS-Patienten versus Kontrollen: Relative Erhöhung des Ki-Werts

MNI **Region**	**x**	**y**	**z**	**k**	**p**
linke Insula/Amygdala	-18	26	-4	126	0.001

MNI: Montreal Institute of Neurology, ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom
p: Signifikanz; Signifikanzschwelle: p< 0.05, unkorrigiert für multiple Vergleiche
k: Klusteraktivität, k≥ 10 Voxel
x, y und z: Lokalisationskoordinaten, ähnlich den Talairach Koordinaten

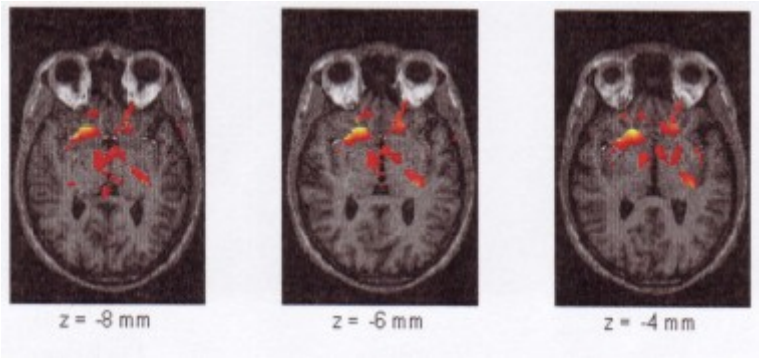


Abbildung 11: Unbehandelte ADHS-Patienten versus Kontrollen: Relative Erhöhung des Ki-Werts in der linken Insula und der linken Amygdala

ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom

3.3.2 Behandelte ADHS-Patienten versus Kontrollen

Behandelte ADHS-Patienten versus Kontrollen: Relative Verminderung des Ki-Werts

Im Gruppenvergleich der behandelten ADHS-Patienten mit der Kontrollgruppe ergab sich eine Verminderung der Einstromkonstante im bilaterealen Nucleus Caudatus, im bilateralen Putamen und in der Amygdala. Am ausgeprägtesten war diese Verminderung auf der rechten Seite zu messen. Die MNI Koordinaten des Aktivitätszentrums der Cluster nach der Small Volume Korrektur waren: links: x=-26, y=-4, z=-6, k=613, p=0.043 und rechts: x=26, y=-8, z=-22, k=855, p=0.02.

Tabelle 11: Behandelte ADHS-Patienten versus Kontrollen: Relative Verminderung des Ki-Werts

MNI **Region**	**x**	**y**	**z**	**k**	**p**
linkes Putamen, Nucleus Caudatus und Amygdala	-26	-4	-6	613	0.043
rechtes Putamen, Nucleus Caudatus und Amygdala	26	-8	-22	855	0.02

MNI: Montreal Institute of Neurology, ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom
p: Signifikanz; Signifikanzschwelle: p< 0.05, unkorrigiert für multiple Vergleiche
k: Clusteraktivität, k≥ 10 Voxel
x, y und z: Lokalisationskoordinaten, ähnlich den Talairach Koordinaten

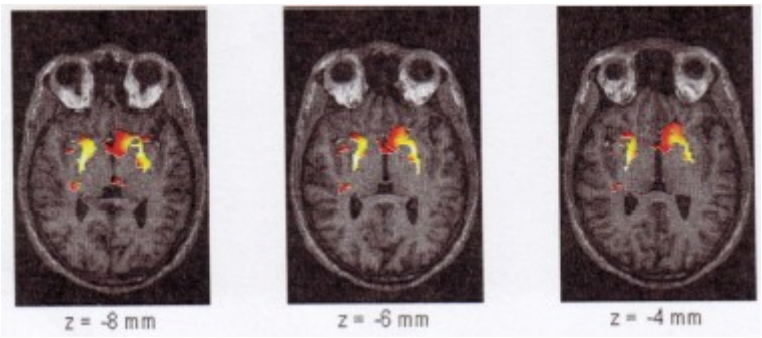


Abbildung 12: Behandelte ADHS-Patienten versus Kontrollen: Relative Verminderung des Ki-Werts im linken Putamen, Nucleus Caudatus und Amygdala
ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom

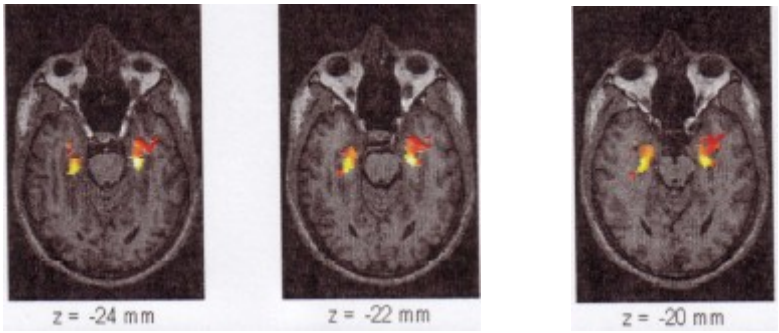


Abbildung 13: Behandelte ADHS-Patienten versus Kontrollen: Relative Verminderung des Ki-Werts im rechten Putamen, Nucleus Caudatus und Amygdala
ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom

Behandelte ADHS-Patienten versus Kontrollen: Relative Erhöhung des Ki-Werts

Es konnte keine signifikante Erhöhung des Ki-Werts bei den behandelten ADHS-Patienten gegenüber der Kontrollgruppe festgestellt werden.

3.3.3 Behandelte ADHS-Patienten versus unbehandelte ADHS-Patienten

Im Vergleich der behandelten mit der unbehandelten ADHS-Gruppe zeigte sich keine signifikante Erhöhung der Einstromkonstante.

Eine Verminderung des Ki-Werts wurde jedoch in der Insula, der Amygdala und bilateral im Putamen gemessen. Die MNI Koordinaten waren auf der linken Seite x=-26, y=-4, z=-18, k=168, p=0.001 und auf der rechten Seite x=-28, y=20, z=-4, k=279 p=0.129.

Behandelte ADHS-Patienten versus unbehandelte ADHS-Patienten: Relative Verminderung von Ki

Tabelle 12: Behandelte ADHS-Patienten versus unbehandelte ADHS-Patienten: Relative Verminderung des Ki-Werts

MNI **Region**	**x**	**y**	**z**	**k**	**p**
linkes Putamen, Amygdala und Insula	-26	-4	-18	168	0.001
rechtes Putamen, Amygdala und Insula	-28	20	-4	279	0.129

MNI: Montreal Institute of Neurology, ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom
p: Signifikanz; Signifikanzschwelle: p< 0.05, unkorrigiert für multiple Vergleiche
k: Clusteraktivität, k≥ 10 Voxel
x, y und z: Lokalisationskoordinaten, ähnlich den Talairach Koordinaten

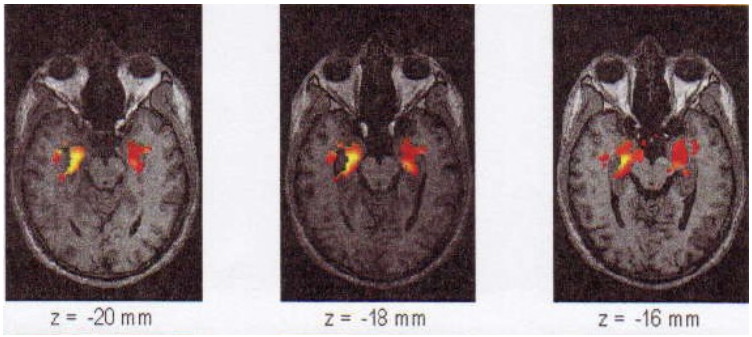


Abbildung 14: Behandelte ADHS-Patienten versus unbehandelte ADHS-Patienten: Relative Verminderung des Ki-Werts im linken Putamen, Amygdala und Insula

ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom

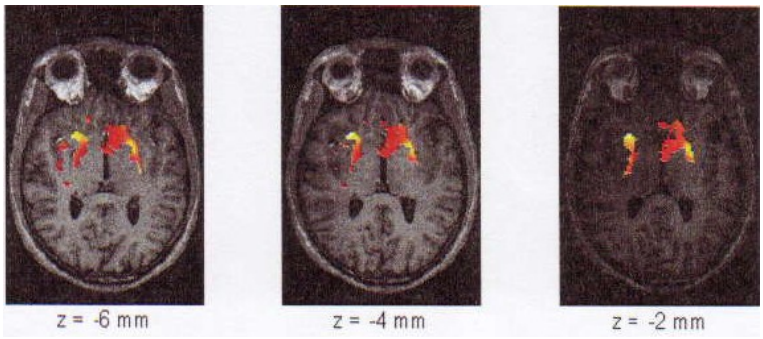


Abbildung 15: Behandelte ADHS-Patienten versus unbehandelte ADHS-Patienten: Relative Verminderung des Ki-Werts im rechten Putamen, Amygdala und Insula
ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom

Behandelte ADHS-Patienten versus unbehandelte ADHS-Patienten: Relative Erhöhung von Ki

Es konnte keine signifikante Erhöhung des Ki-Werts bei den behandelten ADHS-Patienten gegenüber den unbehandelten ADHS-Patienten festgestellt werden.

3.3.4 ADHS-Patienten versus Kontrollen

ADHS-Patienten versus Kontrollen: Relative Verminderung von Ki

Im Gruppenvergleich der ADHS-Patienten mit der Kontrollgruppe ergab sich eine Verminderung der Einstromkonstante im bilaterealen Nucleus Caudatus, im bilateralen Putamen und in der Amygdala. Am ausgeprägtesten war diese Verminderung auf der rechten Seite zu messen. Die MNI Koordinaten des Aktivitätszentrums der Cluster nach der Small Volume Korrektur waren: links: x=-26, y=-4, z=-6, k=487, p=0.078 und rechts: x=26, y=-6, z=-22, k=660, p=0.044.

Tabelle 13: ADHS-Patienten versus Kontrollen: Relative Verminderung des Ki-Werts

Region	MNI x	y	z	k	p
linkes Putamen, Nucleus Caudatus und Amygdala	-26	-4	-6	487	0.078
rechtes Putamen, Nucleus Caudatus und Amygdala	26	-6	-22	660	0.044

MNI: Montreal Institute of Neurology, ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom
p: Signifikanz; Signifikanzschwelle: p< 0.05, unkorrigiert für multiple Vergleiche
k: Clusteraktivität, k≥ 10 Voxel
x, y und z: Lokalisationskoordinaten, ähnlich den Talairach Koordinaten

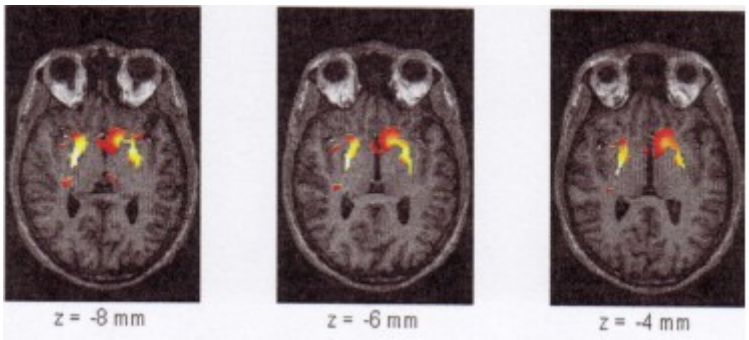


Abbildung 16: ADHS-Patienten versus Kontrollen: Relative Verminderung des Ki-Werts im linken Putamen, Nucleus Caudatus und Amygdala

ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom

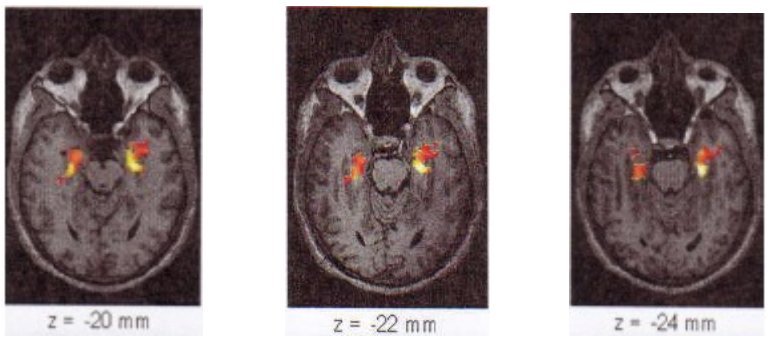


Abbildung 17: ADHS-Patienten versus Kontrollen: Relative Verminderung des Ki-Werts im rechten Putamen, Nucleus Caudatus und Amygdala

ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom

ADHS-Patienten versus Kontrollen: Relative Erhöhung des Ki-Werts

Es konnte keine signifikante Erhöhung des Ki-Werts bei den ADHS-Patienten gegenüber den Kontrollprobanden festgestellt werden.

4 Diskussion

4.1 Physiologische Erklärungsmodelle für eine Erhöhung der Einstromkonstante Ki

Die vorliegende in vivo [^{18}F]L-DOPA-PET Studie, ist die erste Studie, in der eine Ganzhirnuntersuchung (SPM) durchgeführt wurde. So konnten bei ADHS-Patienten nicht nur im Striatum Veränderungen des dopaminergen Stoffwechsels im Vergleich zur Kontrollgruppe detektiert werden, sondern auch bilateral in der Amygdala.
Wie komplex die Pathophysiologie des ADHS ist, zeigte sich im Gruppenvergleich der unbehandelten ADHS-Patienten mit der gesunden Kontrollgruppe. Die Veränderungen, die gemessen wurden, differierten in den unterschiedlichen Regionen. Es waren, in Relation zu einem Normalkollektiv, sowohl dopaminerge Neuronenverbände mit erhöhter Aktivität, als auch mit erniedrigter Aktivität zu messen.

Die Einstromkonstante Ki hängt mit der Dopaminsyntheserate und damit der Dopamindecarboxylase und der Dopaminspeicherkapazität zusammen.

Für eine erhöhte Aufnahme von [^{18}F]L-DOPA kann es verschiedene Ursachen geben. Eine erhöhte Aufnahme dieses Agens könnte durch eine erhöhte Aktivität der DOPA-Decarboxylase bedingt sein. Diese erhöhte Aktivität könnte sowohl strukturell, als auch funktionell hervorgerufen werden. Eine strukturelle Veränderung könnte eine erhöhte Anzahl dopaminerger Neurone sein.
Eine erhöhte Ki könnte bildgebendes Korrelat einer erhöhten Enzymkonzentration oder einer höheren Enzymaktivität sein und wäre damit funktionell verursacht.
Die Aktivitätserhöhung der DOPA-Decarboxylase könnte ein Kompensationsmechanismus aufgrund einer primär niedrigen postsynaptische Dopaminfunktion sein. Dies könnte beispielsweise eine niedrige extrazelluläre Dopaminkonzentration sein.

Die erhöhte Aufnahme von [^{18}F]L-DOPA könnte auch Folge einer erhöhten Dopaminspeicherkapazität sein. Die vesikuläre Speicherung von Dopamin ist von dem vesikulären monoaminergen Transporter (vMAT) und von dem membranständigen

Dopamintransporter (DAT) abhängig. Eine vermehrte Speicherung von Dopamin könnte der Grund für zu niedrige extrazelluläre Dopaminspiegel sein. Auch hier könnte es sich um einen Kompensationsmechanismus als Reaktion auf initial zu hohe Dopaminkonzentrationen handeln.
Den Autoren gemäß, inhibiert Methylphenidat den DAT auf der präsynaptischen Seite und erhöht so die Dopaminkonzentration im synaptischen Spalt. MPH scheint, aufgrund dieser Effekte, der erhöhten Dopaminumsatzrate entgegenzuwirken. [55, 85]

4.2 Diskussion der Ergebnisse der vorliegenden Studie

Die Patienten und Probanden wurden bezüglich Alter, IQ, Nikotinkonsum und Drogenkonsum angeglichen. Auf eine ähnliche Ausprägung der Symptomatik des ADHS in den beiden Patientengruppen wurde geachtet, was sich in vergleichbaren DSM IV- und WURS-Werten zeigte. Die gemessenen Veränderungen im präsynaptischen dopaminergen System können also nicht auf eine unterschiedlich ausgeprägte ADHS-Symptomatik bei den Patienten zurückgeführt werden.
In beiden Patientengruppen zeigte sich eine relative Erniedrigung der Einstromkonstante im linken Putamen und in der rechten Amygdala. Der global striatale Effekt von MPH zeigte sich jedoch bei der Gruppe der behandelten ADHS-Patienten. Bei ihnen war ein deutlich reduzierter Einstrom von [^{18}F]L-DOPA beid-seits im Striatum und der Amygdala zu messen. Dieser reduzierte Einstrom von [^{18}F]L-DOPA zeigte sich auf der rechten Seite deutlicher, als auf der linken Seite.
Interessanterweise war der dopaminerge Metabolismus in der Amygdala in allen drei Gruppen unterschiedlich. Bei den unbehandelten Patienten war eine erhöhte DOPA-Aufnahme, in der linken Amygdala und in der linken Insula zu verzeichnen, wohingegen eine Vorbehandlung mit MPH offenbar zu einer generalisierten Reduktion der DOPA-Aufnahme in der Amygdala führte.
Die unbehandelten ADHS-Patienten zeigten im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe ein dysreguliertes Dopaminsystem, das sich in Arealen mit vermehrter und verminderter DOPA-Aufnahme widerspiegelte. Dieser Störung scheint Methylphenidat entgegen zu wirken. MPH scheint zu einer Normalisierung auf niedrigerem Niveau als bei gesunden Probanden zu führen.

Eine Behandlung mit Methylphenidat scheint die Dopaminumsatzrate von ADHS-Patienten beidseits im Putamen, der Amygdala und der Insula zu senken.
Im Vergleich der unbehandelten ADHS-Patienten mit den behandelten ADHS-Patienten konnten keine Areale mit erhöhter Einstromkonstante gemessen wer-den.
Der Dopaminmetabolismus ist bei den behandelten ADHS-Patienten im Vergleich zu der Kontrollgruppe deutlich reduziert. In diesem Gruppenvergleich war die stärkste Erniedrigung der Einstromkonstante im gesamten Striatum und der Amygdala messbar.

Interessant ist in diesem Zusammenhang eine SPECT-Studie [31], die eine Normalisierung der Dopamintransporterdichte bei Follow-up Untersuchungen mindestens 4 Wochen nach Beendigung der MPH-Einnahme ergab. In dieser Studie wurden die Effekte von Methylphenidat auf das dopaminerge System bei fünf ADHS-Patienten untersucht. Ziel dieser Studie war es, die Auswirkungen von MPH, die über den rein pharmakologischen Effekt hinausgehen und somit länger andauern, zu erforschen. Die fünf ADHS-Patienten wurden vor Behandlungsbeginn mit MPH, während der 9-20 monatigen Behandlung und mindestens 4 Wochen nach Beendigung der Medikation untersucht. Wie zu erwarten, war die gemessene Dopamintransporterdichte der ADHS-Patienten während der MPH-Einnahme zunächst erniedrigt. Die Autoren postulieren, dass ein Anstieg der Transporterdichte auf den Ausgangswert Wochen nach Beendigung der MPH-Einnahme gegen eine per-sistierende Schädigung der nigrostriatalen dopaminergen Zellen sprechen würde. Langfristige Veränderungen im dopaminergen Metabolismus konnten in der SPECT-Studie nicht gemessen werden. [31]
Diese Studie unterstützt die These der „immediate early genes“. Bei dieser Hypothese handelt es sich um Effekte von MPH, die über die reine pharmakologische Wirkung von Methylphenidat hinausgehen. Hier werden, als Reaktion auf das einwirkende Agens, so genante „ immediate early genes“ (IEGs) exprimiert. Die Expression sistiert einige Wochen nach Beendigung der MPH-Einnahme. [18]
Es wäre möglich, dass die in der vorliegenden Studie gemessene verminderte Aktivität des dopaminergen Systems bei mit MPH behandelten ADHS Patienten, teilweise auf die Expression von „immediate early genes“ zurück zu führen ist. Alle Patienten hatten ihre Medikation zwar mindestens eine Woche vor dem Untersu-

chungstag abgesetzt. Es ist jedoch davon auszugehen, dass dieser Zeitraum für eine komplette Rückbildung nicht ausreichend war.

Die Veränderungen, die wir im dopaminergen Metabolismus gefunden haben, deuten auf pathophysiologischen Veränderungen in den amygdalostriatalen Projektionen hin. Diese könnten auf eine verminderte Inhibitionskontrolle im präfrontalen Kortex zurück zu führen sein. [41, 79] Eine Dysfunktion in diesen emotionsregulierenden Hirnregionen könnte mitverantwortlich für die mangelnde Impulskontrolle der ADHS-Patienten sein.

4.3 Bisherige 6-[^{18}F]-Fluoro-L-Dopa PET-Studien zum ADHS

Bisher wurden zwei [^{18}F]-L-DOPA-PET-Studien veröffentlicht. [26,27] Eine Studie wurde mit erwachsenen männlichen und weiblichen ADHS-Patienten durchgeführt, die im Durchschnitt 40 Jahre alt waren. Diese Patienten wurden mit einer signifikant jüngeren Kontrollgruppe verglichen. [26] In der zweiten Studie wurden Jungen und Mädchen im Alter von durchschnittlich 14 Jahren untersucht. 10 ADHS-Patienten wurden mit 10 Kontrollprobanden verglichen. [27]
In der mit Erwachsenen durchgeführten PET-Studie wurden 17 ADHS-Patienten mit 23 Kontrollen verglichen. In der Erwachsenengruppe wurde eine signifikant niedrigere [F^{18}]-DOPA-Aufnahme in den medialen und linken präfrontalen Arealen gemessen als in der Kontrollgruppe. Keine Veränderungen konnten im Mittelhirn gefunden werden. In der Kinder- beziehungsweise Jugendgruppe wurde hingegen eine vermehrte [^{18}F]-DOPA-Anreicherung im rechten Mittelhirn gemessen. Hier konnten keine Veränderungen der [^{18}F]DOPA-Aufnahme im Striatum und dem präfrontalen Kortex zwischen den im Alter gleichgestellten Gruppen gezeigt werden.
Wenn man diese Ergebnisse mit den jetzigen Resultaten vergleicht, lassen sich viele Unterschiede und im Wesentlichen kaum Gemeinsamkeiten feststellen.

Dies kann einmal in den verschiedenen Verfahren der Datenverarbeitung begründet sein. In den beiden vorangegangenen Studien wurden statische PET-Verfahren verwendet. Die Messung erfolgte 90 Minuten nach der intravenösen Applikation des Radiopharmakons. In der vorliegenden Studie wurde, mit dem Vorteil Infor-

mationen über die Dynamik der [^{18}F]DOPA-Aufnahme gewinnen zu können, eine dynamische Technik angewand. So konnten Aktivitätsänderungen, die im Verlauf der Messungen auftraten, berücksichtigt werden. Zudem ist eine Datenanalyse mit SPM2 genauer, als ein Analyseverfahren, das nur auf dem Pat-lack Plot mit anschließendem t-test beruht.

Ein weiterer und vielleicht viel bedeutenderer Grund für die unterschiedlichen Resultate, könnte die große Plastizität des Gehirns sein. Vor allem das dopaminerge System ist extrem anpassungsfähig und veränderbar. Neuronenverbände, die vermehrt benutzt werden, werden auch besser ausgebildet, wohingegen neurona-le Netzwerke, welche wenig genutzt werden, sich zurück bilden. Wenn man davon ausgeht, dass ADHS-Patienten zwar über die gleichen neuronalen Netzwerke wie gesunde Menschen verfügen, diese aber anders verwenden, ist es nicht verwunderlich, dass eine andere Verteilung der Transmitterkonzentrationen messbar ist. Das Dopaminsystem unterliegt lebenslangen Veränderungen. Besonders deutlich zeigt sich die Fähigkeit zur Anpassung in der Kindheit. Das Gehirn bleibt jedoch auch in der Adoleszenz und im gesamten Erwachsenenalter keineswegs statisch. Gezeigt werden kann diese Besonderheit des Gehirns auch in der Art, wie die Dopaminausschüttung durch Tätigkeiten wie Meditation, Sport und soziale Interaktion beeinflusst werden kann. [48, 60] Zudem gibt es tierexperimentelle Befunde, die eine verstärkte Ausprägung der dopaminergen mesokortikalen Projektionen durch stimulierende Aufzuchtbedingungen und eine verminderte Ausprägung dieser Strukturen durch deprivierende Bedingungen bei Ratten beweisen. [102]

Vermutlich ist neben der technisch relativ unterschiedlichen Herangehensweise an die Datenverarbeitung, die Plastizität des Gehirns für die gemessenen Unterschiede in den unterschiedlichen Altersgruppen verantwortlich.

Zudem korrigierten die beiden vorangegangenen Studien [26, 27] ihre Daten nicht auf eine etwaig erfolgte Methylphenidatverordnung. Wie durch unsere Arbeit demonstriert, hat eine Behandlung mit MPH einen Effekt auf den DOPA-Einstrom. MPH normalisiert vermutlich Inbalancen im nigrostriatalen und amygdalostriatalen dopaminergen System oder gleicht dieses an den Normalzustand an.

4.4 Auswirkungen der Behandlung mit MPH

Methylphenidat ist derzeit das Medikament der ersten Wahl. Obwohl MPH das Medikament der ersten Wahl für die Behandlung von ADHS ist und seit über 50 Jahren verordnet wird, konnte der Wirkungsmechanismus bis heute noch nicht vollständig verstanden werden.

Es werden zwei hypothetische Wirkmechanismen diskutiert. Beide gehen davon aus, dass die Hauptwirkung von MPH in der Blockade der Dopamintransporter besteht. In therapeutischer Dosierung blockiert MPH 50-70% der DAT. [84, 86, 88]
Eine Hypothese geht von einer Autoregulation der sehr sensiblen dopaminergen Neurone aus. Der durch MPH induzierte kurzfristige Dopaminanstieg im synaptischen Spalt, würde zu einer Aktivierung der hemmenden Autorezeptoren führen, welche reaktiv die Dopaminausschüttung langfristig vermindern. [73] Die erhöhte DAT-Dichte bei ADHS-Patienten könnte Ausdruck einer erhöhten Innervationsdichte in den Zielgebieten der dopaminergen Projektionen sein. Demzufolge käme es nach einer kurzzeitigen Dopaminüberflutung durch MPH zu einer länger dauernden Verringerung der eigenen neuronalen Dopaminfreisetzug durch Stimuli.
Die andere Hypothese geht von einer völlig anderen Konstellation aus. Da Dopamintransporter die Hauptregulatoren für Dopamin im Extrazellulärraum sind, würde ihre Blockade zu einer Verstärkung des Dopaminsignals führen. Auch diese These lässt sich begründen. Dopamin wird ausgeschüttet, wenn eine neue, interessante Aufgabe zu bewältigen ist, oder der Mensch auf etwas aufmerksam wird. [88, 57] Der Transmitter Dopamin moduliert Motivation und hebt die Wichtigkeit einer bestimmten Aufgabe hervor, wodurch sich automatisch die Leistung verbessert. Diese These geht davon aus, dass die dopaminerge Ausschüttung durch einen bestimmten Stimulus bei ADHS-Patienten nicht ausreicht, um diesen Stimulus als hinreichend wichtig zu beurteilen und damit dauerhaft darauf zu fokusieren. Der Patient kann sich durch das durch MPH verstärkte Dopaminsignal besser auf eine Aufgabe fokusieren. Somit wird die Aufmerksamkeit erhöht und die Ablenkbarkeit vermindert. [88]
Dieses Konzept wird durch eine [^{11}C] Racloprid-Studie unterstützt, die mit jungen, gesunden Männern mit Placebo beziehungsweise 60 mg Methylphenidat durchgeführt wurde. [88] In dieser Studie konnte eine reduzierte Rezeptorbindung des

[^{11}C]Racloprid bei Probanden nach MPH-Gabe gemessen werden, die ihren Ursprung in einer verstärkten Konkurrenz mit dem körpereigenen Dopamin hat. In einigen Studien wird davon ausgegangen, dass die MPH-Wirkung direkt mit der DAT-Dichte korreliert. Nonresponder wären somit Patienten mit sehr niedriger DAT-Dichte. [49, 67]
Obwohl MPH die DAT blockiert, ist dieser Mechanismus wohl nicht der einzige Grund für den Anstieg des Dopamins im synaptischen Spalt. Es muss davon ausgegangen werden, dass der Dopaminspiegel zusätzlich von der indiviuell erzielten dopaminergen Ausschüttung abhängt. Dies zeigt eine Studie, die keine signifikante Korrelation zwischen der MPH-induzierten DAT-Blockade und Veränderungen im extrazellulären Dopaminspiegel feststellen konnte. [85] In dieser Studie gab es Probanden, die eine Blockade der DAT von über 50% und keinen Anstieg des extrazellulären Dopamins aufwiesen.
Die dopaminerge Ausschüttung wird vornehmlich durch Unterschiede in der Aktivität der dopaminergen Neurone und Umweltstimuli reguliert. [70] Diese Tatsache könnte die Varibilität in der Dosierung von MPH (0,1 bis 1 mg/kg) und das Vorhandensein von Nonrespondern erklären. Nonresponder könnten eine Patientengruppe mit sehr niedriger Aktivität der dopaminergen Neurone darstellen.

Wahrscheinlich kann, aufgrund der heterogenen Pathophysiologie, auch in Bezug auf die Nonresponder von einer Kombination beider Effekte und individuellen Unterschieden ausgegangen werden.

Zudem gibt es PET-Studien mit gesunden Probanden, welche für eine Kontext-Abhänigkeit der MPH-Wirkung sprechen. [88] MPH wirkt somit vorwiegend in Situationen, in denen Konzentration und Aufmerksamkeit erforderlich sind, während es in Ruhesituationen den Dopaminspiegel weniger beeinflusst.

Vieles spricht dafür, dass nicht etwa eine einfache Hochregulierung des dopaminergen Systems, sondern eine Dysregulation des gesamten dopaminergen Systems in beide Richtungen, Ursache für die Krankheitsentstehung des ADHS sein könnte. Diese Hypothese könnte auch erklären, warum in klinischen Studien sowohl Psychostimulanzien, als auch atypische Antipsychiotika und verhaltenstherapeutische Ansätze wirksam in der Behandlung von ADHS sind. [20]

Bei Kindern mit ADHS und einem unterdurchschnittlichen IQ erzielte die Kombination von Risperidon und Methylphenidat in Betracht auf die Hyperaktivität die besten Resultate. Diese Kombinationstherapie war einer alleinigen Therapie mit Psychostimulanzien überlegen. [2]

Durch die heterogene Pathophysiologie von ADHS ist es am wahrscheinlichsten, dass die Wirksamkeit der unterschiedlichen Therapieverfahren individuell verschieden ist. Die Pharmakotherapie scheint in den meisten Fällen verhaltenstherapeutischen Ansätzen überlegen zu sein. [36, 37] Das zeigte vor allem eine groß angelegte Profilstudie.

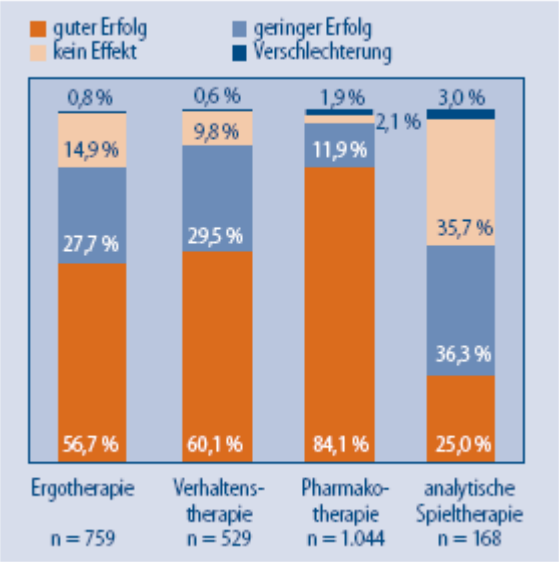


Abbildung 18: Erfolge der unterschiedlichen Therapieoptionen nach Elternurteil [37 S. 23]

Demgegenüber stehen die Ergebnisse der COMIS-Studie, [23] die mit 75 Kindern durchgeführt wurde. Diese Studie ergab, dass nur bei 30% der Kinder, welche mit alleiniger Verhaltenstherapie behandelt worden waren, eine zusätzliche Pharmakotherapie nötig war, wohingegen bei 80% der Kinder mit alleiniger Pharmakotherapie eine zusätzlich Verhaltenstherapie durchgeführt werden musste. Klar ist jedoch, dass der Therapieerfolg sich durch eine Kombination von Verhaltens- und Pharmakotherapie erheblich verbessert. [35, 38, 72, 101] Dieses flexible multimodale Therapiekonzept, in dem je nach individueller Symptomkonstellation verhal-

tenstherapeutische Interventionen mit medikamentöser Therapie mit Methylphenidat kombiniert werden, scheint die Therapie der Zukunft zu sein. [23, 101]

4.5 Der Einfluss des Alters auf das dopaminerge System

Unterschiede im Alter der Probanden könnten nicht nur für die unterschiedlichen Resultate in den drei [^{18}F]L-DOPA-PET Studien, sondern auch für die widersprüchlichen Ergebnisse in anderen PET und SPECT Studien, die Liganden für DAT oder Dopaminrezeptoren verwendet haben, verantwortlich sein. [22, 43, 52, 81, 84]

So konnte Van Dyck et al. [81] in einer SPECT-Studie mit [123I]2β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl)tropan([^{123}I])β-CIT einen linearen, symmetrischen Verlust der DAT im Putamen und dem Nucleus Caudatus von etwa 46% messen. Dieser Ab-fall der DAT-Konzentration war altersgebunden und in beiden Hemispheren der 126 gesunden Kontrollprobanden im Alter von 18-88 Jahren ausgeprägt.

Eine immunhistochemische Studie mit 33 Gehirnen konnte altersbezogene Veränderungen von DAT und den Dopaminrezeptoren D1 und D2 feststellen. Sichtbar war vor allem eine höhere Expression von DAT während der Adoleszens. [64] Auch hier sind die Ergebnisse der Studien widersprüchlich. Eine [^{18}F]L-DOPA-PET Studie mit gesunden Freiwilligen berichtete über eine altersgebundene Verminderung der [^{18}F]L-Dopaminspeicherkapazität. [56] Resultate aus anderen PET Studien und eine post-mortem Studie sprechen dagegen von keinen oder nur sehr unbedeutenden Veränderungen in der [^{18}F]L-DOPA Speicherung im Laufe des Alterungsprozesses. [47] Diese würden sich aber vorwiegend im Striatum abspielen.

Diskrepanzen im [^{18}F]L-Dopaminumsatz könnten aber auch auf physiologische entwicklungsbedingte Aspekte zurückzuführen sein. Giedd et al. [33] konnte beispielsweise eine nichtlineare Entwicklung der Dichte der grauen Substanz bis mindestens zum zwanzigsten Lebensalter messen. Die Dichte der grauen Sub-stanz vergrößerte sich bei seinen Probanden in der Pubertät und verminderte sich postpubertal. Die Dichte der grauen Substanz kann teilweise als indirekte Mess-methode für Neuronen und ihre Funktion, sowie die Dichte ihrer Synapsen gese-hen

werden. Deshalb sind schon im gesunden sich entwickelnden Gehirn Unter-schiede zwischen den einzelnen Probanden zu erwarten. Erst recht gilt das für eine Entwicklungsstörung der Neuronenverbände wie ADHS. Diese Störung könn-te die Anfälligkeit des neuronalen Systems auf störende Umweltfaktoren erhöhen.
Zudem ist das ADHS eine sehr heterogene Erkrankung. Deswegen sollten die Ergebnisse der Studien, die auch weiterhin meistens auf eine sehr kleine Anzahl zu untersuchender Patienten limitiert sind, sehr vorsichtig ausgewertet und interpretiert werden.

4.6 Effekte von Nikotinkonsum und Drogenabusus

Da Nikotin und Cannabis eine weite Verbreitung unter Jugendlichen, und vor allem ADHS-Patienten hat, war es nicht möglich, eine ausreichend große Kohorte von ADHS-Patienten ohne Psychostimulanzienbehandlung und ohne Nikotin- und/oder Drogenkonsum oder regelmäßigen Alkoholkonsum in der Anamnese zu finden. Erschwerend kommt hinzu, dass Nikotin und Cannabis die am häufigsten genutzten Selbstmedikationen junger, erwachsener ADHS-Patienten sind. [9, 10, 93, 96, 100] Deswegen wurden die Kontrollprobanden im Hinblick auf Alter, IQ, Händigkeit und nach ihren Gewohnheiten den Nikotin-, Drogen- und Alkoholkonsum betreffend, gematcht. So konnten wir den Effekt dieser Gewohnheiten auf die gemessenen Veränderungen im Transmittersystem vermindern. Zudem wurden, um die Angaben der Probanden zu überprüfen, Urinproben zur Detektion von THC, Ko-kain und anderen Drogen durchgeführt. Alle Proben waren negativ. So konnte si-chergestellt werden, dass sowohl die Probanden, als auch die Patienten mindes-tens eine Woche vor dem Untersuchungstag keine Drogen konsumiert hatten.

Die Auswirkungen des Rauchens auf die Dopaminausschüttung konnten in einer [^{11}C]Racloprid PET-Studie gezeigt werden. [17] Das Rauchen führte während dem Scannen zu einer signifikanten Reduktion der Tracerbindung. Festgestellt werden konnte diese Veränderung vor allem im ventralen Striatum. Es wird vermutet, dass die verminderte Tracerbindung auf eine vermehrte endogene Dopaminausschüttung zurück zu führen ist. [51, 75] Krause et al. [53] verglich in einer [99mTC]TRODAT-1 SPECT-Studie elf rauchende erwachsene ADHS-Patienten (7-40 Zigaretten pro Tag) mit elf nichtrauchenden ADHS-Patienten. Die Patienten beider Grup-

pen hatten keine anderen Drogen konsumiert. Erstaunlicherweise hat-ten die rauchenden ADHS-Patienten trotz höherer ADHS-Scores eine signifikant niedrigere DAT-Bindungskapazität. Die Autoren interpretierten ihr Ergebnis dahin-gehend, dass Nikotin ähnlich auf die striatale DAT-Expression wirkt, wie es Stimu-lanzien tun. [53, 100] Ebenso scheinen sich Drogen wie Cannabis und Kokain auf die DAT auszuwirken. [89] Dass diese Drogen häufig zur Selbstmedikation genutzt werden, ist deshalb nicht weiter verwunderlich.

Verdeutlicht wird die Ähnlichkeit dieser Substanzen durch die Tatsache, dass MPH in speziellen Applikationsformen selbst ein geringes Suchtpotential besitzt.

Methylphenidat hat, intravenös appliziert, durch seine schnelle Anflutung mit Peakwerten in 4-10 Minuten ein gewisses Suchtpotential. Probanden berichten über ein ähnliches Hochgefühl wie nach intravenöser Kokaingabe. [86] Die Ähn-lichkeit der Wirkung dieser beiden Substanzen wird verständlich, wenn man be-denkt, dass beide die DAT hemmen. Methylphenidat wird therapeutisch immer oral verabreicht. Durch diese Maßnahme kann der Missbrauch der Substanz mi-nimiert werden. Oral verabreicht, peakt MPH 60-90 Minuten nach der Ein-nahme. Durch die langsame Anflutung entsteht kein Hochgefühl. [36, 74, 87]

Dennoch wird MPH in einigen Fällen missbraucht. In einer zehnjährigen Querschnittstudie mit 98 Teilnehmern, davon 55 ADHS-Patienten und 43 Kontrollen, die psychotrope Substanzen erhalten hatten, gaben 11 % der ADHS Patienten an, ihre Medikamente verkauft zu haben. Bei der Kontrollgruppe hatte, nach eigenen Angaben, keiner die Medikamente verkauft. Zusätzlich berichteten 22% der ADHS-Patienten ihre Medikamente missbraucht zu haben, bei den Kontrollen waren es 5%. [100] Diese Ergebnisse betonen nochmals die Bedeutung von regelmäßigen Kontrollen einer ordnungsgemäßen Medikamenteneinnahme und einer ausführlichen Anamnese.

Um die Auswirkungen der Akutwirkung von Nikotin auf die Dopaminausschüttung und somit auf die Ergebnisse der vorliegenden Studie möglichst gering zu halten, wurden die Probanden angehalten, am Untersuchungstag nicht zu rauchen.

4.7 Methodendiskussion

Eine [^{18}F]-Fluoro-Dopa-PET-Studie eignet sich grundsätzlich sehr gut zur Untersuchung von Veränderungen und Unterschieden des präsynaptischen dopaminergen Systems von Probanden- beziehungsweise Patientengruppen. SPM mit dem Analysemodell ANCOVA ist ein sehr sensitives Verfahren, um diese Unterschiede darzustellen. Leider muss man bei fast allen Studien, die zum Thema ADHS durchgeführt wurden, die geringe Teilnehmerzahl berücksichtigen. Auch in dieser PET-Studie stellt die geringe Anzahl der Probanden und ADHS-Patienten, die Signifikanz der Ergebnisse betreffend, ein Problem dar.

Zudem war es nicht möglich genügend ADHS-Patienten zu finden, die weder über einen Nikotinkonsum, noch über einen Drogenmissbrauch in der Vergangenheit berichteten. Die gemessenen Unterschiede können daher, trotz bewusstem Matchen der drei Gruppen auf Händigkeit, Alter, IQ, Drogen und Nikotinkonsum, nicht eindeutig ausschließlich auf eine MPH-Wirkung beziehungsweise auf ein ADHS zurück geführt werden.

Zwischen den einzelnen Patienten und Probanden gibt es immer individuelle Unterschiede bei den präsynaptischen dopaminergen Neuronen und bei der [^{18}F]Fluor-Dopaaufnahme. Diese Unterschiede sind physiologisch vorhanden und nicht ausschließlich auf Alter, IQ und Substanzkonsum zurück zu führen.

Die Vergleichbarkeit mit anderen Studien ist durch die unterschiedlichen Untersuchungsmethoden eingeschränkt. Selbst bei den beiden bisherigen PET-Studien [26, 27] wurde nicht exakt die gleiche Methodik angewandt, wie in der vorliegenden Studie.

4.8 Fazit

In vivo Studien haben gezeigt, dass MPH, oral in therapeutischer Dosierung eingenommen, einen erheblichen Prozentsatz der präsynaptischen, striatalen DAT hemmt [32, 84, 87, 88] und damit signifikant den extrazellulären Dopaminspiegel anhebt. [55, 86] Trotz stark gehemmter Dopamintransporter steigt der extrazelluläre Dopaminspiegel, mit [^{11}C]Racloprid gemessen, nicht in gleicher Höhe mit der durch MPH induzierten DAT-Blockade an. [85] Den Autoren gemäß hängen die Veränderungen der extrazellulären Dopaminspiegel mit der Dopaminzellaktivität zusammen. Die Aktivität scheint durch Methylphenidat beeinflussbar zu sein. Dies ist eine Hypothese, die auch in der vorliegenden Studie bestätigt werden konnte. MPH scheint das dysregulierte Dopaminsystem bei ADHS-Patienten auf niedrigerem Niveau zu regulieren.
Eine Behandlung mit Methylphenidat scheint den Dopaminmetabolismus von ADHS-Patienten beidseits im Putamen, der Amygdala und der Insula herab zu regulieren.
Die Dopaminumsatzrate ist bei den behandelten ADHS-Patienten im Vergleich zu der Kontrollgruppe deutlich reduziert. In diesem Gruppenvergleich war die stärkste Erniedrigung der Einstromkonstante messbar.

Unseren Ergebnissen zufolge scheint für die Pathophysiologie von ADHS nicht etwa eine Abweichung des dopaminergen Systems in eine bestimmte Richtung, sondern eine Dysregulation in unterschiedlichen Arealen des nigrostriatalen und amygdalostriatalen Systems verantwortlich zu sein. Diese Ergebnisse erklären zum einen die doch recht große Anzahl der Nonresponder auf Psychostimulanzien, zum anderen die Tatsache, dass bestimmte Patientengruppen am ehesten von einer Kombination aus Neuroleptika und Psychostimulanzien profitieren.

Letztendlich lässt sich sagen, dass das ADHS ein heterogenes Krankheitsbild ist. Weitere Forschungen werden in der Zukunft sicherlich unterschiedliche Pathophysiologien ergeben.

5 Zusammenfassung

Das Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) ist eine der häufigsten neuropsychiatrischen Störungen. Die Pathophysiologie konnte bislang noch nicht eindeutig geklärt werden. Auch der exakte Wirkungsmechanismus des Medikaments der ersten Wahl, Methylphenidat, ist noch nicht gänzlich verstanden.

In der vorliegenden Studie mit 19 Kontrollprobanden, 8 unbehandelten ADHS-Patienten und 17 behandelten ADHS-Patienten, sollte die Wirkung von MPH (Me-thylphenidat) auf das präsynaptische System von jungen, männlichen, erwachse-nen ADHS-Patienten geklärt werden.
Die Ergebnisse der vorliegenden Studie legen eine allgemeine Reduktion der Dopaminumsatzrate von ADHS-Patienten durch Methylphenidat nahe. Eine verminderte Einstromkonstant bei den behandelten ADHS-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu den unbehandelten ADHS-Patienten war beidseits im Putamen und der Amygdala messbar.
Die unbehandelten ADHS-Patienten zeigten im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe ein dysreguliertes Dopaminsystem, das sich in Arealen mit vermehrter und verminderter DOPA-Aufnahme (Dihydroxyphenylalanin) zeigte. Unseren Ergebnissen zufolge handelt es sich bei der Pathophysiologie des ADHS nicht um eine reine Überfunktion oder Unterfunktion in einer Hirnregion, sondern um eine Dysregulation des nigrostriatalen und amygdalostriatalen Systems.
Das Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom ist ein sehr heterogenes Krankheitsbild, dem wahrscheinlich unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen zugrunde liegen, die bis heute nur unzureichend geklärt sind. Zu erwarten ist, dass hier weitere Forschungsergebnisse zu deutlichen Differenzierungen führen werden, die sich dann auch in unterschiedlichen Therapiekonzepten niederschlagen werden.
Die Mehrzahl der Patienten lässt sich mit MPH gut behandeln, was sich an einer messbaren Transmitterveränderung und viel wichtiger, an einer Reduktion der klinischen Symptomatik zeigt.

6 Literaturverzeichnis

1. Adam LE, Bellemann ME, Brix G, Lorenz WJ: Monte Carlo-based analysis of PET scatter components. J Nucl Med 37:2024-2029 (1996)

2. Aman MG, Binder C, Turgay A: Risperidone effects in the presence/absence of psychostimulant medicine in children with ADHD, other disruptive behavior disorders, and subaverage IQ. J Child Adolesc Psychopharmacol 14:243-254 (2004)

3. Andersen SL, Eicher MH: Sex differences in dopamine receptors and their relevance to ADHD. Neurosci Biobehav Rev 24:137-141 (2000)

4. Arnold LE: Sex differences in ADHD: conference summary. J Abnorm Child Psychol 24:555-569 (1996)

5. Barbaresi WJ, Katusic SK, Colligan RC, Pankratz VS, Weaver AL, Weber KJ, Mrazek DA, Jacobsen SJ: How common is attention-deficit/Hyperactivity disorder? incidence in a population-based birth cohort in Rochester, Minn. Arch Pediatr Adolesc Med 156: 217-224 (2002)

6. Becker K, Holtmann M, Laucht M, Schmidt MH: Are regulatory problems in infancy precursors of later hyperkinetic symptoms? Acta Paediatr 93:1421-1423 (2004)

7. Becker K, Laucht M, El-FaddaghM, Schmidt MH: The dopamine D4 receptor gene exon III polymorphism is associated with novelty seeking in 15-year-old males from a high-risk community sample. J Neural Transm 112:847-858 (2005)

8. Biederman J, Fraone SV, Spencer T, Wilens T, Mick E, Lapey KA: Gender differences in a sample of adults with attention deficit hyperactivity disorder. Psychiatry Res 53:13-29 (1994)

9. Biederman J, Wilens T, Mick E, Milberger S, Spencer TJ,Faraone SV: Psy-choactive substance use disorders in adults with attention deficit hyperactivity dis-or-

der (ADHD): Effects of ADHD and psychiatric comorbidity. Am J Psychiatry 152:1652-1658 (1995)

10. Biederman J, Wilens T, Mick E, Spencer TJ, Faraone SV: Pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder reduces risk for substance use disorder. Pediatrics 104:20 (1999)

11. Biederman J, Mick E, Faraone SV: Age- dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: Impact of remission definiton and symptom type. Am J Psychiatry 157:16-818 (2000)

12. Biederman J, Faraone SV, Monuteaux MC: Differential effect of environmental adversity by gender: Rutter`s index of adversity in a group of boys and girls with and without ADHD. Am J Psychiatry 159:1556-1562 (2002)

13. Biederman J, Kwon A, Aleardi M, Chouinard V-A, Marino T, Cole H, Mick E, Faraone SV: Absence of gender effects on attention deficit hyperactivity disorder: findings in nonreferred subjects. Am J Psychiatry 162:1083-1089 (2005)

14. Biederman J, Monuteaux MC, Mick E, Spencer T, Wilens TE, Klein KL, Price JE, Faraone SV: Psychopathology in females with attention-deficit/hyperactivity disorder: A controlled, five-year prospective study. Biol Psychiatry 60:1098-105 (2006)

15. Biederman J, Monuteaux MC, Mick E, Spencer T, Wilens TE, Silva JM, Snyder LE, Faraone SV: Young adult outcome of attention deficit hyperactivity disorder: a controlled 10-year follow-up study. Psychol Med 36:167-179 (2006)

16. Brix G, Zaers J, Adam L-E, Bellemann ME, Ostertag H, Trojan H, Haberkorn U, Doll J, Oberdorfer F, Lorenz WJ: Performance evaluation of a whole-body PET scanner using the NEMA protocol. J Nucl Med 38:1614-1623 (1997)

17. Brody AL, Olmstead RE, London ED, Farahi J, Meyer JH, Grossman P: Smoking-induced ventral striatum dopamine release. Am J Psychiatry 161:1211-1218 (2004)

18 Chase TD, Carrey N, Brown RE, Wilkinson M: Methylphenidate regulates c-fos and fosB expression in multiple regions of the immature rat brain. Brain Res Dev 156:1-12 (2005)

19. Claus D, Aust-Claus E, Hammer P-M: ADS Das Erwachsenen-Buch Aufmerksamkeits-Defizit-Syndrom Neue Konzentrations- und Organisations-Hilfen für Ihr Berufs- und Privatleben. 2 Aufl. –Ratingen: Oberstebrink Kapitel 6: Das Puzzle der Diagnostik S145 (2002)

20. Correia Filho AG, Bodanese R, Lilva TL, Alvares JP, Aman M, Rohde LA: Comparison of risperidone and methylphenidate for reducing ADHD symptoms in children and adolescents with moderate mental retardation. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 44:748-755 (2005)

21. Curran S, Newman S, Taylor E, Asherson P: Hypescheme: An operational cri teria checklist and minimum data set for molecular genetic studies of attention deficit and hyperactivity disorders. Am J Med Genet 96: 244-250 (2000)

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

23. Dopfner M, Breuer D, Schurmann S, Metternich TW, Rademacher C, Lehmkuhl G: Effectiveness of an adaptive multimodal treatment in children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder- global outcome. Euro Child Adolesc Psy-chiatry 13:117-129 (2004)

24. Dresel S, Krause J, Krause K-H, LaFougere C, Brinkbaumer K, Kung HF, Hahn K, Tatsch K: 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 (2000)

25. El-Faddagh M, Laucht M, Maras A, Vohringer L, Schmidt MH: Association of dopamine D4 receptor (DRD4) gene with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in a high-risk community sample: a longitudinal study from birth to 11 years of age. J Neural Transm 111:883-889 (2004)

26. Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA, Jons PH, Cohen RM: DOPA decarboxylase activity in attention deficit hyperactivity disorder adults. A [fluorine-18]fluorodopa positron emission tomographic study. J Neurosci 18:5901-5907 (1998)

27. Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA, Pascualvaca D, Jons PH, Cohen RM: High midbrain [^{18}F] DOPA accumulation in children with attention deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry 156:1209-1215 (1999)

28. Faraone SV, Biederman J, Monuteaux MC: Toward guidlines for pedigree selection in genetic studies of attention deficit hyperactivity disorder. Genet Epidemiol 18:1-16 (2000)

29.Faraone, SV, Doyle AE, Mick E, Biederman J: Meta-analysis of the association between the 7-repeat allele of the dopamine D_4 receptor gene and attention deficit hyperacitivity disorder. Am J Psychiatry 158:1052-1057 (2001)

30. Faraone SV, Biederman J: What is the prevalende of adult ADHD? Results of a population screen of 966 adults. J Atten Disord 9:384-391 (2005)

31. Feron FJ, Hendriksen JG, van Kroonenburgh MJ, Blom-Coenjaerts C, Kessels AG, Jolles J, Weber WE, Vles JS: Dopamine transporter in attention-deficit hyperactivity disorder normalizes after cessation of methylphenidate. Pediatr Neurol 33:179-183 (2005)

32. Fougère CJ: [99mTc]TRODAT-1: Szintigraphische Darstellung des Dopa-mintransporters im Gehirn bei gesunden Kontrollen, Patienten mit schizophrenen Stö-

rungen und Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörungen. Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin, Ludwig-Maximilians-Universität, München (2003)

33. Giedd JN: Structural magnetic resonance imaging of the adolescent brain. Ann N Y Acad Sci 1021:77-85 (2004)

34. Gjedde A: Calculation of cerebral glucose phosphorylation from brain uptake of glucose analogs in vivo: a re-examination. Brain Res 257:237-274 (1982)

35. Greenhill L, Beyer DH, Finkleson J, Shaffer D, Biederman J, Conners CK, Gillberg C, Huss M, Jensen P, Kennedy JL, Klein R, Rapoport J, Sagvolden T, Spencer T, Swanson JM, Volkow N: Guidelines and algorithms for the use of methylphenidate in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. J Atten Disord 6:89-100 (2002)

35. Hoffman JM, Melega WP, Hawk TC, Grafton SC, Luxen A, Mahoney DK, Barrio JR, Huang SC, Mazziotta JC, Phleps ME: The effects of carbidopa administration on 6-[18F]fluoro-L-dopa kinetics in positron emission tomography. J Nucl Med 33: 1472-1477 (1992)

36. Huss M, Lehmkuhl U: Methylphenidate and substance abuse: a review of pharmacology, animal, and clinical studies. J Atten Disord 6:65-71 (2002)

37. Huss M, Högl B, Item C, Grimmlinger R: Erste Ergebnisse der ADHD Profilstudie im Ländervergleich. ADAPT Newsletter 18, Wien (2003)

38. Huss M: Long-term courses in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) MMW Fortschr Med 146:36-37 (2004)

39. Ishikava T, Dhawan V, Chaly T, Robeson W, Belakhlef A, Mandel F, Dahl R, Margouleff C, Eidelberg D: Fluorodopa Positron Emission Tomography with an Inhibitor of Catechol-O-Methyltransferade: Effect of the Plasma 3-O-Methyldopa Fractrion on Data Analysis. J Cereb Blood Flow Metab 16: 638-654 (1996)

40. Ito K, Morrish PK, Rakshi JS, Uema T, Ashburner J, Bailey DL, Friston KJ, Brooks DJ: Statistical parametric mapping with ^{18}F-dopa PET shows bilaterally reduced striatal and nigral dopaminergic function in early Parkinson`s disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 66:754-758 (1999)

41. Jackson ME, Moghaddam B: Amygdala regulation of nucleus accumbens dopamine output is governed by the prefrontal cortex. J Neurosci 21:676-681 (2001)

42. Jägel M, Adam L-E, Bellemann ME, Zaers, Trojan H, Rauschnabel K, Brix G: Untersuchung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses an einem modernen PET-System: Messungen am EEC-Ganzkörperphantom. Nuklearmedizin 37:171-176 (1998)

43. Jucaite A, Fernell E, Halldin C, Forssberg H, Farde L: 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 (2005)

44. Kemner JE, Lage MJ: Impact of methylphenidate formulation on treatment patterns and hospitalizations: a retrospective analysis. Ann Gen Psychiatry 5:5-12 (2006)

45. Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, Faraone SV, Greenhill LL, Howes MJ, Secnik K, Spencer T, Ustun TB, Walters EE, Zaslavsky A: The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: Results from the national comorbidity survey replication. Am J Psychiatry 163:716-723 (2006)

46. Kienzle GJ: Elektrochemische ^{18}F-Fluorierung als neurer Ansatz zur Synthese aromatischer PET-Radiopharmaka. Chemische Dissertation, Eberhard-Karls Universität Tübingen 2002

47. Kish SJ, Zhong XH, Hornykiewicz O, Haycock JW: Striatal 3,4-dihydroxyphenylalanine decarboxylase in aging: disparity between postmortem and positron emission tomography studies? Ann Neurol 38: 260-263 (1995)

48. Kjaer TW, Bertelsen C, Piccini P, Brooks D, Alving J, Lou HC: Increased dopamine tone during meditation-induced change of consciousness. Cogn Brain Res 13:255-259 (2002)

49. Krause J, la Fougere C, Krause KH, Ackenheil M, Dresel SH: Influence of striatal dpamine transporter availability on the response to methylphenidate in adult patients with ADHD. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 255:428-431 (2005)

50. Krause J, Dresel SH, Krause KH, La Fougere C, Zill P, Ackenheil M: Striatal dopamine transporter availability and DAT-1 gene in adults with ADHD: no higher DAT availability in patients with homozygosity for the 10-repeat allele. World J Biol Psychiatry 7:152-157 (2006)

51. Krause J, Krause KH, Dresel SH, la Fougere C, Ackenheil M: ADHD in adolescence and adulthood, with a special focus on the dopamine transporter und nicotine. Dialogues Clin Neurosci 8:29-36 (2006)

52. Krause KH, Dresel SH, Krause J, Kung HF; Tatsch K: Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: effects of methylphenidate as measured by single photon emission computer to-mography. Neurosci Lett 285: 107-110 (2000)

53. Krause KH, Dresel SH, Krause J, Kung HF, Tatsch K, Ackenheil M: Stimulant-like action of nicotine on striatal dopamine transporter in the brain of adults with attention deficit hyperactivity disorder. Int Neuropsychopharmacol 5:111-113 (2002)

54. Krause KH, Dresel SH, Krause J, la Fougere C, Ackenheil M: The dopamine transporter and neuroimaging in attention deficit hyperactivity disorder. Neurosci Biobehav Rev 27:605-613 (2003)

55. Kuczenski R, Segal DS: Effects of methylphenidate on extrcellular dopamine, serotonin, and norephinephrine: Comparison with amphetamine. J Neurochem 68: 2032-2037 (1997)

56. Kumakura Y, Vernaleken I, Gründer G, Bartenstein P, Gjedde A, Cumming P: PET studies of net blood-brain clearance of FDOPA to human brain: age-dependent decline of [^{18}F]fluoradopamine storage capacity. J Cereb Blood Flow Metab 25:807-819 (2005)

57. Kume K, Kume S, Park SK, Hirsh J, Jackson FR: Dopamine is a regulator of arousal in the fruit fly. J Neurosci 25:7377-7384 (2005)

58. Laucht M, Schmidt MH: Maternal smoking during pregnancy: risk factor for ADHD in the offspring? Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother 32:177-185 (2004)

59. Lou HC, Rosa P, Pryds O, Karrebaek H, Lunding J, Cumming P, Gjedde A: ADHD: increased dopamine receptor availabilityy linked to attention deficit and low neonatal cerabral blood flow. Dev Med Child Neurol 46:179-183 (2004)

60. Lou HC, Nowak M, Kjaer TW: The mental self. Prog Brain Res 150:197-204 (2005)

61. Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft Ra, Burdette JH: An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. Neuroimage 19:1233-1239 (2003)

62. Maldjian JA, Laurienti PJ, Burdette JH: Precentral gyrus discrepancy in electronic versions of the Talairach atlas. Neuroimage 21:450-455 (2004)

63. Marshal MP, Molina BSG, Pelham WE: Childhood ADHD and adolescent substance use: An examination of deviant peer group affiliation as a risk factor. J Psychol Addict Behav 17:293-302 (2003)

64. Meng SZ, Ozawa Y, Itoh M, Takashima S: Developmental and age-related changes of dopamine transporter, and dopamine D1 and D2 receptors in human basal ganglia. Brain Res 843:136-144 (1999)

65. Milberger S, Biederman J, Faraone SV, Chen L, Jones J: Is maternal smoking during pregnancy a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder in children? Am J Psychiatry 153:1138-1142 (1996)

66. Neto PR, Lou H, Cumming P, Pryds O, Gjedde A: Methylphenidate-evoked potentiation of extracellular dopamine in the brain of adolescents with premature birth; correlation with attentional deficit. Ann. N. Y. Acad. Sci. 965:434-439 (2002)

67. Neto PR, Lou H, Cumming P, Pryds O, Karrebaek H, Lunding J, Gjedde A: Methylphenidate-evoked changes in striatal dopamine correlate with inattention and impulsivity in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. Neuroimage 25:868-876 (2005)

68. Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD: Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. J Cereb Blood Flow Metab 3:1-7 (1983)

69. Pohjalainen T, Rinne JO, Nagren K, SyvAlathi E, Hietala J: Sex differences in the striatal dopamine D_2 receptor binding characteristics in vivo. Am J Psychiatry 155:768-773 (1998)

70. Pucak ML, Grace AA: Regulation of substantia nigra dopamine neurons. Crit Rev Neurobiol 9:67-89 (1994)

71. Rappley MD: Clinical Practice. Attention Deficit-Hyperactivity Disorder. N Engl J Med 352:165-173 (2005)

72. Safren SA, Otto MW, Sprich S, Winett CL, Wilens TE, Biederman J: Cognitive-bahavioral therapy for ADHD in medication-treated adults with continued symptoms. Behav Res Ther 43:831-842 (2005)

73. Seeman P, Madras BK: Anti-hyperactivity medication: Methylphenidate and amphetamine: Mol Psychiatry 3:386-396 (1998)

74. Shader Ri, Harmatz JS, Oesterheld JR, Parmelee DX, Sallee FR, Greenblatt DJ: Population pharmacokinetics of methylphenidate in children with attention-deficit hyperactivity disorder. J Clin Pharmacol 39:775-785 (1999)

75. Skowronek MH, Laucht M, Hohm E, Becker K, Schmidt MH: Interaction between the dopamine D4 receptor and the serotonin transporter promoter ploymorphisms in alcohol and tabacco use among 15-year-olds. Neurogenetics 7: 339-46 (2006)

76. Spencer TJ, Biederman J, Faraone S, Mick E, Coffey B, Geller D, Kagan J, Bearman SK, Wilens T: Impact of tic disorders on ADHD outcome across the life cycle: Findings from a large group of adults with and without ADHD. Am J Psy-chiatry 158:611-617 (2001)

77. Swanson JM, Flodman P, Kennedy J, Spence MA, Moyzis R, Schuck S, Murias M, Moriarity J, Barr C, Smith M, Posner M: Dopamine genes and ADHD. Neurosci Biobehav Rev 24:21-25 (2000)

78. Talairach J, Tournoux P: Co-planar stereotactic atlas of the human brain:3-dimensional proportional system: An approach to cerebral imaging. Stuttgart; New York: Thieme Medical Publishers (1988)

79. Urry HL, van Reekum CM, Johnstone T, Kalin NH, Thurow ME, Schaefer HS, Jachson CA, Frye CJ, Greischar LL, Alexander AL, Davidson RJ: Amygdala and ventromedial prefrontal cortex are inversely coupled during regulation of negative affect and predict the diurnal pattern of cortisol secretion among older adults. J Neurosci 26:4415-4425 (2006)

80. Van Dyck CH, Quinlan DM, Cretella LM, Staley J, Malison RT, Baldwin RM, Seibyl JP, Innis RB: Unaltered dopamine transporter availability in adult attention deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry 159:309-312 (2002)

81. Van Dyck CH, Seibyl JP, Malison RT, Laruelle M, Zoghbi SS, Baldwin RM, Innis RB: Age-related decline in dopamine transporters. Am J Geriatr Psychiatry 10:36-43 (2002)

82. Vogg ATJ, Müller M, Luckau D, Neumaier B, Reske SN: Low Budget Remotely Controlled Synthesis Unit for Electrophilic Fluorinations: Production of [F-18]6-Fluoro-L-Dopa and [F-18]5-Fluoro-2´-deoxyuridin. J Labelled Comp Radiopharm 42:903-905 (1999)

83. Vles JS, Feron FJ, Hendriksen JG, Jolles J, van Kroonenburgh MJ, Weber WE: Methylphenidate down-regulates the dopamine receptor and transporter system in children with attention deficit hyperkinetic disorder (ADHD) Neuropediatrics 34:77-80 (2003)

84. Volkow ND, Wang G-J, Fowler J, Gatley SJ, Logan J, Ding Y-S, Hitzemann R, Pappas N: Dopamine transporter occupancies in the human brain induced by therapeutic doses of oral methylphenidate. Am J Psychiatry 155:1325-1331 (1998)

85. Volkow ND, Wang G-J, Fowler JS, Logan J, Franceschi D, Maynard L, Ding Y-S, Gatley SJ, Gifford A, Zhu W, Swanson JM: Relationship between blockade of dopamine transporters by oral methylphenidate and the increases in extracellular dopamine: Therapeutic implications. Synapse 43:181-187 (2001)

86. Volkow ND, Wang G-J, Fowler JS. Logan J, Gerasimov M, Maynard L, Ding Y-S, Gatley SJ, Gifford A, Franceschi D: Therapeutic doses of oral methylphenidate Significantly increase extracellular dopamine in the human brain. J Neuroscience 21:1-5 (2001)

87. Volkow ND, Fowler JS, Wang G-J, Ding Y-S, Gatley SJ: Mechanism of action of methylphenidate: Insights from PET imaging studies. J Atten Disord 6:31-43 (2002)

88. Volkow ND, Wang G-J, Fowler JS, Ding Y-S: Imaging the effects of methylphenidate on brain dopamine: New model on its therapeutic actions for attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry 57:1410-1415 (2005)

89. Volkow ND, Wang G-J, Ma Y, Fowler JS, Wong C, Ding Y-S, Hitzemann R, Swanson J, Kalivas P: Activation of Orbital and Medial Prefrontal Cortex by Methylphenidate in Cocaine-Addicted Subjects But Not in Controls: Relevance to Addiction. J Neurosci 25:3932-3939 (2005)

90. Waldman ID, Rowe DC, Abromawitz A, Kozel STm Mohr JH Sherman SL: Association and linkage of the dopamine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder in children: Heterogeneity owing to diagnostic subtype and severity. Am J Hum Genet 63:1767-1776 (1998)

91. Walter B, Blecker C, Kirsch P, Sammer G, Schienl A, Stark R: An easy to use tool for the creation of masks for region of interst analyses. Neuroimage 19:450-455 (2004)

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

93. Whalen CK, Jammer LD, Henker B, Gehricke J-G, King PS: Is there a link between adolescent cigarette smoking and pharmacotherapy for ADHD? Psychol Addict Behav 17:332-335 (2003)

94. Whone AL, Bailey DL, Remy P, Pavese N, Brooks DJ: A Technique for standardized central analysis of 6-^{18}F-Fluoro-L-DOPA PET. Data from a multicenter study. J Nucl Med 45:1135-1145 (2004)

95. Wilens TE: Impact of ADHD and Its treatment on substance abuse in Adults. J Clin Psychiatry 65:38-45 (2004)

96. Wilens TE: Attention-deficit/hyperactivity disorder and the substance use disorders: the nature of the relationship, subtypes at risk, and treatment issues. Psychiatr Clin North Am 27:283-301 (2004)

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

98. Wilens TE, Gignac M, Swezey A, Monuteaux MC, Biederman J: Characteristics of adolescents and young adults with ADHD who divert or misuse their prescribed medications. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry (2006)

99. Wilens TE, Hammerness PG, Biederman J, Kwon A, Spencer TJ, Clark S, Scott M, Podolski A, Ditterline JW, Morris MC, Moore H: Blood pressure changes associated with medication treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Clin Psychiatry 66:253-259 (2005)

100. Wilens TE, Kwon A, Tanguay S, Chase R, Moore H, Faraone SV, Biederman J: Characteristics of adults with attention deficit hyperactivity disorder plus substance use disorder: the role of psychiatric comorbidity. Am J Addict 14:319-327 (2005)

101. Wilens TE, Mc Burnett K, Bukstein O, McGough J, Greenhill L, Lerner M, Stein MA, Connors CK, Duby J, Nescorn J, Bailey CE, Kratochvil CJ, Coury D, Casat C, Denisco MJ, Halstead P, Bloom L, Zimmerman BA, Gu J, Cooper KM, Lynch JM: Multisite controlled study of OROS methylphenidate in the treatment of adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. Arch Pediatr Adolesc Med 160:82-90 (2006)

102. Winterfeld KT, Teuchert-Noodt G, Dawirs RR: Social environment alters both ontogeny of dopamine innervation of the medial prefrontal cortex and maturation

of working memory in gerbils (Meiones unguiculatus). J Neurosci Res 52:201-209 (1998)

103. Zametkin AJ, Rapoport J, Rapoport MD: Neurobiology of Attention Deficit Disorder With Hyperactivity: Where Have We Come in 50 Years? J Amer Acad Child Adol Psychiat 26:676-686 (1987)

7 Danksagung

Herrn Prof. Reske möchte ich für die Überlassung des Themas danken.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof Dr. med. Felix Mottaghy für die gute Betreuung und die Förderung meiner wissenschaftlichen Arbeit.
Frau Dr. med. A. Ludolph danke ich für die intensive Ausarbeitung des Themas und das Vertrauen, das sie in meine Arbeit gesetzt hat. Ich möchte mich bei ihr für die gute Betreuung und ihr Engagement bedanken.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Fegert für die Betreuung in seiner Abteilung.

Ich danke allen Mitarbeitern der Abteilung Nuklearmedizin und dem MRT-Team, das mich tatkräftig bei meiner Arbeit unterstützt hat.

Danken möchte ich auch Frau Felicitas Neumann und Frau Miriam Lange für Ihre Geduld und die Unterstützung zur Erstellung dieser Arbeit.

Vor allem möchte ich mich bei meiner Familie und meinem Freund Thorsten Guter für ihre Geduld und moralische Unterstützung während der Anfertigung dieser Doktorarbeit bedanken.