Aus der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Funktionell-neuroanatomische Korrelate der Wirkung von Methylphenidat auf das Belohnungssystem bei Erwachsenen mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Martina Streifling

aus Dresden

Datum der Promotion: 14.02.2014

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis II
Abstrakt V
Abstract VII
1. Einleitung **1**
1.1 Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) 1
1.1.1 Klassifikation und Symptomatik 1
1.1.2 Epidemiologie und Verlauf 4
1.1.3 Ätiologie 5
1.1.4 Symptomatik im Erwachsenenalter 7
1.1.5 Psychische Komorbiditäten 8
1.2 Dysfunktionen des Belohnungssystems bei einer ADHS 8
1.2.1 Aufbau des Belohnungssystems 8
1.2.2 Tiermodelle 10
1.2.3 Darstellung beim Menschen 12
1.2.4 Dysfunktion bei ADHS 14
1.3 Methylphenidat als Pharmakotherapie bei ADHS 16
1.3.1 Wirkmechanismus von Methylphenidat 16
1.3.2 Verbesserung der Symptomatik 18
1.3.3 Wirkung von Methylphenidat auf das Belohnungssystem von ADHS-Patienten 20
1.4 Die funktionelle Magnetresonanztomographie 21
1.4.1 Physikalische Grundlagen 21
1.4.2 FMRT-Paradigmen zur Untersuchung der Belohnungsverarbeitung 23
1.4.3 FMRT des Belohnungssystems bei ADHS-Patienten 25
1.5 Störungen des belohnungsassoziierten Lernens 26
1.5.1 Was kann das „Monetary Incentive Delay Task“? 26
1.5.2 FMRT-Untersuchung von Gesunden mit dem „Monetary Incentive Delay Task“ 28
1.5.3 FMRT-Untersuchung von ADHS-Patienten mit dem „Monetary Incentive Delay Task“ 28

1.6 Fragestellung und Hypothesen 29
2. Material und Methoden 31
2.1 Stichprobenbeschreibung 31
2.1.1 Rekrutierung der Studienteilnehmer 31
2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien 31
2.1.3 Soziodemographische Daten der Studienteilnehmer 32
2.2 Studiendesign 34
2.2.1 Versuchsablauf 34
2.2.2 Psychologische Diagnostik 35
2.2.2.1 Instrumente 35
2.2.2.2 Strukturiertes klinisches Interview nach DSM-IV (Skid I und Skid II) 36
2.2.2.3 Wender Utah Rating Scale (WURS) 37
2.2.2.4 Connors Adult Rating Scale (CAARS) 37
2.2.2.5 ADHS-DC-Q 38
2.2.3 Monetary Incentive Delay Paradigma 38
2.3 Technische Durchführung 40
2.3.1 Versuchsaufbau 40
2.3.2 FMRT Datenakquisition und -analyse 41
3. Ergebnisse 43
3.1 Verhaltensdaten 43
3.2 Baseline Kontraste 46
3.2.1 Belohnungsantizipation 46
3.2.2 Gewinn-Feedback 47
3.3 Gruppenvergleich 49
3.3.1 Belohnungsantizipation 49
3.3.2 Gewinn-Feedback 50
3.4 Baseline Kontraste mit Kovariaten Alkohol und Nikotin 51
3.4.1 Belohnungsantizipation 51
3.4.2 Gewinn-Feedback 52
3.5 Gruppenvergleich mit Kovariaten Alkohol und Nikotin 53
3.5.1 Belohnungsantizipation 54
3.5.2 Gewinn-Feedback 54

4. Diskussion **56**
5. Limitationen **62**
Abkürzungsverzeichnis **64**
Quellenverzeichnis **66**
Anhang **82**
Baseline-Kontraste Gewinnantizipation 82
Baseline-Kontraste Gewinn-Feedback 84
Gruppenvergleich Gewinnantizipation 88
Gruppenvergleich Gewinn-Feedback 97
Eidesstattliche Versicherung **104**
Lebenslauf **105**
Danksagung **107**

Abstrakt

Die Studienlage zur Untersuchung des Effektes von Methylphenidat (MPH) auf das Belohnungssystem bei Erwachsenen mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ist unbefriedigend. Mit dem Monetary Incentive Delay Paradigma (MID) (Knutson et al. 2001) können neuro-funktionale Korrelate des belohnungsassoziierten Lernens untersucht werden. Dabei wird zwischen Antizipation und tatsächlichem Gewinn bzw. Verlust unterschieden (Knutson et al. 2000). Bei Jugendlichen mit ADHS zeigte sich bei Belohnungsantizipation eine verminderte Aktivierung des ventralen Striatums (Scheres et al. 2007). Erwachsene zeigten ähnliche Ergebnisse bei der Antizipation von Belohnung, bei tatsächlichem Gewinn zeigten sich Signalanhebungen im orbitofrontalen Kortex (Ströhle et al. 2007). Diese Studie untersucht das frontostriatale Netzwerk und eventuelle Dysfunktionen während des MID Paradigmas bei ADHS Patienten mit und ohne MPH.

Untersucht wurden acht ADHS-Patienten (DSM-IV: combined type 314.01) und acht Kontrollprobanden im Alter von 18 bis 30 Jahren mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT). Das fMRT erfolgte an zwei Testzeitpunkten (T1 und T2) im Abstand von zwei Wochen. Die ADHS-Patienten wurden randomisiert eingeschlossen: die Hälfte der Patienten war zu T1 unter Behandlung mit MPH; die andere Hälfte ohne MPH. Eine Einnahmepause des MPHs sollte 14 Tage betragen. Bei T2 wurden alle Patienten unter den veränderten Bedingungen erneut gemessen. Kontrollprobanden wurden zweimal ohne Einfluss von MPH gemessen.

MID Paradigma (Knutson et al. 2001): Pro Durchgang wurde den Teilnehmern entweder ein Gewinn-, ein Verlust- oder ein neutraler Reiz präsentiert. Nach einer variablen Wartezeit sollten sie rechtzeitig beim Erscheinen eines weißen Quadrates eine Taste drücken. Je nachdem, ob sie dies schafften, wurden sie belohnt, bestraft oder es passierte nichts (neutrale Bedingung). Es folgte entsprechend ein Feedback über einen Geldgewinn bzw. –verlust.

In der vorliegenden Pilotstudie konnte unter Berücksichtigung von Störfaktoren wie Alkohol und Nikotin gezeigt werden, dass Kontrollprobanden bei einer Belohnungsantizipation das linke anteriore Cingulum signifikant stärker aktivierten als

unmedizierte Erwachsene mit ADHS. Unmedizierte Erwachsene mit ADHS aktivierten hingegen die Insula, Gyrus frontalis superior, Gyrus precentralis und Cuneus stärker. Medizierte Patienten aktivierten folgende Regionen stärker als unmedizierte Patienten: Gyrus parahippocampalis, Ncl. caudatus, Putamen und Insula sowie frontale, temporale, occipitale und cerebelläre Strukturen. Unmedizierte Patienten aktivierten im Vergleich zu medizierten Patienten vor allem frontale Strukturen signifikant stärker. Auch zwischen Kontrollprobanden und medizierten Patienten gab es einen Unterschied: Kontrollprobanden aktivierten den Gyrus cinguli, Thalamus, Insula und das Temporalhirn stärker. Medizierte Patienten aktivierten Gyrus cinguli und Frontalhirn stärker. Betrachtet man unter Berücksichtigung von Störfaktoren das Gewinn-Feedback, so zeigten sich folgende Ergebnisse: Kontrollprobanden aktivierten hauptsächlich Ncl. caudatus, frontale und parietale Strukturen im Vergleich zu unmedizierten Patienten, unmedizierte Patienten hingegen die Insula. Medizierte Patienten zeigten ein höheres BOLD-Signal in striatalen, parietalen und temporalen Regionen, wobei unmedizierte Patienten im Vergleich keine signifikanten Signalanhebungen aufwiesen. Kontrollprobanden zeigten eine Signalanhebung im Vergleich zu medizierten Patienten in der Insula und in frontalen Regionen. Medizierte Patienten hingegen zeigten Signalanhebungen in frontalen und occipitalen Strukturen.

Diese Ergebnisse bestätigen nur teilweise die von anderen Forschergruppen bisher berichteten (Ströhle et al. 2008; Scheres et al. 2007). Dies mag zum einen an der geringen Gruppengröße liegen, zum anderen daran, dass die Medikamenteneinnahme bzw. –nichteinnahme über 14 Tage nicht kontrolliert werden konnte. Es zeigen sich außerdem unterschiedliche Aktivierungsmuster zwischen der Kontrollgruppe und den medizierten Patienten, was dafür spricht, dass MPH nicht alle Defizite ausgleicht. Um die Generalisierbarkeit und Interpretation der Befunde zu erweitern, sollte in Zukunft eine größere Stichprobe gewählt werden oder eine Meta-Analyse über alle bisher vorliegenden Daten angefertigt werden. Die Erforschung der MPH-Wirkung sollte anhand placebokontrollierter doppel-verblindeter Studien ausgebaut werden.

Abstract

The existing studies to investigate the effect of methylphenidate (MPH) on the reward system in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) are unsatisfactory. With the help of the “Monetary Incentive Delay Paradigm” (MID) (Knutson et al. 2001) neurofunctional reward-processing can be investigated. For that a distinction is made between anticipation and the actual gain or loss (Knutson et al. 2000). Adolescents and adults with ADHD showed decreased activation in the ventral striatum during the anticipation of gain (Scheres et al. 2007; Ströhle et al. 2007). During the feedback of gain adults with ADHD showed increased activation in the orbitofrontal cortex (Ströhle et al. 2007). This study examines effects of MPH on the frontostriatal network and its possible dysfunctions during reward processing in adults with ADHD.

This study examined eight ADHD subjects (DSM-IV: combined type 314.01) and eight control subjects aged 18 to 30 years using functional magnetic resonance imaging (fMRI). All participants were scanned twice, in a randomized fashion, two weeks apart. The ADHD subjects were scanned once after MPH administration and the second time after 14 days without taking MPH. Healthy subjects were scanned twice without MPH administration.

MID Paradigm (Knutson et al. 2001): Each of the two task sessions consisted of 72 trials. During each trial participants saw one of three cue shapes (circle, square, triangle), fixated on a crosshair as they waited a variable interval. Then they responded to a white target square that appeared for a variable time with a button press. Afterwards they got a feedback that notified participants of whether they had lost or won money during that trial and indicated their cumulative total at that point. On incentive trials participants could win or avoid loosing money by pressing the button during target presentation.

This pilot study was controlled for confounding factors such as alcohol and nicotine consumption. During the anticipation of gain control subjects showed significantly higher activation in the left anterior cingulate cortex than unmedicated ADHD subjects. Unmedicated ADHD subjects showed increased activation in the insula, superior frontal gyrus, precentral gyrus and cuneus in comparison to the control subjects. Medicated

ADHD subjects revealed increased activation in the following regions related to unmedicated ADHD subjects: parahippocampal gyrus, Ncl. caudatus, putamen, insula and frontal, temporal, occipital and cerebellar structures. Unmedicated ADHD subjects revealed higher activation especially in frontal structures related to medicated ADHD subjects. There was also a difference between control subjects and medicated ADHD subjects: control subjects displayed an increased BOLD-signal in the cingulate gyrus, thalamus, insula and temporal structures. Medicated ADHD subjects displayed a significant higher signal in the cingulate gyrus and the frontal brain regions. Concerning the feedback of gain the following results were found: unmedicated ADHD subjects showed decreased activation mainly in the ncl. caudatus, frontal and parietal structures of the brain compared to control subjects. In contrast, unmedicated ADHD subjects showed increased activation in the insula. Medicated ADHD subjects revealed an increased activation in striatal, parietal and temporal regions related to unmedicated ADHD subjects. No significant differences appeared comparing unmedicated to medicated ADHD subjects. Medicated ADHD subjects displayed an decreased signal in the insula and frontal structures in comparison to control subjects. In contrast medicated patients displayed a significant higher activation in frontal and occipital brain regions.

These results partly confirm previous results reported by other research groups (Ströhle et al. 2008; Scheres et al. 2007). This may partly be due to the small sample size, also we did not check if the patients really paused the medication for 14 days. To extend the generalizability and interpretation of these results, future studies should explore larger sample sizes or a meta-analysis should be drawn out of all available data. The research on the effect of MPH should be expanded by placebo-controlled and double- blind studies.

1. Einleitung

1.1 Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

1.1.1 Klassifikation und Symptomatik

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung ist eine neurobehaviorale Erkrankung des Kindesalters, die bis in das Erwachsenenalter persistieren kann. Es ist charakterisiert durch eine gestörte Aufmerksamkeit, motorische Unruhe und Impulsivität (Dilling et al. 2008). Die Einteilung erfolgt im deutschen Sprachraum nach der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10). Hier gehört das ADHS zu den Hyperkinetischen Störungen (F90.0) (Dilling et al. 2008). Beurteilt werden die Patienten anhand von sieben Kriterien, die in Unterpunkte gegliedert sind. Die Symptome müssen jeweils mindestens sechs Monate lang bestehen und dem Entwicklungsstand des Kindes unangemessen oder nicht mit ihm zu vereinbaren sein. Kriterium G1 beschreibt die Unaufmerksamkeit als Symptom. Hier müssen mindestens sechs der insgesamt neun Merkmale erfüllt sein. Kriterium G2 beschreibt die Überaktivität. Es müssen mindestens drei der fünf Merkmale erfüllt sein. Kriterium G3 beschreibt die Impulsivität. Hier muss mindestens eines der vier Merkmale erfüllt sein. Die Symptome aus G1-G3 sollen in mehr als einer Situation vorliegen. So sollte z.B. die Kombination von Unaufmerksamkeit und Überaktivität sowohl zu Hause als auch in der Schule bestehen oder in der Schule und an einem anderen Ort, wo die Kinder beobachtet werden können, wie z.B. in der Klinik (, das heißt, Informationen aus mehr als einer Quelle werden benötigt). Kriterium G4 fordert den Beginn der Störung vor dem siebten Lebensjahr. Kriterium G5 beschreibt die Symptomausprägung. Kriterium G6 fordert, dass die Symptome aus G1-G3 deutlichen Leidensdruck oder Beeinträchtigung der sozialen, schulischen oder beruflichen Funktionsfähigkeit verursachen. Mit Kriterium G7 werden andere Ursachen für die Symptomatik, wie eine tief greifende Entwicklungsstörung (F84.-), eine manische Episode (F30.-), eine depressive Episode (F32.-) oder eine Angststörung (F41.-), ausgeschlossen.

Bei der Klassifikation nach ICD-10 wird nicht wie bei dem amerikanischen statistischen und diagnostischen Handbuch psychischer Störungen (DSM-IV) in einzelne Subtypen (vorwiegend hyperaktiv-impulsiver Typus, vorwiegend unaufmerksamer Typus, kombi-

nierter Typus) unterschieden, da die "empirische prädiktive Validierung dieser Störungsbilder noch unzureichend ist." (Remschmidt 2006). Die nachfolgende Tabelle stellt die Diagnosekriterien nach DSM-IV dar:

Tbl. 1.1.1.: *Diagnosekriterien nach DSM-IV, Tabelle verändert nach http://www.bundesaerztekammer.de/page.asp?his=0.7.47.3161.3163.3164#_ftn3*

A. Entweder Punkt (1) oder Punkt (2) müssen zutreffen:

A.1 Sechs (oder mehr) der folgenden Symptome von Unaufmerksamkeit sind während der letzten sechs Monate beständig in einem mit dem Entwicklungsstand des Kindes nicht zu vereinbarenden und unangemessenen Ausmaß vorhanden gewesen:

<u>Unaufmerksamkeit</u>

a. beachtet häufig Einzelheiten nicht oder macht Flüchtigkeitsfehler bei den Schularbeiten, bei der Arbeit oder bei anderen Tätigkeiten,
b. hat oft Schwierigkeiten, längere Zeit die Aufmerksamkeit bei Aufgaben oder beim Spielen aufrechtzuerhalten,
c. scheint häufig nicht zuzuhören, wenn andere ihn / sie ansprechen,
d. führt häufig Anweisungen anderer nicht vollständig durch und kann Schularbeiten, andere Arbeiten oder Pflichten am Arbeitsplatz nicht zu Ende bringen (nicht aufgrund oppositionellen Verhaltens oder von Verständnisschwierigkeiten),
e. hat häufig Schwierigkeiten, Aufgaben und Aktivitäten zu organisieren,
f. vermeidet häufig, hat eine Abneigung gegen oder beschäftigt sich häufig nur widerwillig mit Aufgaben, die länger andauernde geistige Anstrengungen erfordern wie Mitarbeit im Unterricht oder Hausaufgaben),
g. verliert häufig Gegenstände, die er / sie für Aufgaben oder Aktivitäten benötigt (z. B. Spielsachen, Hausaufgabenhefte, Stifte, Bücher oder Werkzeug),
h. lässt sich öfter durch äußere Reize leicht ablenken,
i. ist bei Alltagstätigkeiten häufig vergesslich.

A.2 Sechs (oder mehr) der folgenden Symptome der Hyperaktivität und Impulsivität sind während der letzten sechs Monate beständig in einem mit dem Entwicklungsstand des Kindes nicht zu vereinbarenden und unangemessenen Ausmaß vorhanden gewesen.

Hyperaktivität

a. zappelt häufig mit Händen oder Füßen oder rutscht auf dem Stuhl herum,
b. steht in der Klasse und anderen Situationen, in denen Sitzen bleiben erwartet wird, häufig auf,
c. läuft häufig herum oder klettert exzessiv in Situationen, in denen dies unpassend ist (bei Jugendlichen oder Erwachsenen kann dies auf ein subjektives Unruhegefühl beschränkt bleiben),
d. hat häufig Schwierigkeiten, ruhig zu spielen oder sich mit Freizeitaktivitäten ruhig zu beschäftigen,
e. ist häufig "auf Achse" oder handelt oftmals, als wäre er / sie "getrieben",
f. redet häufig übermäßig viel.

Impulsivität

g. platzt häufig mit den Antworten heraus, bevor die Frage zu Ende gestellt ist,
h. kann nur schwer warten, bis er / sie an der Reihe ist,
i. unterbricht und stört andere häufig (platzt z. B. in Gespräche oder Spiele anderer hinein).

B. Einige Symptome der Hyperaktivität, Impulsivität oder Unaufmerksamkeit, die Beeinträchtigungen verursachen, treten bereits vor dem Alter von sieben Jahren auf.

C. Beeinträchtigungen durch diese Symptome zeigen sich in zwei oder mehr Bereichen (z. B. in der Schule bzw. am Arbeitsplatz oder zu Hause).

D. Es müssen deutliche Hinweise auf klinisch bedeutsame Beeinträchtigungen der sozialen, schulischen oder beruflichen Funktionsfähigkeit vorhanden sein.

E. Die Symptome treten nicht ausschließlich im Verlauf einer tiefgreifenden Entwicklungsstörung, Schizophrenie oder einer anderen psychotischen Störung auf und können auch nicht durch eine andere psychische Störung besser erklärt werden (z. B. affektive Störung, Angststörung, dissoziative Störung oder eine Persönlichkeitsstörung).

1.1.2 Epidemiologie und Verlauf

Die Angaben zur Epidemiologie der ADHS sind sehr unterschiedlich und abhängig von Altersklasse und Land. In Deutschland liegt die Prävalenz in der Gruppe der Null- bis 17-Jährigen bei 4,8 Prozent (Gawrilow 2012). Auf alle europäischen Länder bezogen wurde eine Rate von 4,6 Prozent gefunden. Im Vergleich dazu liegt die Prävalenz in Nordamerika auf einem ähnlichen Niveau mit 6,2 Prozent. Die höchsten Werte werden in Afrika (8,2%) und Südamerika (11,8%) gemessen, asiatische Kinder sind dagegen mit vier Prozent vergleichsweise selten betroffen (Dopheide et al. 2009). Es wird angenommen, dass die Erkrankung in 60 Prozent der Fälle ins Erwachsenenalter persistiert (Rösler et al. 2006). Andere Autoren berichten lediglich von einer ein- bis zweiprozentigen Häufigkeit bei Erwachsenen (Renner et al. 2008). Weltweit liegt die Prävalenz der ADHS in der Gruppe der Kinder und der jungen Erwachsenen bei 5,3 Prozent (Dopheide et al. 2009). Grundsätzlich sind Jungen häufiger betroffen als Mädchen, das Verhältnis liegt bei 3:1. Die Geschlechterunterschiede werden im Erwachsenenalter geringer (Rösler et al. 2006). Es wird vermutet, dass dieser Unterschied daher zustande kommt, dass Jungen sich schlechter ihrer Umgebung anpassen können sowie auffälliger durch eine ausgeprägtere hyperaktiv-impulsive Komponente sind als Mädchen und deshalb häufiger diagnostiziert werden (Voeller 2004). Die Annahme, dass die Störung eventuell X-chromosomal vererbbar sein könnte, bestätigte sich nicht (Albayrak et al. 2008).

Im Verlauf der Erkrankung ergeben sich zwei entscheidende Phasen: Die erste Phase liegt beim Eintritt in das Schulalter. Hier werden die meisten Diagnosen gestellt. Zu diesem Zeitpunkt kann mit einer adäquaten Behandlung Einfluss auf die Sozialkompetenz des Kindes und somit den weiteren Verlauf der Störung genommen werden. Die zweite wichtige Phase liegt beim Eintritt in das Erwachsenenalter, in der der Anteil emotionaler Probleme zunimmt und die Komorbiditäten in den Vordergrund treten. Diese Änderung ist vor allem auf das Umfeld des Patienten zurückzuführen, da die neurochemischen Korrelate der Erkrankung über die gesamte Lebensspanne bestehen bleiben (Schmidt et al. 2008).

1.1.3 Ätiologie

Die Ätiologie der ADHS ist vielfältig, es wird von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen. Zu den wichtigsten Einflussfaktoren zählen genetische und exogene Faktoren sowie neurochemische, strukturelle und funktionelle Veränderungen des Gehirns.

In verschiedenen genetischen Untersuchungen wurden einige Kandidatengene benannt. Dies bedeutet, dass der Einfluss dieser Gene zwar nicht sicher erwiesen, aber wahrscheinlich ist. Auf der Grundlage einer genetischen Prädisposition führen Umweltfaktoren dann zur Ausprägung einer ADHS.

Es wird angenommen, dass die Heritabilität bei 80 Prozent liegt, das bedeutet die Unterschiede zwischen gesunden Personen und ADHS-Patienten sind zu 80 Prozent auf biologische Faktoren zurückführbar. Verwandte ersten Grades eines ADHS-Patienten haben ein etwa fünf- bis sechsfach erhöhtes Risiko ebenfalls zu erkranken (Milichap, 2008). Die erbliche Komponente zeigt ein heterogenes und polygenetisches Muster, was die hohe Rate an Komorbiditäten erklärt (Rösler et al. 2006). Folgende Gene sind wahrscheinlich beteiligt: Dopamin-Rezeptor-Gen DRD4 auf Chromosom 11p15.5 (v.a. 7-repeat-Allel), Dopamin-Rezeptor-Gen DRD5 auf Chromosom 4p15.1-4p15.3 (v.a. 148 bp-Allel), Dopamin-Transporter-Gen DAT1 auf Chromosom 5p15.33 (v.a. 9- und 10-repeat-Allel), Catechol-O-Methyltransferase-Gen COMPT auf Chromosom 22q11.1-22q11.2 (Polymorphismus an Position 108 und 158 Valin→Methionin), Dopamin-β-Hydroxylase-Gen DβH auf Chromosom 9q34 (Taq1-Polymorphismus), Monoaminooxydase-A-Gen MAO-A (v.a. 2- und 3-repeat-Allel und SNP des Intron 5), Adrenorezeptor-α_{2A}-Gen auf Chromosom 10p23-10p25, Serotonin-Transporter-Gen 5-HTTLPR auf Chromosom 17q11.1-17q11.2 (44 bp Deletion in der Promotorregion), Serotonin-1b-Rezeptor HTR1b auf Chromosom 6q13, Tryptophanhydroxylase-Gen TPH2 auf Chromosom 12q21.1 und Synaptosomales Protein 25 Gen SNAP25 auf Chromosom 20p11.2 (Kebir et al., 2009; Albayrak et al., 2008; Gizer et al., 2009).

Ob sich auf einer genetischen Grundlage letztendlich wirklich eine ADHS klinisch ausprägt, liegt häufig an den Umwelteinflüssen, unter denen sich ein Individuum entwickelt. Dies beginnt bereits im Mutterleib. Nachgewiesene Risikofaktoren sind Nikotin-, Alkohol- oder Drogenkonsum sowie metabolische Erkrankungen (Diabetes mellitus, Phenylketonurie, Hypothyreose), Eisenmangelanämie, Bleibelastung und Stress der Mutter während der Schwangerschaft (Schmidt et al. 2008; Voeller 2004; Milichap 2008). Eine

länger anhaltende Hypoxie des kindlichen Gehirns prä-, peri- oder postnatal sowie ein Neugeborenenikterus oder jegliche andere Verletzungen des Gehirns können ebenfalls zu einer ADHS beitragen (Voeller 2004). Außerdem stellt eine Frühgeburt oder eine Steißgeburt sowie ein niedriges Geburtsgewicht oder ein geringer Kopfumfang des Kindes ein erhöhtes Risiko dar (Milichap 2008). Postnatal können die Symptome durch eine Meningitis, Enzephalitis, Lyme-Borreliose oder virale Infektionen wie zum Beispiel Röteln, Masern, Varizellen, HIV oder Enterovirus 71 begünstigt werden (Millichap 2008). Betrachtet werden müssen aber auch die Lebensumstände der betroffenen Personen. So tragen zum Beispiel ein niedriger sozioökonomischer Status oder disruptive Familienverhältnisse vermehrt zur Ausprägung einer ADHS bei (Renner et al. 2008).

Von neurochemischer Seite her muss an dieser Stelle die Katecholaminhypothese berücksichtigt werden. Es wurde beobachtet, dass sich die ADHS-Symptomatik unter Medikamenten besserte, die Einfluss auf den Dopamin- und Noradrenalinspiegel im Gehirn nahmen (Pliszka et al. 1996). Dies lässt allerdings nur indirekte Rückschlüsse auf eine neurochemische Ätiologie zu.

Unter diesem Gesichtspunkt kommt dem präfrontalen Kortex (PFC) als Hirnregion, in der vor allem Katecholamine als Neurotransmitter aktiv sind, eine besondere Bedeutung zu. Hier werden ein anteriores und ein posteriores Aufmerksamkeitszentrum unterschieden. Das anteriore Zentrum umfasst das anteriore Cingulum und den dorsomedialen PFC, in denen vor allem durch Dopamin und Noradrenalin die Exekutivfunktionen und die Aufmerksamkeitsfokussierung gesteuert werden. Das posteriore Zentrum umfasst den posterioren Parietalkortex sowie Colliculus superior und Pulvinar, in denen durch Noradrenalin die Vigilanz sowie die Orientierung und Neuausrichtung der Aufmerksamkeit auf externe Stimuli gesteuert werden. Das Katecholaminsystem wird reguliert durch Serotonin, Glutamat und Acetylcholin, sodass bei einer ADHS von einer Multitransmitterstörung auszugehen ist (Rösler et al. 2006). Es besteht die Hypothese, dass die kognitiven Defizite der ADHS durch eine verminderte Dopaminausschüttung im PFC verursacht werden. Reflektorisch versucht das Striatum mit einer vermehrten Dopaminbereitstellung dieses Defizit zu kompensieren, was sich letztendlich in Hyperaktivität und Impulsivität ausdrückt (Solanto 2002).

Mit Hilfe von bildgebenden Verfahren wurde bei Kindern mit ADHS im Gegensatz zu gesunden Kontrollprobanden eine globale Volumenreduktion des Gehirns festgestellt.

Besondere Aufmerksamkeit gilt auch der Volumenreduktion im frontalen Kortex, in den Basalganglien und dem Kleinhirn (Renner et al. 2008; Voeller 2004). Diese Befunde weisen sowohl Methylphenidat (MPH)-naive als auch medizierte Kinder auf. Der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen besteht darin, dass medizierte Kinder im Vergleich zu unmedizierten mehr weiße Substanz besitzen (Voeller 2004).

Durch funktionelle Kernspintomographie (fMRT) konnte weiterhin gezeigt werden, dass ADHS-Patienten geringere Aktivität in fronto-striatalen Neuronennetzwerken bei Inhibitionsaufgaben, z.B. „Go/NoGo-Aufgaben“ zeigen. Bei Entscheidungsaufgaben aktivieren sie das anteriore Cingulum und den Hippocampus weniger und weisen eine generelle Minderaktivierung im Temporallappen und im Kleinhirn auf (Voeller 2004). Im Gegensatz dazu weisen ADHS-Patienten bei einer Antwortunterdrückung eine vermehrte Aktivierung im PFC, anteriorem Cingulum, linkem Parietallappen und rechtem Nucleus Caudatus auf (Dopheide et al. 2009).

1.1.4 Symptomatik im Erwachsenenalter

Mit dem Alter der Patienten verändert sich auch die Symptomatik. Aus diesem Grund kann sich der Untersucher von Erwachsenen nicht mehr an den ICD-10 Kriterien orientieren, sondern sollte die Wender Utah Rating Scale (Wender 1995) zur Diagnostik heranziehen. Die Unaufmerksamkeit drückt sich nach diesen Kriterien bei erwachsenen Patienten vor allem durch erhöhte Ablenkbarkeit aus. Im beruflichen oder schulischen Kontext fällt es den Betroffenen schwer, sich auch auf uninteressante Aufgaben zu konzentrieren, z.B. wird das besonders beim Lesen deutlich. Im sozialen Kontext haben die Patienten Schwierigkeiten beim Zuhören, sie reden oft dazwischen oder beenden Sätze Anderer vorzeitig. Dadurch und durch ihre Affektlabilität und emotionale Überreagibilität ergeben sich häufig Partnerschaftsprobleme (Schmidt et al. 2008). Die Komponente der Hyperaktivität drückt sich vor allem in innerer Unruhe und Nervosität aus. Es fällt den Patienten schwer, sitzende Tätigkeiten auszuführen, da sie sich "wie auf dem Sprung" fühlen und währenddessen z.B. mit Armen und Beinen zappeln. Die Impulsivität macht sich durch eine Neigung der Betroffenen zu Glücksspielen und zu überstürzten, unüberlegten Einkäufen bemerkbar. Sie sind oft rasante und aggressive Autofahrer und führen häufig nur sehr kurze Beziehungen oder Ehen (Wender 1995). Die erhöhte Risikofreudigkeit der Betroffenen führt oft dazu, dass sie früh Kinder bekommen, dass sexuell

übertragbare Krankheiten häufiger auftreten, dass sie sich häufiger in Notaufnahmen vorstellen und öfter kriminell werden (Dopheide et al. 2009). Weiterhin führt Desorganisation häufig zu Problemen in der Bewältigung des Alltags - so fällt es Betroffenen z.B. schwer, Termine und Regeln einzuhalten (Schmidt et al. 2008). Daraus könnte die hohe Arbeitslosigkeit unter ADHS-Patienten resultieren (Dopheide et al. 2009).

1.1.5 Psychische Komorbiditäten

Die psychischen Komorbiditäten unterscheiden sich im Kindes- und Erwachsenenalter. Bei Kindern kann man häufig oppositionelles Verhalten, Depression, Angststörungen, Lernbehinderungen jeglicher Art, Tic-Störungen, Autismus und geistige Behinderungen beobachten (Curatolo et al. 2009). Zu den häufigsten Komorbiditäten bei Erwachsenen gehört der Substanzmittelmissbrauch, der von den Patienten oft als "Selbstmedikation" betrieben wird. Im Kontrast dazu wurde in einigen Studien an Ratten beschrieben, dass diejenigen, die in ihrer Kindheit mit Methylphenidat behandelt wurden, im Erwachsenenalter eher eine Abneigung gegen Abhängigkeitssubstanzen aus der Gruppe der Stimulanzien zeigen (Andersen et al. 2001 und 2008; Griggs et al. 2010). Weiterhin zählen die antisoziale Persönlichkeitsstörung, die Borderline Persönlichkeitsstörung, affektive Störungen und Angststörungen zu häufigen Begleiterkrankungen bei Erwachsenen mit ADHS (Schmidt et al. 2008). ADHS-Patienten mit einer komorbiden Störung des Sozialverhaltens oder antisozialen Persönlichkeitsstörung scheinen zusätzlich ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Substanzmittelmissbrauchs oder einer Substanzmittelabhängigkeit sowie für eine Major Depression zu haben (Barkley et al. 2007). Bei diesen Konstellationen stellt die Diagnostik und auch die Therapie eine Herausforderung dar. Beachtet werden müssen die zeitliche Abfolge des Auftretens der Symptome sowie die Gefahr, dass eine Störung die andere überdeckt.

1.2 Dysfunktionen des Belohnungssystems bei einer ADHS

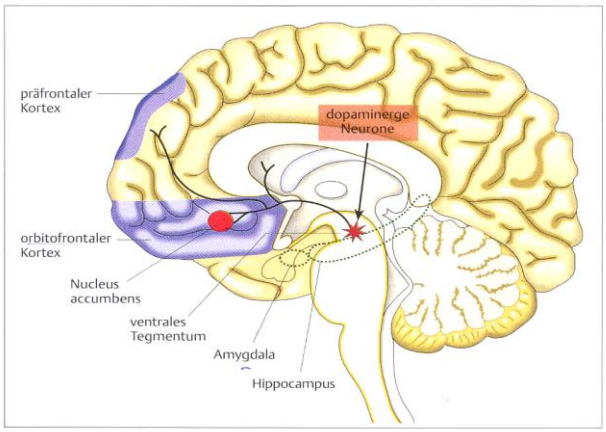
1.2.1 Aufbau des Belohnungssystems

Die wichtigsten Komponenten des Belohnungssystems im Gehirn sind die nigrostriatalen und mesocorticolimbischen dopaminergen Verbindungen, die im ventralen Tegmentum (VTA) und der Substantia nigra (SN) entspringen und zum Limbischen System,

präfrontalen Kortex (PFC), orbitofrontalen Kortex (OFC) und Nucleus accumbens (NAcc) projizieren (Abb.1.2.1.) (Fulton 2010). Das VTA stellt mit seinen Verbindungen zum limbischen System die dopaminergen meso-limbischen Fasern dar, die bei dem belohnungsassoziierten Lernen eine wichtige Rolle spielen. Es ist im Mittelhirn medial der Substantia nigra

lokalisiert (Trepel 2004).

Abb1.2.1.: *Belohnungssystem (Braus 2004)*



Die SN ist wichtig, um Bewegungsimpulse und -abläufe zu kontrollieren und zu modulieren. Durch ihre reziproke Verschaltung mit dem Striatum ist sie für Bewegungsantrieb und -initiation zuständig. Durch ihre Projektionen ins limbische System nimmt sie aber auch Einfluss auf psycho- und lokomotorische Reaktionen auf externe Reize (Trepel 2004).

Das limbische System ist eine Zusammenfassung von funktionell zusammengehörigen Hirnarealen. Zu ihm gehören Hippocampus, Gyrus cinguli, Gyrus parahippocampalis, Amygdala und Corpus mamillare. Im weiteren Feld werden auch Teile des Riechhirns und der Septumregion, Indusium griseum und Teile des Thalamus dazu gezählt. Funktionell befindet sich hier der Papez-Neuronenkreis, der für die Gedächtniskonsolidierung expliziter Inhalte (Fakten, Ereignisse) von großer Bedeutung ist. Weiterhin werden hier vegetative und emotionale Funktionen, emotionales und motorisches Lernen, psycho- und lokomotorischer Antrieb, Affektverhalten und -motorik, Motivation sowie Aufmerksamkeitsprozesse generiert und reguliert (Trepel 2004).

Der PFC ist vor allem für höhere soziale, psychische und geistige Leistungen verantwortlich (Trepel 2004). Eine wichtige Rolle spielt diese Region für Exekutivfunktionen, die auch für die ADHS relevant sind. Moduliert werden durch den PFC die Aufmerksamkeit, der Wechsel der Aufmerksamkeit zwischen verschiedenen Einstellungen, die Hemmung von Verarbeitung und Handlungsausführung, die Antizipation und Auswahl von Handlungszielen, das Problemlösen, das strategische Abwägen bei Planungen, das perzeptiv-mnemonische und motorische Sequenzieren, das Überwachen von Repräs-

sentationen, das Beibehalten eines Zieles und die Evaluation von Rückmeldungen. Das Kurzzeitgedächtnis ist eine besondere Leistung des PFC. Außerdem spielt dieses Areal eine wichtige Rolle für das Arbeits- und Langzeitgedächtnis. Afferent und efferent hat der PFC zahlreiche Verbindungen zu fast allen Hirnarealen und stellt somit eine wichtige Schaltstelle dar. Besonders wichtig ist seine „Gating"-Funktion für limbische Verbindungen. Hier werden ankommende und abgehende Informationen des limbischen Systems kontrolliert (Goldberg 1989; Han et al. 2012; Goriounova et al. 2012).

Der OFC ist vor allem für die Emotions- und Impulskontrolle sowie für (soziale) Anpassung verantwortlich. Weiterhin spielt er eine wichtige Rolle bei operanter Konditionierung, also der Modulation des Verhaltens im Hinblick auf Belohnung oder Bestrafung. Auf dieser Basis ist er auch verantwortlich für die Entscheidungsfindung (Steiner et al. 2012; Stopper et al. 2012).

Der NAcc ist der ventral gelegene Teil des Striatums und gehört somit zu den Basalganglien, mit der besonderen Eigenschaft, dass es viele Faserverbindungen zum limbischen System gibt. Dies begründet die Bedeutung des NAcc für die Psychomotorik. Hier soll sich die Relaisstelle für die Umsetzung von „Motivation in Aktion" bzw. von „Emotion in Lokomotion" befinden (Morgenson et al. 1980; Trepel 2004). Bewegungen werden durch die Basalganglien geplant, initiiert und ausgeführt, aber auch inhibiert. Dies bezieht sich auf belohnungsassoziierte Vorgänge. Diese erhalten mit Hilfe der Basalganglien eine emotionale Färbung, anhand derer entschieden werden kann, ob eine Bewegung ausgeführt wird oder nicht. Die Aufmerksamkeit kann die Bewegung betreffend fokussiert werden (Soliva et al. 2009).

1.2.2 Tiermodelle

Die genaue Beschreibung des Belohnungssystems erfolgte mit Hilfe von Tierversuchen. Zu diesem Zweck belohnte man Ratten zum einen mit natürlichen Reizen, wie Futter, Wasser und der Möglichkeit zur Paarung. Zum anderen konnten sie sich mit Amphetaminen oder Kokain selbst stimulieren. Die natürlichen Reize wurden bereitgestellt, nachdem die Ratten einen Knopf drückten, die Suchtstoffe wurden intravenös injiziert. Eine weitere Methode war eine von außen herbeigeführte Stimulation von Hirnarealen.

1954 entdeckten Olds und Milner erstmals, dass es bestimmte Areale im Gehirn geben muss, die für Belohnung zuständig sind. Sie beobachteten bei Ratten, dass sie für

elektrische Stimulation bestimmter Hirnregionen (VTA mit Projektion zu NAcc und PFC) Arbeit verrichten würden. Aufgrund dieser Beobachtung prägten sie den Begriff des „Belohnungszentrums“ (Olds et al. 1954).

Weiterhin gab es viele Studien auf pharmakologischer Grundlage. So fanden Yokel und Wise heraus, dass sich bei gering- bzw. mittelgradiger Dopamin-Rezeptor-Blockade die Ratten häufiger selbst stimulierten, vermutlich um die gleichen Effekte zu erzielen wie Nichtblockierte. Bei hochgradiger Dopamin-Rezeptor-Blockade stimulierten sich die Tiere anfangs häufiger, später aber gar nicht mehr, da vermutlich der belohnende Effekt ausblieb. Die Noradrenalin-Rezeptor-Blockade führte gleichbleibend zu verminderter Selbststimulation (Yockel, Wise et al. 1975; Yockel et al. 1976).

Fouriezos und Franklin bestätigten diese Beobachtungen zur noradrenergen Blockade. Sie stellten fest, dass dies die Sensibilität für Belohnung schwächt, jedoch die Selbststimulation mit Kokain nicht unterbricht (Fouriezos et al. 1978; Franklin et al. 1978).

Roll und Kollegen inhibierten die Synthese von Noradrenalin bei Ratten und beobachteten, dass die Selbststimulation dadurch unterbrochen wurde. Zurückgeführt wurde dies aber darauf, dass die Tiere vermehrt schliefen, da sie sich zumindest für eine kurze Zeit nach Erwecken stimulierten bis sie wieder einschliefen (Roll et al. 1970).

Später führten Forscher eine isolierte Läsion des NAcc bei Ratten herbei und stellten fest, dass bei jenen die Selbststimulation durch Kokain komplett aufgegeben wurde (Roberts et al. 1977; Lyness et al. 1979). Wurden dopaminerge Neurone durch 6-Hydroxydopamin-Injektionen direkt in den NAcc zerstört, gaben die Ratten die Selbstinjektion von Amphetaminen auf. Ähnliche Beobachtungen wurden auch mit Opiaten gemacht.

Corbett und Wise führten zwischen 1979 und 1981 einige Untersuchungen mit beweglichen Elektroden an Rattenhirnen durch und konnten so das „Belohnungszentrum“ auf die dopaminergen Areale des VTA und der Substantia nigra eingrenzen (zitiert in: Wise 2008).

1997 fanden Bassareo und Di Chiara heraus, dass die Dopaminausschüttung abhängig von der Neuheit eines bestimmten Reizes ist. Bei mehrfacher Wiederholung des Reizes adaptiert die Dopaminfreisetzung vor allem im NAcc. Das Ausbleiben einer erwarteten

Belohnung hingegen führt zu einer Dopaminsuppression. Diese Mechanismen sind bei der Modulation des assoziativen Lernens von Bedeutung.

Zudem untersuchte Palmiter Mäuse, in denen die Tyrosinkinase inaktiviert wurde, das bedeutet die Tiere konnten kein Dopamin synthetisieren. In diesem Zustand fraßen die Mäuse nicht und waren hypoaktiv. Nach einigen Verhaltensexperimenten waren diese Knock-out-Mäuse nicht motiviert, sich zielgerichtet zu verhalten. Nachdem sie mit L-Dopa gefüttert wurden, besserte sich ihr Zustand und sie konnten wieder fressen und auf Belohnungen basiert lernen (Palmiter 2008).

Aus einem Review geht hervor, dass verschiedene Studien mit stimulierenden Elektroden an Tieren vor allem die Areale OFC, NAcc, lateraler Hypothalamus, VTA und Hirnstammareale als Ort der Belohnungsverarbeitung benennen. Für diese elektrische Stimulation gehen die Tiere ein erhöhtes Risiko ein, wie z. B. Überqueren eines elektrischen Gitters oder sie begeben sich in eine Deprivation. Nicht Dopamin allein ist für dieses System von Bedeutung, sondern auch eine cholinerge Modulation aus dem Hirnstamm (Fulton 2010).

Trotz verschiedener Meinungen gibt es eine Fülle von Hinweisen darauf, dass Dopamin eine wichtige Rolle für belohnungsassoziiertes Lernen und neuronale Plastizität spielt (Fulton 2010).

1.2.3 Darstellung beim Menschen

Das Belohnungssystem ist beim Menschen weniger gut untersucht als bei Tieren. Es gibt einige Studien mit Patienten, die Läsionen an umschriebenen Arealen des Hirns aufweisen. Eine einfachere Methode, auch gesunde Probanden wenig bzw. nicht invasiv zu untersuchen, ist die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bzw. die funktionelle Kernspintomographie (fMRT).

Bechara und Kollegen untersuchten mehrfach Patienten mit bilateraler Läsion des ventralen PFC sowie gesunde Kontrollprobanden. Es zeigte sich, dass diese Patienten impulsivere Entscheidungen trafen als gesunde Kontrollprobanden und aus verzögert auftretenden Konsequenzen nicht lernten. Außerdem zeigte sich, dass das Defizit umso größer war, wenn sich die Hirnläsion auf den OFC und/oder den dorsolateralen PFC ausdehnte (Bechara et al. 1994, 1996, 2000).

Mit Hilfe von fMRT untersuchten Zalla und Kollegen zehn gesunde Kontrollprobanden. Diese bekamen im Scanner zwei Blöcke eines Belohnungs-Paradigmas präsentiert. Sie mussten eine Taste drücken, wenn ein Kreis erschien. Im ersten Block leuchtete dann die Rückmeldung „Gewinn“ oder „Nächste“ auf. Im zweiten Block hingegen hieß die Rückmeldung „Verlust“ oder „Nächste“. „Gewinn“ bedeutete dabei, dass der Proband besser als die Anderen reagierte, „Verlust“ dass er schlechter als die Anderen reagierte und „Nächste“ dass dieser Durchgang ohne Rückmeldung bleibt. Es fiel auf, dass bei „Gewinn“ unter anderem die linke Amygdala und bei „Verlust“ unter anderem die rechte Amygdala aktiviert wurde. In anderen Studien wurde gezeigt, dass Patienten mit Läsionen in der linken Hemisphäre vor allem dysphorisch, depressiv und hoffnungslos waren, Patienten mit Läsionen in der rechten Hemisphäre hingegen euphorisch und glücklich. Dies legt zum einen nahe, dass die Amygdala sowohl bei Belohnung als auch bei Bestrafung aktiv ist zum anderen, dass die unterschiedlichen Hemisphären auch verschiedene Rollen beim Verarbeiten von Belohnung spielen. Außer der Amygdala aktivierten die Probanden beim „Gewinn“ noch Hippocampus, OFC und den dorsolateralen PFC. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass der PFC verantwortlich dafür ist, Vor- und Nachteile abzuschätzen, um anschließend eine optimale Entscheidung zu treffen. Bei „Verlust“ wurde zusätzlich zur Amygdala noch der rechte Globus Pallidus und das rechte Putamen aktiviert. Durch ihre Verbindung zum limbischen System kann belohnungsassoziierte Information mit adäquatem Verhalten beantwortet werden (Zalla et al. 2001).

Elliot und Kollegen untersuchten mit fMRT gesunde Probanden im Hinblick auf eine situationsbezogene Belohnung mit dem „Cognitive Activation Paradigm“. Hier werden hohe, gleichbleibende und niedrige Belohungs- bzw. Bestrafungslevels betrachtet. Sie fanden heraus, dass bei hohen Belohnungslevels vor allem das ventrale Striatum aktiviert wurde und bei niedrigen Belohungslevels vor allem der Hippocampus und Gyrus parahippocampalis. Bei einer langen Gewinnsträhne wurden der anteriore mediale Thalamus, das Pallidum und der Gyrus cinguli aktiviert. Bei emotional herausragenden Ereignissen, egal ob positiv oder negativ, wurde der OFC, die Insula und Ncl. caudatus aktiviert (Elliot et al. 2000).

Ein anderer Versuch das Belohnungssystem zu beschreiben ist die pharmakologische Läsion bei gesunden Probanden. Dies wurde von da Silvas Alves und Kollegen mit α-Methylthyrosin gemacht. Die dopaminerge Antwort, die eine große Rolle in der Belohnungsverarbeitung spielt, wurde somit unterdrückt. Getestet wurde doppelblind gegen

Placebo an zwei Testtagen mit Hilfe des Monetary Incentive Delay Tasks (MID) (Knutson et al. 2000). Die Probanden mit Placebo aktivierten bei Gewinn signifikant den Ncl. caudatus, Gyrus cinguli und Gyrus frontalis inferior und bei Verlust das Putamen, den Gyrus cinguli und Gyrus postcentralis. Weiterhin aktivierten die Probanden, die das Placebo bekommen hatten, im Vergleich zu den pharmakologisch lädierten Probanden signifikant häufiger bei Gewinn den Gyrus cinguli, bei Verlust den Gyrus frontalis medialis und im Vergleich „Gewinn größer Verlust“ den Ncl. caudatus, Putamen und den Gyrus frontalis superior (da Silva Alves et al., 2010).

Bei einer Untersuchung gesunder Menschen mit PET und einer einfachen Go/NoGo Aufgabe zeigte sich, dass der regionale zerebrale Blutfluss vor allem im dorsolateralen PFC und im OFC erhöht ist, wenn eine monetäre Belohnung folgt. Das deckt sich mit der Beobachtung von Patienten mit Läsionen des PFC, die Probleme haben, das Verhalten anderer Personen richtig einzuschätzen (Thut et al. 1997).

Insgesamt lässt sich feststellen, dass auch beim Menschen an der Verarbeitung von positiven und negativen Reizen im Sinne von Belohnung und Bestrafung und für das Abschätzen daraus entstehender Konsequenzen für Entscheidungen auch beim Menschen vermutlich hauptsächlich der PFC, OFC, die Basalganglien und das limbische System beteiligt sind.

1.2.4 Dysfunktion bei ADHS

Ein wichtiges Symptom bei ADHS-Patienten das Belohnungssystem betreffend ist die sogenannte Verzögerungsaversion (engl. „delay aversion“). Verzögerungsaversion bezeichnet das Unvermögen zu warten, so dass eine sofortige kleine Belohnung gegenüber einer verzögerten großen Belohnung bevorzugt ausgewählt wird (Paloyelis et al. 2009; Marx et al. 2010; Luman et al. 2009 und 2010; Kohls et al. 2009; Bitsakou et al. 2009). Wenn davon ausgegangen wird, dass normalerweise eine maximale Belohnung erstrebenswert ist, dann weisen ADHS-Patienten diesbezüglich eine mangelnde Selbstkontrolle auf. Der Begriff des „Reward Discounting“ beschreibt, dass Belohnungen umso mehr an Wert verlieren, desto länger auf sie gewartet werden muss (Scheres et al. 2010). Die „Delay Aversion“ und das „Reward Discounting“ gelten demnach als Ausdruck der Impulsivität im Sinne eines Impulskontrolldefizites (Paloyelis et al. 2009; Luman et al. 2010; Scheres et al. 2010). Aufgrund dieser Tatsache entwickeln ADHS-

Patienten auch andere Strategien zur Entscheidungsfindung als Gesunde. Sie sind empfänglicher für Belohnungen und weniger sensibel für Bestrafungen (Masunami et al. 2009). Außerdem ist die Art der Belohnung von großer Bedeutung. Insgesamt scheint eine monetäre Rückmeldung die Lösung einer Aufgabe in einem größeren Ausmaß zu verbessern als zum Beispiel eine soziale Rückmeldung, wie ein Lob oder ein Lächeln. Werden nur soziale Rückmeldungen verglichen, so können ADHS-Patienten davon mehr profitieren als Gesunde. Im Gegensatz dazu ist die selbst angegebene Motivation der Patienten niedriger als die der gesunden Probanden (Kohls et al. 2009). Bei Versuchen zur „Delay Aversion“ nahmen das Ausmaß der Belohnung, die Untersuchungsdauer, die Belohnungsfrequenz sowie der maximal zu erzielende Gewinn jedoch keinen Einfluss auf das Antwortverhalten von Patienten (Luman et al. 2009; Scheres et al. 2010). Im Erkrankungsverlauf scheint sich diese Symptomatik zu verbessern. So konnte bei Kindern eine deutlichere Tendenz zur Präferenz der sofortigen Belohnung im Vergleich zu Jugendlichen und Erwachsenen gezeigt werden (Marx et al. 2010).

Die dargestellten Unterschiede zwischen ADHS-Patienten und Kontrollprobanden werden anhand unterschiedlicher Modelle erklärt. Auf neurochemischer Ebene wird eine Dysregulation der Dopaminausschüttung vermutet. Zum einen wird ein Defizit in der phasischen Ausschüttung (Tripp und Wickens, 2008 „Dopamine Transfer Deficit Theory“), zum anderen in der Grundkonzentration (Sagvolden et al. 2005 „Dynamic Developmental Theory“) beschrieben. Außerdem wird ein Defekt in der Interaktion und Aktivierung zwischen verschiedenen Arealen des PFC angenommen, die für exekutive und motivationale Funktionen von großer Bedeutung sind (Sonuga-Barke 2002 und 2003 „Dual Pathway Model“; Nigg & Casey 2005 „Integrative Model“). Das „Response Modulation Modell“ von Newman (1993) ist ein deskriptiver Ansatz, der von einer Überaktivität des Sympathikus ausgeht, was dazu führt, dass Patienten eine einmal begonnene Handlung nicht unterbrechen können, auch wenn eine Bestrafung folgt. Es besteht das Problem einer Disinhibition.

Mithilfe von EEG-Untersuchungen konnte eine α-Asymmetrie über fronto-temporalen und superior-parietalen Arealen festgestellt werden. Dabei besteht eine Korrelation zwischen der Ausgeprägtheit der α-Asymmetrie und der Schwere der ADHS-Symptomatik, wobei mit fronto-temporalen Arealen die Unaufmerksamkeit und mit superior-parietalen Arealen die Hyperaktivität in Verbindung gebracht wird. Dieser Befund lässt sich bis in das Erwachsenenalter reproduzieren (Hale et al. 2009). Weiterhin konnten Defizite in

der Verarbeitung positiver Stimuli gezeigt werden. Bei positiven visuellen Reizen zeigten Patienten eine verminderte Aktivität der Amygdala (Herrmann et al. 2009).

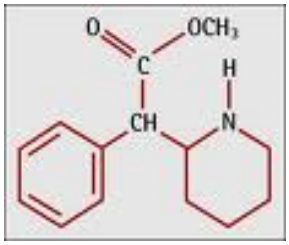
Mittels anatomischem MRT fand man eine Volumenreduktion des ventralen Striatums bei Kindern, das mit der Schwere der hyperaktiv-impulsiven Symptomatik korrelierte (Carmona et al. 2009). Bei Erwachsenen konnte dieser Befund jedoch nicht reproduziert werden (Seidman et al. 2006). Im PET zeigte sich bei Erwachsenen mit ADHS eine geringere Verfügbarkeit von Dopaminrezeptoren vor allem im NAcc und im Mittelhirn, was zu einer Minderung der Dopaminwirkung im Belohnungssystem führt. Auch diese Befunde korrelieren mit der Schwere der Symptomatik (Volkow et al. 2009).

Unter diesen Gesichtspunkten wird es erklärbar, dass ADHS-Patienten eine regelmäßige, häufige und sofortige Rückmeldung erhalten müssen, um optimal lernen zu können (Luman et al. 2010).

1.3 Methylphenidat als Pharmakotherapie bei ADHS

1.3.1 Wirkmechanismus von Methylphenidat

Methylphenidat ($C_{14}H_{19}NO_2$) gehört zur Gruppe der Amphetamine und ist somit ein dem Betäubungsmittelgesetz unterstelltes Psychostimulanz. Es wird vorrangig in der Behandlung von ADHS, aber auch zur Behandlung von Narkolepsie und in seltenen Fällen zur Augmentation von Antidepressiva bei therapieresistenter Depression eingesetzt (Woggon 2009).



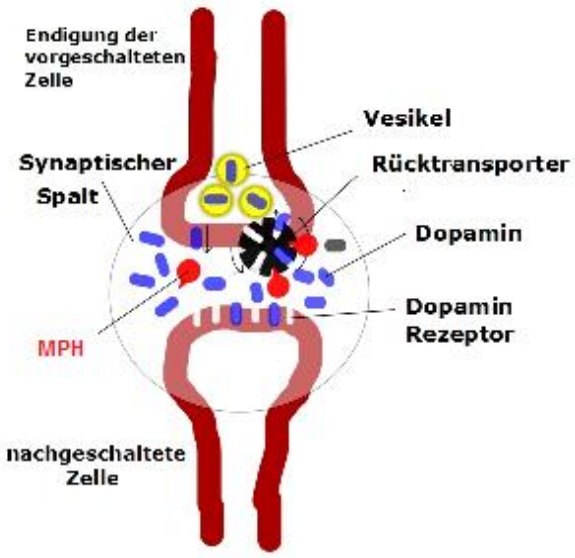


Abb1.3.1.a: *Strukturformel MPH (www.heise.de/tp/artikel/23/23863/1.html)*

Abb1.3.1.b: *MPH-Wirkung am synaptischen Spalt (modifizert nach www.merlina.de/ads.php)*

Methylphenidat (MPH) ist ein Wiederaufnahmehemmer für Dopamin. Es blockiert den präsynaptischen aktiven Dopamintransporter (DAT), der Dopamin aus dem synaptischen Spalt wieder aufnimmt, wo das Dopamin „recycled“ werden könnte. Das führt dazu, dass die Dopaminkonzentration im synaptischen Spalt steigt (Volkow et al. 2001). Dopamin reagiert dann mit den präsynaptischen Dopamin-D_2-Rezeptoren, was dazu führt, dass die impulsgesteuerte Freisetzung von Dopamin vermindert wird. Infolge dessen werden die postsynaptischen Dopamin-D_1- und -D_2-Rezeptoren in einem geringeren Ausmaß aktiviert, was zu einer verminderten psychomotorischen Aktivität führen soll. Auf diese Weise soll klinisch die Hyperaktivität von ADHS-Patienten verringert werden. Dies gelingt nur bei geringen MPH-Dosen. Bei hohen Dosen steigt zusätzlich die pulsative Dopaminausschüttung, sodass es zu einer vermehrten Stimulation der postsynaptischen Dopaminrezeptoren kommt (Seeman et al. 1998).

Die häufigsten (sehr häufig und häufig) unerwünschten Wirkungen von MPH sind Nervosität, Schlaflosigkeit und Kopfschmerzen, aber auch folgende: Nasopharyngitis, Anorexie, Affektlabilität, Aggression, Unruhe, Angst, Depression, Reizbarkeit, anormales Verhalten, Schwindel, Dyskinesie, psychomotorische Hyperaktivität, Schläfrigkeit, Arrhythmie, Tachykardie, Palpitationen, Hypertonie, Husten, Rachen- und Kehlkopfschmerzen, Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Magenbeschwerden und Erbrechen

(diese Magen-Darm-Beschwerden treten üblicherweise zu Beginn der Behandlung auf und können durch Einnahme mit einer Mahlzeit gelindert werden), Mundtrockenheit, Alopezie, Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria, Arthralgie, Pyrexie und Wachstumsverzögerung unter längerer Anwendung bei Kindern (http://ccmw-berlin.info/PDF_Datein/Ritalin-Beipackzettel-09-02.pdf).

1.3.2 Verbesserung der Symptomatik

Stimulanzien sind das Mittel der ersten Wahl bei der medikamentösen Behandlung einer ADHS. Die Responderrate beträgt ungefähr 80 Prozent. Dabei spielt keine Rolle, ob beim Patienten eher Hyperaktivität oder Unaufmerksamkeit im Vordergrund steht. Zeigt ein Stimulanz nicht genug Wirkung, so kann auf ein anderes umgestiegen werden. Die Therapie muss individuell erfolgen (Rappley 2003; Chavez et al. 2009).

Unter den MPH-Präparaten gibt es drei verschiedene Zubereitungen. Die einfachste Zubereitung ist das MPH-IR (immediate release), welches dreimal täglich aufgrund seiner kurzen Wirkdauer eingenommen werden muss. MPH der ersten Generation muss nur noch zweimal täglich eingenommen werden, es wirkt etwa acht Stunden. Dazu gehören MPH-ER (extended release) und MPH-SR (sustained release). Präparate der zweiten Generation werden nur am Morgen eingenommen und wirken den ganzen Tag (12 Stunden). Dazu gehören OROS-MPH, MPH-LA (long acting), MPH-CD und auch MPH als Pflaster, bei dem der Wirkstoff kontinuierlich transdermal aufgenommen wird (Chavez et al. 2009).

Eine Symptombesserung soll durch eine länger andauernde Wirkung von Dopamin erzielt werden, welche den Sympathikotonus im zentralen Nervensystem erhöht (Rappley 2003). In verschiedenen Studien wurden vor allem Kinder und Jugendliche hinsichtlich der positiven Wirkung von MPH untersucht. Es zeigte sich, dass medizierte Kinder in der Lage waren über längere Zeitspannen ihre Aufmerksamkeit aufrecht zu erhalten. Sie konnten Impulse und Emotionen besser kontrollieren und sie reduzierten Nebentätigkeiten, die nichts mit ihrer momentanen Aufgabenstellung zu tun hatten. Außerdem nahm lautes, störendes und aggressives Verhalten ab (Barkley 2004; O'Drisxoll et al. 2005; Buitelaar et al. 2010). Weitere Besserungen ergaben sich in der Funktion des Arbeitsgedächtnisses, in der anhaltenden Ausdauer sich einer schwierigen Aufgabe zu widmen, in der intellektuellen Produktivität, der Genauigkeit sowie der Handschrift (Bar-

kley 2004; Hechtmann et al. 2004; Buitelaar et al. 2010). Ferner wurde beobachtet, dass diese Kinder sich besser an Regeln und Anweisungen ihrer Eltern und Lehrer halten konnten und im Allgemeinen kooperativer im Umgang mit anderen Personen waren. Die Kinder selbst beschrieben ein verbessertes Selbstbewusstsein durch die verbesserte Symptomkontrolle. Dies führt letztendlich dazu, dass soziale Interaktionen besser funktionieren (Barkley 2004). Bei Jugendlichen war eine Medikation mit MPH außerdem mit einer niedrigeren Risikobereitschaft verbunden. So verhielten sich medizierte Jugendliche mit ADHS vorsichtiger im Straßenverkehr, sie hatten weniger Unfälle und mussten seltener eine Rettungsstelle aufsuchen als eine unbehandelte Vergleichsgruppe (Cox et al. 2004; Buitelaar et al. 2010). Darüber hinaus ging die Rate von Alkohol- und Drogenmissbrauch und die Kriminalität zurück (Biedermann 2003; Wilens et al. 2003).

Im Vergleich zu anderen verfügbaren ADHS-Medikamenten, die nicht zu der Gruppe der Stimulanzien gehören, sondern auf der Grundlage selektiver Noradrenalin- Wiederaufnahmehemmung basieren (z.B. Atomoxetin), hat MPH einen Wirkungsvorteil. Verschiedene Studien belegen, dass die Wirkung von MPH der von Atomoxetin und Placebo überlegen ist. Entweder MPH wirkte signifikant besser auf die Symptomatik als Atomoxetin bei gleichem Nebenwirkungsprofil (Newcorn et al. 2008; Kemner et al. 2005; Starr et al. 2005) oder beide Wirkstoffe wirkten gleichermaßen besser als Placebo, wobei MPH ein günstigeres Nebenwirkungsprofil hatte als Atomoxetin (Wang et al. 2007; Kratochivl et al. 2002; Buitelaar et al. 2010).

Neben der medikamentösen Behandlung ist eine ebenso wichtige psychotherapeutische Behandlung von Patienten und Eltern indiziert. Der Verhaltenstherapie wird Vorrang gegeben. Erst wenn eine verhaltenstherapeutische Behandlung nicht ausreicht und eine mittlere bis schwere Symptomausprägung besteht, sollte MPH ergänzend gegeben werden. Nur in sehr schweren Ausnahmefällen, ist eine primäre Pharmakotherapie indiziert (www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/028-019.html). Die Behandlung von ADHS-Patienten ist schon in jungen Jahren nötig und sinnvoll für eine normale soziale und emotionale Entwicklung sowie eine angemessene Anpassung an gesellschaftliche Werte und Normen.

1.3.3 Wirkung von Methylphenidat auf das Belohnungssystem von ADHS-Patienten

Über die Wirkung einer Stimulanzientherapie von ADHS-Patienten auf ihre allgemeine Symptomatik wurde bereits ausgiebig geforscht, wobei die Ergebnisse nur teilweise befriedigend sind. Die Auswirkungen von MPH speziell auf das Belohnungssystem sind noch weitgehend unbekannt. Es gibt einige Studien an spontan hypertensiven Ratten und an Kindern, bei Erwachsenen jedoch ist die Studienlage sehr unbefriedigend.

Als adäquates Tiermodell für die ADHS-Symptomatik wurde die spontan hypertensive Ratte (SHR) gewählt. Als gesunde Kontrollen werden meistens Kyoto-Wistar-, Wistar- oder Sprague-Dawley-Ratten verwendet. Die Ergebnisse der Tierversuche sind sehr heterogen. Bizot und Kollegen fanden zum Beispiel heraus, dass sich die Fähigkeit von jugendlichen SHR auf eine Belohnung zu warten unter MPH signifikant besserte, während erwachsene SHR nicht profitierten. Weiterhin schien nur eine bestimmte Dosis wirksam zu sein, höhere oder geringere Dosen ergaben keine Symptombesserung (Bizot et al. 2007). Diese Ergebnisse korrelieren mit denen von Adriani und Kollegen, die nach MPH-Gabe eine Normalisierung der Impulsivität und eine verbesserte Fähigkeit, ökonomisch und flexibel zu handeln, bei jungen erwachsenen Ratten beobachteten (Adriani et al. 2006). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass nur eine kontinuierliche Gabe von MPH zur erwünschten Wirkung führt. Bei intermittierender MPH-Gabe reagierten die Ratten weiterhin hyperaktiv, wenn sie in eine neue Umgebung gelangten (Griggs et al. 2010). Eine andere Studie zeigte sogar, dass die Gabe von MPH die Symptome Hyperaktivität und Impulsivität bei SHR noch verschlechterten (Orduña et al. 2009). Eine genetische Untersuchung erbrachte eine Erhöhung der D_1- und D_2-Rezeptordichte im NAcc von Rattenhirnen nach MPH-Gabe über einen längeren Zeitraum. Dies unterstützt die These, dass MPH auf das dopaminerge System im Gehirn wirkt (Kim et al. 2009).

Untersuchungen an Kindern mit ADHS bestätigten größtenteils die positive Wirkung von MPH. So verbesserte eine Medikation das Vermögen der Kinder, auf eine Belohnung zu warten. Dies gelingt allerdings nur, wenn eine echte Belohnung erfolgt, hypothetische Belohnungen verbessern das Verhalten nicht (Shiels et al. 2009). Auch die Aufmerksamkeit gegenüber aufgabenrelevanten Stimuli verbessert sich unter MPH-Medikation (Groom et al. 2010). Mit Hilfe der Messung der Herzfrequenz als psychophysiologische Reaktion auf Belohnung und Bestrafung normalisierte sich die Reaktion der an ADHS erkrankten Kinder auf Belohnung und Bestrafung sowie die Wahrnehmung und die An-

passung des eigenen Verhaltens unter Medikation (Groen et al. 2009). Rubia und Kollegen konnten anhand von fMRT an Jugendlichen zeigen, dass die MPH-Medikation Aktivierungsdefizite im Gehirn angleicht (Rubia et al. 2009, 2011). So wird die Hypoaktivität in fronto-striato-parieto-cerebellaren Regionen, die vor allem für Aufmerksamkeit und Antizipation verantwortlich sind, erhöht. Die Überaktivität im ventrolateralen OFC, der für Motivation und Outcome bei einem Belohnungsparadigma verantwortlich gemacht wird, wird hingegen verringert. Insgesamt wirkt MPH besser auf die Aufmerksamkeit als auf die Impulsivität (Rubia et al. 2009).

Gesunde Erwachsene wurden von Volkow und Kollegen mittels PET untersucht. Unter MPH-Einfluss zeigten sich signifikant größere Änderungen des Dopaminspiegels im Gehirn. Die Probanden berichteten außerdem, dass die Aufgabe, die sie lösen mussten, unter MPH für sie viel aufregender, weniger ermüdend, motivierender und interessanter erschien. Dies spricht für die aufmerksamkeitssteigernde Wirkung von MPH (Volkow et al. 2004).

1.4 Die funktionelle Magnetresonanztomographie

1.4.1 Physikalische Grundlagen

Um ein MR-Signal zu erzeugen, wird eine Grundeigenschaft der Protonen genutzt: der Spin. Die wichtigste Quelle für Protonen im menschlichen Körper ist Wasserstoff, welcher frei und in Proteinen gebunden vorliegt. Als Spin wird die Rotation dieser Protonen um ihre eigene Achse bezeichnet. Die Frequenz, mit der die Spins durch eine äußere Kraft präzedieren, heißt Larmorfrequenz. Natürlicherweise erfolgt der Spin der verschiedenen Protonen ungerichtet. Werden sie jedoch in ein homogenes Magnetfeld eingebracht, so richten sie sich entlang dieses Feldes parallel und antiparallel aus. Ist dies vollständig geschehen, liegt eine sogenannte Längsmagnetisierung entlang des Magnetfeldes vor. Wird nun ein Hochfrequenzimpuls (HF) mit der Larmorfrequenz eingebracht, so ändern die Spins ihre Ausrichtung. Mit einer bestimmten Dauer und Intensität des HF-Pulses können die Spins z.B. um 90 Grad gekippt werden; es liegt nun eine Transversalmagnetisierung vor. Die Präzession der Spins in der Transversalebene induziert in einer anliegenden Empfängerspule eine Wechselspannung und das MR-Signal entsteht.

Nachdem der HF-Impuls abgeklungen ist, kippen die Spins wieder zurück in die Z-Ebene. Die Zeit, die für diese longitudinale Relaxation benötigt wird, wird als T1 bezeichnet. Neben der longitudinalen gibt es die transversale Relaxation. Diese teilt sich in zwei verschiedene Komponenten. Bei der longitudinalen Relaxation sind die Spins noch in der XY-Ebene, dephasieren aber durch unterschiedliche Präzessionsfrequenzen allmählich. Diese Unterschiede treten zum einen durch die gegenseitige Beeinflussung benachbarter Spins (T2), zum anderen durch Inhomogenitäten im umgebenden Magnetfeld (T2*) auf.

Aus dem gewonnenen MR-Signal kann nun beispielsweise durch Fourier-Transformation ein Bild erzeugt werden. Der Bildkontrast wird dabei durch die Protonendichte des Gewebes, T1 und T2, beeinflusst. Die T1-Wichtung eines Bildes hängt von der Repetitionszeit TR ab. TR bezeichnet die Zeit, die zwischen zwei Anregungen durch HF-Impulse vergeht. Wählt man eine kurze TR (< 600 ms), so führt dies zu einem stark T1-gewichteten Bild. Flüssigkeiten, Entzündungen und Tumore erscheinen dunkel, da diese Gewebe sehr langsam relaxieren und nach dieser kurzen Zeit noch nicht genügend Spins für eine erneute Anregung und somit ein deutliches MR-Signal verfügbar sind. Die T2-Wichtung eines Bildes hängt von der Echozeit TE ab, die die Zeit zwischen einer Anregung bis zur Messung des MR-Signals bezeichnet. Sie ist insgesamt also kürzer als TR. Wählt man eine lange TE (> 60 ms), führt dies zu einem T2-gewichteten Bild, in dem Flüssigkeiten, Entzündungen und Tumore hell erscheinen.

Um die richtige Schicht zu wählen, die betrachtet werden soll, wird entlang der Z-Richtung, die im Tomographen der Längsachse des Probanden entspricht, mittels Gradientenspulen ein Gradient im Magnetfeld erzeugt. Jede Schicht hat so eine ihr eigene Larmorfrequenz, mit der sie nun gezielt angeregt werden kann. Dabei ist die Schicht umso dünner, je stärker der Gradient ist. Auch in X- und Y-Richtung werden Gradienten aufgebaut, um am Ende den genauen Ort des MR-Signals bestimmen zu können. In X-Richtung wird ein Frequenz-, in Y-Richtung ein Phasengradient erzeugt. So entsteht eine dreidimensionale Ortskodierung.

Für die funktionellen MR-Aufnahmen wird eine bestimmte Sequenz verwendet: die Echoplanare (EPI)-Sequenz. Vorteil der EPI-Sequenz ist die schnelle Akquisitionszeit der Bilder, die das Verfahren effizienter macht. Nachteile sind die geometrische Bildverzerrung durch sich addierende Feldinhomogenitäten, der hohe technische Aufwand, die

Stimulation peripherer Nerven durch das ständig wechselnde Magnetfeld, die hohe Lautstärke, sowie ein geringer Bild- und Rauschabstand.

Die funktionellen MR-Bilder sollen indirekt die Aktivität im Gehirn darstellen. Es wird davon ausgegangen, dass sich in Regionen hoher Hirnaktivität die Gefäße erweitern und somit ein höherer zerebraler Blutfluss sowie eine höhere Sauerstoffutilisation vorhanden sind. Bei der fMRT wird das Blood-Oxygen-Level Dependent-Signal (BOLD) gemessen, da nach einer bestimmten Zeit das Sauerstoffangebot in den aktivierten Arealen den -bedarf überschreitet. Dies tritt ca. vier Sekunden nach Aktivierung ein. Der Sauerstoff verändert die Eigenschaften des Eisens im Hämoglobin. Ist das Hämoglobin oxygeniert, so ist es im Gegensatz zu Desoxyhämoglobin nicht mehr para- sondern diamagnetisch. In diesem Fall hat das oxygenierte Hämoglobin keinen Einfluss mehr auf die Relaxationszeiten und T2* wird verlängert.

Für fMRT werden vor allem Hochfeld-Tomographen ab zwei Tesla verwendet. Vorteile dieser starken Magnetfelder sind ein hohes Signal-zu-Rausch-Verhältnis, eine bessere Ortsauflösung und kürzere Untersuchungszeiten. Von Nachteil sind eine Vergrößerung von Artefakten (Suszeptibilität, chemische Verschiebung) und die erhöhte Energieabsorption für den Probanden (Weishaupt et al. 2006; Schneider et al. 2007).

1.4.2 FMRT-Paradigmen zur Untersuchung der Belohnungsverarbeitung

Es gibt viele verschiedene Möglichkeiten, das Belohnungssystem mit Hilfe von fMRT zu untersuchen. Benötigt wird ein Paradigma, das speziell diese Hirnareale aktiviert, einige davon werden nachfolgend näher vorgestellt. Das am häufigsten eingesetzte und in dieser Arbeit verwendete „Monetary Incentive Delay Task“ (MID) (Knutson et al. 2000) wird an anderer Stelle (Kapitel 2.2.3.) besprochen.

Mit dem „Intertemporal Choice Paradigm“ (McClure et al. 2004) wird die Aktivierung des Belohnungssystems bei einer sofortigen kleineren gegenüber einer verzögerten größeren Belohnung verglichen. Die Probanden können bei jedem Durchgang wählen, ob sie das Geld sofort bar nach der Untersuchung oder einige Tage bis Wochen später per Überweisung erhalten möchten, wobei Geldbetrag und Wartezeit bei jedem Durchgang variieren.

Im „Continuous Performance Test“ (Beck et al. 1956) werden Buchstaben präsentiert. Jedes Mal, wenn die Studienteilnehmer ein X oder ein O sehen, sollen sie eine Taste drücken, nicht aber bei anderen Buchstaben. Eine Belohnung erhalten sie entweder bei X oder bei O, was die Probanden vorher nicht wissen. Am Bildrand sehen sie einen Balken, der bei jeder richtigen Reaktion steigt und den Gesamtgewinn anzeigt.

Mit dem „Differential Conditioning Paradigm“ (Kirsch et al. 2003) wird der Unterschied zwischen einer monetären und einer verbalen Belohnung untersucht. Die Probanden sollen eine Taste drücken, sobald sie ein weißes Signal aufleuchten sehen. Vor diesem weißen Signal sehen sie entweder einen nach oben gerichteten Pfeil, bei dem sie durch rechtzeitiges Reagieren Geld gewinnen können oder einen nach oben und unten gerichteten Pfeil, bei dem sie eine verbale Rückmeldung bekommen oder einen nach links und rechts gerichteten Pfeil, dem kein weißes Signal folgt und der somit die Kontrollkondition darstellt.

Eine etwas komplexere Aufgabe stellt das „Cued-Attention Paradigm“ (Krebs et al. 2011) dar. Als Antizipation erscheint entweder ein grünes oder ein blaues Dreieck, welches Belohnung oder nicht-Belohnung anzeigt. In diesen Dreiecken befinden sich entweder ein schwarzes oder ein weißes Quadrat, welche anzeigen, ob die folgende Diskriminierungsaufgabe schwer oder leicht sein wird. Nach einer Pause erscheinen zwei Kreise, die je eine Öffnung auf der Unter- und Oberseite aufweisen. Der Proband soll nun entscheiden, welche Öffnung größer ist und die entsprechende Taste drücken. Ist die Diskriminierungsaufgabe richtig gelöst, erfolgt, wie zuvor angezeigt, entweder eine Belohnung oder keine. Hiermit werden sowohl das Belohnungs- als auch das Aufmerksamkeitssystem untersucht.

Ein anderer Versuch das Belohnungssystem zu untersuchen stellt „Primary Taste Reward“ (O'Doherty et al. 2002) dar. Hier wird nicht mit monetärer, sondern mit gustatorischer Belohnung gearbeitet. Im Scanner sehen die Probanden zunächst ein Bild von etwas Wohlschmeckendem, etwas nicht Wohlschmeckendem und etwas Geschmacksneutralem. Daraufhin erhalten sie eine Glukose-, Salz- oder Wasserlösung auf die Zunge. Der Vorteil dieser Methode ist die sofortige Bereitstellung einer realen Belohnung im Gegensatz zur realen monetären Belohnung, die frühestens nach der fMRT-Untersuchung erfolgen kann.

1.4.3 fMRT des Belohnungssystems bei ADHS-Patienten

Um die neuronalen Kreisläufe bei der Verarbeitung von Belohnung und Bestrafung darstellen zu können, gibt es sehr unterschiedliche Methoden. Dieses Kapitel behandelt vor allem die Informationsgewinnung mittels fMRT durch unterschiedliche Paradigmen, die das Belohnungssystem untersuchen.

Bei 14 unmedizierten Erwachsenen mit ADHS zeigte sich im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden mittels des „Intertemporal Choice Paradigms“, während einer kleinen sofortigen Belohnung eine verminderte Aktivität im Ncl. Caudatus, NAcc und der Amygdala. Im Gegensatz dazu zeigte sich in diesen Arealen eine erhöhte Aktivität während einer verzögerten größeren Belohnung im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Dabei korrelierte die Schwere der Symptomatik mit dem Ausmaß der Aktivierung. Der verzögerungsabhängige Wertverlust der Belohnung war bei Patienten größer als bei Gesunden (Plichta et al. 2009).

Unter Zuhilfenahme des MID-Paradigmas zeigten sich ähnliche Ergebnisse, jedoch wurde lediglich zwischen der Aktivierung bei Belohnung und der Aktivierung bei ausbleibender Belohnung unterschieden. Nach einer Belohnung aktivierten sowohl Jugendliche mit ADHS als auch Gesunde das bilaterale Striatum. Erfolgte nach richtiger Reaktion keine Belohnung, so aktivierten die gesunden Jugendlichen das anteriore Cingulum (ACC), die Patienten aber weiterhin das Striatum, wobei es sowohl Unterschiede in der Aktivierungsstärke der beiden Regionen gab, als auch Unterschiede der Aktivierungsmuster in Abhängigkeit vom Bezug der Belohnung. Limitierend bei diesen Ergebnissen ist die Tatsache, dass die Patienten teilweise an ADHS mit komorbider Störung des Sozialverhaltens litten (Gatzke-Kopp et al. 2009).

Besonders hervorzuheben ist daher eine Arbeit, in der Jugendliche mit ADHS ohne Komorbiditäten mit Jugendlichen mit einer Störung des Sozialverhaltens (ohne ADHS) verglichen wurden. Bei der Belohnungsantizipation in der „Continuous Performance Task“ zeigte sich eine verringerte Aktivierung im rechten Precuneus und im rechten Gyrus cinguli posterior. Es bestand eine positive Korrelation zwischen dem Ausmaß der Belohnung und der Reaktionszeit sowie der Aktivierung im OFC (Rubia et al. 2009). Eine weitere Untersuchung von Kindern mit ADHS mit dem gleichen Paradigma zeigte ebenfalls eine erhöhte Aktivierung im OFC und dem superioren temporalen Kortex bei der Belohnungskondition (Rubia et al. 2009).

In einer Studie an gesunden Psychologiestudentinnen wurde versucht, eine Beziehung zwischen einer ADHS-ähnlichen Symptomatik und belohnungsassoziierten Aktivierungsmustern festzustellen. Zu Beginn füllten die Teilnehmerinnen Selbstbeurteilungsfragebögen zur ADHS-Symptomatik aus. Keine von ihnen erfüllte die Diagnosekriterien, manche erzielten dabei jedoch höhere Punktzahlen als andere. Bei allen Teilnehmerinnen fand sich bei der Belohnungsantizipation im „Differential Conditioning Paradigm“ eine Aktivierung in Amygdala, NAcc, OFC, ACC, Thalamus sowie im linken Gyrus postcentralis, Pallidum, supplementären Motorkortex und Vermis cerebelli. Bei der Verlust-Antizipation wurde vermehrte Aktivierung in der linken Amygdala, OFC, dem bilateralen Thalamus, NAcc sowie linker supplementärer Motorkortex und Gyrus precentralis gefunden. Dabei führte die Belohnungsantizipation zu einer größeren Aktivierung als die Verlust-Antizipation. Es bestand eine negative Korrelation zwischen der ADHS-Symptomatik und der Aktivierung der Amygdala, des Thalamus und des NAcc bei Belohnungsantizipation bzw. der ADHS-Symptomatik und der Aktivierung von NAcc und ACC bei Verlust-Antizipation. Auch unter Gesunden korreliert die Ausprägung einer ADHS-Symptomatik mit der Reaktion auf Belohnung und Bestrafung in ähnlichem Maße wie bei einer klinischen Vergleichsgruppe (Stark et al. 2011).

In Anbetracht dessen, dass die verschiedenen Forschergruppen unterschiedliche Paradigmen verwendeten, kann festgestellt werden, dass die Ergebnisse nicht einheitlich, jedoch ähnlich sind. Verschiedene Untersuchungen mit dem gleichen Paradigma zeigen konvergente Ergebnisse. So scheinen bei der Verarbeitung von Belohnungen vor allem das Striatum, die Amygdala und der OFC eine große Rolle zu spielen, wobei das Ausmaß der Aktivierung mit der Symptomstärke negativ korreliert.

1.5 Störungen des belohnungsassoziierten Lernens

1.5.1 Was kann das „Monetary Incentive Delay Task“?

Das MID wurde 2000 von Knutson entwickelt, um gezielt die Hirnareale zu untersuchen, die für die Verarbeitung von Belohnung und Bestrafung verantwortlich sind. Aus diesem Grund wählte er ein „event-related“ Design. Die Antizipationen von Gewinn, Verlust oder neutralem Ergebnis erscheinen in unvorhersehbarer Reihenfolge, sodass kein Lerneffekt auftritt. Durch den Vergleich mit einem neutralen Kontrollstimulus können Aktivierungen für akustische und optische Reize sowie für Handlungsplanung und -

ausführung erkannt und herausgefiltert werden. Vergleicht man das MID mit anderen Paradigmen, so aktiviert auch dieses die typischen Hirnregionen, die für belohnungsassoziierte Vorgänge verantwortlich gemacht werden. Dies geschieht außerdem unabhängig von der Art des Reizes, das heißt, dass die gleichen Areale für z. B. einen aversiven Reiz aktiviert werden, egal ob der Proband gerade Geld verloren hat, ein unangenehmes Geräusch hört oder einen elektrischen Reiz appliziert bekommt (Knutson et al. 2000). Das kurze Intervall zwischen Antizipation und Erfolg bzw. Misserfolg im Vergleich zu anderen Paradigmen soll sicherstellen, dass es nicht zu Störaktivierungen kommt, also dass keine Regionen aktiviert werden, die nicht an der Verarbeitung von Belohnung/Bestrafung beteiligt sind (Knutson et al. 2001). Auf der anderen Seite führt dieses kurze Intervall zu einem geringeren BOLD-Signal (Knutson et al. 2003). Weiterhin soll das geringe Intervall für eine selektive Darstellung von affektiven und motivationalen Aspekten der Belohnungsverarbeitung führen. Kognitive und abwägend-entscheidungsfindende Aspekte hingegen werden vernachlässigt (Knutson et al. 2000). Geld als Belohnungsreiz stellte sich außerdem als jener Reiz heraus, der die größten Aktivierungen hervorruft (Demurie et al. 2011). Die Durchführung des MID ist für den Probanden leicht verständlich und einfach, was zusätzliche Fehlerquellen weiter verringert (Samanez-Larkin et al. 2007).

Von Nachteil ist die Abhängigkeit einer erfolgreichen Untersuchung von der Motivation des Probanden (Knutson et al. 2003). Das MID erfordert eine hohe Aufmerksamkeit, viel Konzentration und eine schnelle Reaktionsfähigkeit, obwohl es unter Umständen schnell langweilig werden kann, da es nicht um aufregende Dinge geht, wie z. B. in sogenannten Gambling-Paradigmen, bei denen der Proband Roulette oder Videospiele spielt (Bjork et al. 2010). Außerdem erfolgt die Belohnung in Form von echtem Geld nicht sofort nach jedem Durchgang, sondern frühestens nach der Untersuchung, häufig auch erst Tage bis Wochen später per Banküberweisung (O'Doherty et al. 2002).

Das MID ein geeignetes Paradigma für die Untersuchung des Belohnungssystems, das schon in vielen Studien an Gesunden und verschiedensten Patientengruppen Anwendung gefunden hat.

1.5.2 FMRT-Untersuchung von Gesunden mit dem „Monetary Incentive Delay Task“

Bei gesunden Personen wurde in verschiedenen Studien unabhängig voneinander gezeigt, dass bei einer Belohnungsantizipation unter Einsatz des MID Paradigmas folgende Areale aktiviert werden: ventrales Striatum (VS), Thalamus, Insula und Ncl. caudatus (Knutson et al. 2000, 2001, 2003; Samanez-Larkin et al. 2007; Bjork et al. 2010; Hahn et al. 2010). Hinsichtlich weiterer Hirnareale bestehen hingegen kontroverse Befunde. So zeigte sich in verschiedenen Untersuchungen, dass während einer Belohnungsantizipation ebenfalls Putamen, Amygdala, medialer präfrontaler Kortex, Vermis cerebelli, prämotorischer und motorischer Kortex (Knutson et al. 2000, 2001, 2003), medialer occipitaler Kortex und Sulcus centralis (Bjork et al. 2010) aktiv sind. Bei der Verlust-Antizipation werden hingegen vor allem Ncl. caudatus, Thalamus, Insula, Vermis cerebelli, prämotorischer und motorischer Motorkortex und ACC aktiviert (Knutson et al. 2000, 2001, 2003), aber auch der mediale occipitale Kortex, der primär-motorische Kortex und der somatosensorische Kortex (Bjork et al. 2010). Bei Gewinn-Feedback zeigte sich ein erhöhtes BOLD-Signal vor allem im ventromedialen PFC, Ncl. caudatus, posterioren Cingulum, parietaler Kortex, BA 32, BA10 (Knutson et al. 2001, 2003), NAcc, medialer occipitaler Kortex und Amygdala (Bjork et al. 2010). Verlust-Feedback rief keine signifikanten funktionellen Veränderungen hervor (Knutson et al. 2003; Bjork et al. 2010).

Es zeigte sich, dass bei der am häufigsten untersuchten Belohnungsantizipation die betreffenden Areale umso stärker aktiviert werden, desto größer die erwartete Belohnung ist (Knutson et al. 2001, 2003; Bjork et al. 2010). Außerdem ist die Aktivierungsstärke allgemein bei Gewinn größer als bei Verlust (Bjork et al. 2010).

1.5.3 FMRT-Untersuchung von ADHS-Patienten mit dem „Monetary Incentive Delay Task“

Die Studienlage zur Untersuchung von ADHS-Patienten mit dem MID-Paradigma ist weniger umfangreich. Einheitliche Befunde zeigen sich vor allem bei der Belohnungsantizipation. Es wurde mehrfach gezeigt, dass die neuronale Antwort unmedizierter Patienten im VS geringer ist als bei gesunden Kontrollpersonen. Das betrifft sowohl Kinder (Lesch et al. 2011) und Jugendliche (Scheres et al. 2007) als auch Erwachsene (Ströhle

et al. 2008). Die Stärke der Aktivierung korreliert dabei negativ mit der Schwere der Symptomatik (Scheres et al. 2007; Ströhle et al. 2008). In der Studie von Lesch zeigte sich bei der Verlust-Antizipation eine verminderte Aktivierung der linken posterioren Inselregion im Vergleich zu Gesunden. Außerdem bestanden signifikante Unterschiede nur bei großen, jedoch nicht bei kleinen Gewinnen bzw. Verlusten. Es wurden allerdings nur vier Kinder untersucht (Lesch et al. 2011). Ströhle untersuchte zusätzlich Gewinn-Feedback. Hier bestand eine vermehrte Aktivierung des OFC, des lateralen Gyrus präfrontalis und des lateralen Gyrus precentralis (Ströhle et al. 2008). Dieselbe Arbeitsgruppe untersuchte zudem Erwachsene, die in der Kindheit an einem ADHS litten und entweder medikamentös behandelt wurden oder nicht behandelt wurden, im Vergleich mit Gesunden. Bei der Belohnungsantizipation aktivierten die vormals medizierten Probanden das BA 46, die nicht-medizierten das BA 45 weniger als die Kontrollpersonen. Bei der Verlust-Antizipation zeigte sich eine verminderte Aktivierung des mittleren Gyrus frontalis der medizierten Patienten. Bei Gewinn-Feedback zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen. Verlust-Feedback war bei unmedizierten Teilnehmern mit einer verminderten Aktivierung der bilateralen Inselregion gegenüber beiden Vergleichsgruppen verbunden. Ein Vergleich zwischen Teilnehmern mit persistierender ADHS gegenüber remittierter ADHS und Gesunden ergab, dass Erwachsene mit persistierender ADHS bei der Belohnungsantizipation vermehrt das Putamen aktivierten. Zwischen den Remittierten und den Gesunden bestanden keine signifikanten Unterschiede. Signifikante Aktivierungsunterschiede konnten auch nicht in den typischen belohnungsassoziierten Hirnarealen VS und OFC nachgewiesen werden. Eine frühere medikamentöse Behandlung schien somit zwar keinen Einfluss auf die Verarbeitung von Belohnung zu haben, jedoch maßgeblich an einer Remission beteiligt zu sein (Stoy et al. 2011).

1.6 Fragestellung und Hypothesen

Aufgrund des dargestellten theoretischen Hintergrundes und der aktuellen Studienlage untersucht diese Arbeit den Einfluss einer medikamentösen Therapie mit MPH auf das Belohnungssystem von Erwachsenen mit ADHS. Verglichen werden dazu Patienten mit und ohne MPH-Einfluss, sowie gesunde Kontrollprobanden ohne MPH-Einfluss. Bisher wurde die direkte Wirkung von MPH auf das Belohnungssystem von erwachsenen

ADHS-Patienten mit dem MID noch nicht untersucht. Deshalb sollen folgende Hypothesen geprüft werden:

Hypothese 1: Erwachsene mit ADHS zeigen während der Belohnungsantizipation im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden eine verminderte Hirnaktivität im ventralen Striatum.

Hypothese 1a: Erwachsene mit ADHS, die mit MPH behandelt werden, unterscheiden sich während der Belohnungsantizipation hinsichtlich ihrer Hirnaktivität im ventralen Striatum nicht von gesunden Kontrollprobanden.

Hypothese 1b: Erwachsene mit ADHS, die mit MPH behandelt werden, zeigen verglichen mit unmedizierten ADHS-Patienten während der Belohnungsantizipation eine höhere Aktivierung im ventralen Striatum.

Hypothese 2: Erwachsene mit ADHS zeigen während des Gewinn-Feedbacks im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden eine erhöhte Hirnaktivität im orbitofrontalen Kortex.

Hypothese 2a: Erwachsene mit ADHS, die mit MPH behandelt werden, unterscheiden sich während des Gewinn-Feedbacks hinsichtlich ihrer Hirnaktivität im orbitofrontalen Kortex nicht von gesunden Kontrollprobanden.

Hypothese 2b: Erwachsene mit ADHS, die mit MPH behandelt werden, zeigen verglichen mit unmedizierten ADHS-Patienten während des Gewinn-Feedbacks eine geringere Aktivierung im orbitofrontalen Kortex.

In einer explorativen Datenanalyse werden neben den genannten Regions of Interest (ROI) auch andere Areale untersucht, die bei der Durchführung des MID aktiviert wurden.

2. Material und Methoden

2.1 Stichprobenbeschreibung

2.1.1 Rekrutierung der Studienteilnehmer

Von 18 ADHS-Patienten, die testpsychologisch untersucht wurden, wurden acht Patienten mit einem ADHS vom kombinierten Subtypus nach DSM-IV in die vorliegende Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden einerseits telefonisch im Rahmen einer Längsschnittstudie des Institutes für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters Campus Virchow Klinikum der Charité, andererseits aus den Spezialsprechstunden von Dr. Hein (damals Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité Mitte) und Dr. Colla (damals Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Campus Benjamin Franklin der Charité) rekrutiert. Die Diagnose eines kombinierten ADHS der Patienten aus den Spezialsprechstunden wurde vorab klinisch von den aktuellen Behandlern bereits gestellt. Zusätzlich wurden Patienten über Zeitungs- und Internetannoncen sowie Kontakten zu Selbsthilfegruppen akquiriert. Gesunde Kontrollprobanden wurden ebenfalls über Zeitungs- und Internetannoncen sowie Flyer in Job-Centern und Aushängen in der Charité-Universitätsmedizin Berlin rekrutiert. Acht von 39 testpsychologisch untersuchten gesunden Teilnehmern wurden nach Alter, Geschlecht, Raucherstatus und sozioökonomischem Status zu den Patienten passend als Kontrollprobanden in die Datenanalyse eingeschlossen.

Vor Beginn der Untersuchungen wurden die Teilnehmer umfangreich über den Inhalt, den Ablauf und die Aufwandsentschädigung in Abhängigkeit von der Aufgabenausführung mündlich und schriftlich informiert und aufgeklärt. Alle Teilnehmer willigten mündlich und schriftlich in die Untersuchung ein.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte genehmigt.

2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden erwachsene, rechtshändige Männer und Frauen zwischen 18 und 65 Jahren. Voraussetzung war außerdem Deutsch als Muttersprache oder vergleichbar gute Deutschkenntnisse.

Für Patienten galt weiterhin als Einschlusskriterium:

- kombinierter Typ eines ADHS nach DSM-IV
- aktuelle oder geplante Einnahme von MPH mit Bereitschaft, das Medikament für zwei Wochen abzusetzen

Als Ausschlusskriterien für beide Gruppen galten eine Persönlichkeitsstörung oder eine Suchterkrankung nach DSM-IV (Nikotinabhängigkeit ausgeschlossen), Metallimplantate oder Herzschrittmacher sowie Klaustrophobie. Verschiedene somatische Erkrankungen (momentane Erkältung, Diabetes mellitus, Hypertonie, Asthma bronchiale, Dysfunktion der Schilddrüse, Infektionskrankheiten, Hirntumore, Bluterkrankungen, Kopfverletzungen, Kopfoperationen, aktuelle Migräne) gehörten ebenfalls zu den Ausschlusskriterien.

Weitere Ausschlusskriterien für Patienten waren:

- aktuelle Achse-I-Symptomatik

Weitere Ausschlusskriterien für Kontrollprobanden waren:

- psychische oder neurologische Erkrankung aktuell und in der Vergangenheit
- ADHS

2.1.3 Soziodemographische Daten der Studienteilnehmer

Die soziodemographischen Daten der Studienteilnehmer lassen sich aus nachfolgender Tabelle entnehmen.

Tbl.2.1.3.a: *Überblick über die soziodemographischen Daten der Studienteilnehmer mit Mittelwert, Standardabweichung und Range*

	Patienten	**Kontrollen**
N	8	8
Männlich	7	7
Weiblich	1	1
Familienstand		
Ledig	6	7

In fester Partnerschaft	2	1
Bildung		
Hauptschule	3	0
Realschule	4	2
Abitur	1	6
Beruf		
Lehre/Ausbildung	3	2
Student	1	4
Kein Beruf	4	2
Suchtstoffe		
Raucher	6	6
Nichtraucher	2	2
Zigaretten pro Tag	5,6 +/- 3,6 (0-12)	4,8 +/- 3,9 (0-15)
Anzahl der Tage, an denen Alkohol konsumiert wurde pro Monat	4,6 +/- 5,1 (1-20)	5,4 +/- 2,8 (2-12)

Die folgende Tabelle liefert eine genauere Beschreibung der ADHS-Gruppe. Obwohl die Patienten aktuell keine weitere psychische Erkrankung aufweisen durften, wurden sie auch eingeschlossen, wenn sie im Laufe ihres Lebens einmal eine solche erlitten.

Tbl.2.3.1.b: *Überblick über die Schwere der ADHS-Symptomatik, MPH-Medikation und psychiatrische Life-Time Diagnosen der Patienten*

		Mittelwert	**SD**	**Min**	**Max**
Symptomatik (Score des ADHS-DC)					
Unaufmerksamkeit		16	4,18	10	22
Hyperaktivität		9	3,74	2	14
Impulsivität		6,75	1,97	5	10
Alter bei Diagnosestellung		14,67	6,77	8	29
Dosis Methylphenidat in mg		38,75	14,14	10	60

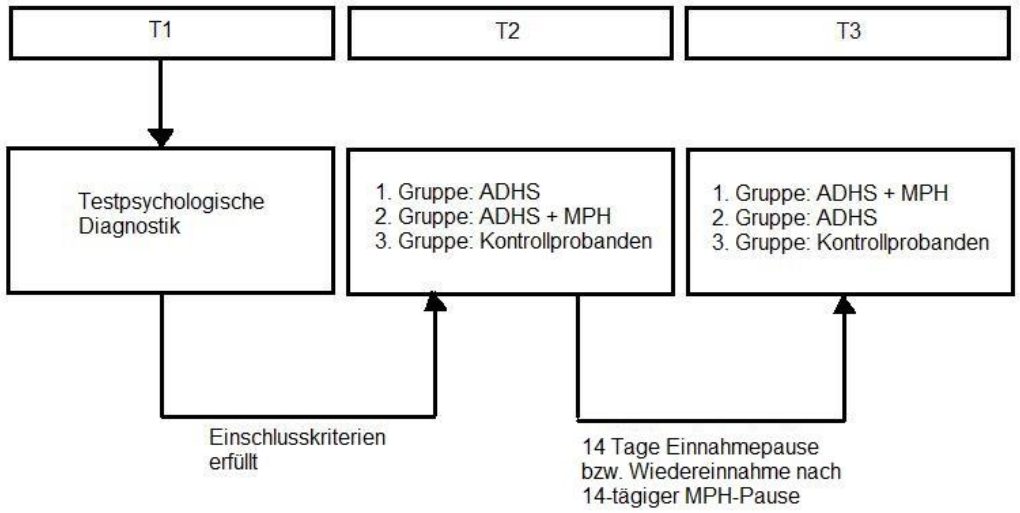
Psychiatrische Life Time Diagnosen					
Bipolare Störung	1				
Alkoholmissbrauch	1				
Cannabismissbrauch	2				
Kokainmissbrauch	1				
Missbrauch von Halluzinogenen	1				

2.2 Studiendesign

2.2.1 Versuchsablauf

Die Personen, die sich freiwillig zur Teilnahme an dieser Studie entschieden hatten, wurden zu insgesamt drei Terminen zu je drei Stunden eingeladen. Zum ersten Termin wurde eine ausführliche (test-)psychologische Diagnostik durchgeführt. Erfüllten die Personen die Einschlusskriterien, so wurden sie zu einem weiteren Termin, der ersten fMRT-Untersuchung, eingeladen. Die zweite fMRT-Untersuchung erfolgte zwei Wochen später. Diese Untersuchungen fanden vorwiegend am Wochenende nachmittags statt. Patienten sollten zu einem Termin unter Einfluss von MPH untersucht werden, zum anderen ohne. Zu diesem Zweck wurde eine Einnahme-Pause von zwei Wochen definiert (Zang et al. 2005; Rubia et al. 1999; Vaidya et al. 1998). Außerdem wurden die Patienten dazu aufgefordert das MPH am Untersuchungstag eine Stunde vor dem Scan einzunehmen, um den Medikamenteneffekt optimal darstellen zu können. An welchem Termin die Patienten mit bzw. ohne MPH untersucht wurden, wurde randomisiert. Gesunde Kontrollprobanden wurden zu beiden Terminen ohne MPH-Einfluss gemessen. Der zweite Termin für die Kontrollprobanden sollte dazu dienen, Lerneffekte, die bei einer wiederholten Messung entstehen können, zu berücksichtigen.

Abb.2.2.1.: *Ablauf der Untersuchung*



Bevor der fMRT-Scan startete, wurden die Teilnehmer im Vorbereitungsraum noch einmal hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Es wurden zusätzlich der letzte Konsum von Tabak, Kaffee und Alkohol erfasst, um diese neurostimulatorischen Substanzen als Störfaktor zu erfassen. Anschließend wurde das MID-Paradigma erklärt und es fand ein Probelauf außerhalb des Scanners statt, um sicher zu gehen, dass die Teilnehmer die Aufgabe richtig verstanden hatten. Außerdem wurde so die individuelle durchschnittliche Reaktionszeit erfasst, was anschließend für die Messung im Scanner nötig war.

2.2.2 Psychologische Diagnostik

2.2.2.1 Instrumente

Zur Diagnostik der Teilnehmer wurde ein anamnestisches Interview durchgeführt. Sie wurden zu ihrer Herkunft (neue oder alte Bundesländer, anderes Land außer Deutschland) und der Herkunft ihrer Familie befragt. Der Familienstand, Anzahl der Kinder und die Wohnsituation wurden erfasst. Außerdem wurden Fragen zur schulischen Laufbahn

und Berufsausbildung gestellt. So wurde jeder Teilnehmer einer sozioökonomischen Statusgruppe zugeordnet, damit er nach diesem Kriterium einem gesunden Kontrollprobanden zugeordnet (gematcht) werden konnte. Alter, Geschlecht und Rauchverhalten wurden ebenfalls erfasst, da dies zusätzliche Zuordnungskriterien waren.

2.2.2.2 Strukturiertes klinisches Interview nach DSM-IV (Skid I und Skid II)

Das klinische Interview für DSM-IV (SKID) ist ein semistrukturiertes Interview, um sowohl Achse-I (SKID I) als auch Achse-II (SKID II) Störungen bei Erwachsenen zu erfassen. Außerdem besteht die Möglichkeit ebenfalls Achse-III- und Achse-IV-Störungen zu dokumentieren. Es existieren zwei Versionen: eine Version für den klinischen Gebrauch und eine Forschungsversion (Wittchen, Zaudig, Fydrich. 1997). In dieser Studie wurde mit letzterer gearbeitet. Der Vorteil dieser Version besteht darin, dass sie länger und ausführlicher ist, so können Verlauf, Dauer, Unterform und Schweregrad einer Erkrankung in der Vergangenheit und der Gegenwart genau festgehalten werden.

Das SKID-I Interview beginnt mit 12 Explorationsfragen, die der Teilnehmer mit ja, nein oder unklar beantworten kann. So kann sich der Untersucher einen groben Überblick verschaffen, was später für eine bessere Bewertung und Kodierung hilfreich sein kann. Anschließend führt der Untersucher das semistrukturierte Interview durch, das in die Sektionen A bis J unterteilt ist. Es werden folgende Störungen erfasst: Affektive Störungen, Psychotische Störungen, Missbrauch und Abhängigkeit von psychotropen Substanzen, Angststörungen, somatoforme Störungen, Essstörungen, Anpassungsstörungen und optionale Störungen.

Je nach Angaben des Probanden werden die Antworten mit „?“ (unsicher/zu wenig Informationen), „1“ (nicht vorhanden), „2“ (vorhanden, aber nicht kriteriumsgemäß) oder „3“ (sicher vorhanden und kriteriumsgemäß) eingeschätzt. Durch Sprungbefehle werden die Sektionen verkürzt, wenn der Proband sicher unauffällig ist.

Das SKID-II Interview untersucht Persönlichkeitsstörungen zunächst anhand eines Fragebogens mit 117 Fragen, die der Proband mit ja oder nein beantwortet. Auf dieser Grundlage wird ein strukturiertes Interview durchgeführt. Durch Prüfen der Antworten und dem Benennen von Beispielen wird das Vorhandensein der Diagnosekriterien geprüft.

Die Test-Retest-Reliabilität für SKID-II der einzelnen diagnostischen Kategorien erwies sich mit wenigen Ausnahmen als befriedigend (r=0,7) (siehe zusammenfassend Schmitz, Fydrich, Limbacher. 1996).

2.2.2.3 Wender Utah Rating Scale (WURS)

Die hier verwendete WURS-k ist die deutschsprachige Kurzform der von Paul Wenders veröffentlichten Utah Kriterien zur retrospektiven Erfassung von ADHS-Symptomen in der Kindheit (Ward et al. 1993).

Die Bearbeitungszeit beträgt ca. zehn Minuten, wobei der Proband den Fragebogen selbstständig ausfüllt. Der Fragebogen besteht aus 25 Items, von denen vier Kontroll-Items sind und mit der ADHS-Symptomatik negativ korrelieren. Der Proband hat die Möglichkeit die 25 Aussagen auf einer Skala von null bis vier zu bewerten, wobei „0“ nicht oder nur gering ausgeprägt und „4“ stark ausgeprägt bedeutet. Ausgewertet werden die 21 ADHS-Items (Range 0-84) und die vier Kontroll-Items getrennt (Range 0-16). Der Cut-off Wert für den Verdacht auf das Vorliegen einer ADHS in der Kindheit liegt bei 30. Bei Erreichen dieses oder eines höheren Punktwertes sind weitere Untersuchungen notwendig, da die WURS-k keine endgültige Diagnose zulässt. Falls der Proband einen hohen ADHS-Summenscore zusammen mit einem hohen Kontroll-Summenscore (≥10) erreicht hat, muss sein Antwortverhalten als nicht ausreichend zuverlässig angesehen werden (Rößler et al. 2008).

Die Test-Retest Reliabilität liegt bei 0.90 und gilt damit als hoch. Die innere Konsistenz beträgt für die Gesamtskala 0.91 (Cronbachs α), was ebenfalls als gut einzustufen ist (Retz-Junginger et al. 2002). Sensitivität und Spezifität wurden mit Werten für die Sensitivität von 93 Prozent und die Spezifität von 92 Prozent bei einem Schwellenwert von 30 ermittelt (Retz-Junginger et al. 2007). Die WURS-k korreliert mit der langen Version der Utah Kriterien mit einem Wert von 0.94, sodass die Kurzform gegenüber der Langform ohne Informationsverlust eingesetzt werden kann.

2.2.2.4 Connors Adult Rating Scale (CAARS)

Die hier verwendete Version ist ein Selbstbeurteilungs-Fragebogen für Personen ab 18 Jahren (Connors et al. 1999). Sie soll helfen, anhand von 66 Items die Präsenz und die

Schwere eines ADHS bei Erwachsenen einzuschätzen. Jedes dieser Items kann auf einer Skala von „0“ (überhaupt nicht oder nie) bis „3“ (sehr stark oder sehr häufig) beantwortet werden.

2.2.2.5 ADHS-DC-Q

Der hier verwendete ADHS-DC-Q (Rösler et al. 2004) orientiert sich an den Diagnosekriterien des ICD-10 bzw. DSM-IV, die jedoch nicht an das Erwachsenenalter angepasst sind.

Der Untersucher füllt den Fragebogen nach eingehender Exploration des Patienten aus - damit stellt der ADHS-DC-Q ein Expertenrating dar. Es müssen insgesamt 22 Items bearbeitet werden, von denen sich 18 auf die Symptomatik und vier auf den Beginn, den Schweregrad, funktionelle Beeinträchtigungen und den Ausschluss anderer psychischer Ursachen beziehen. Die 18 Symptom-Items unterteilen sich in neun Items für Unaufmerksamkeit, fünf Items für Hyperaktivität und vier Items für Impulsivität. Mittels der ADHS-DC-Q besteht für den Untersucher die Möglichkeit auf einer Likert-Skala die Schwere der Symptomatik von „0“ (nicht vorhanden) bis „3“ (schwer ausgeprägt) differenziert zu beurteilen. Nach ICD-10 liegt dann ein ADHS vor, wenn mindestens sechs Kriterien der Unaufmerksamkeit, drei Kriterien der Hyperaktivität und ein Kriterium der Impulsivität erfüllt sind. Nach DSM-IV müssen sechs Kriterien der Unaufmerksamkeit und sechs Kriterien der Hyperaktivität/Impulsivität erfüllt sein. In beiden Fällen müssen zusätzlich die Items 19 und 20 sowie 21 oder 22 erfüllt sein. Diese erfassen Beginn der Erkrankung, Leidensdruck, Vorhandensein der Symptomatik in mehreren Situationen und den Ausschluss einer anderen psychischen Ursache für die Symptomatik (Rößler et al. 2008).

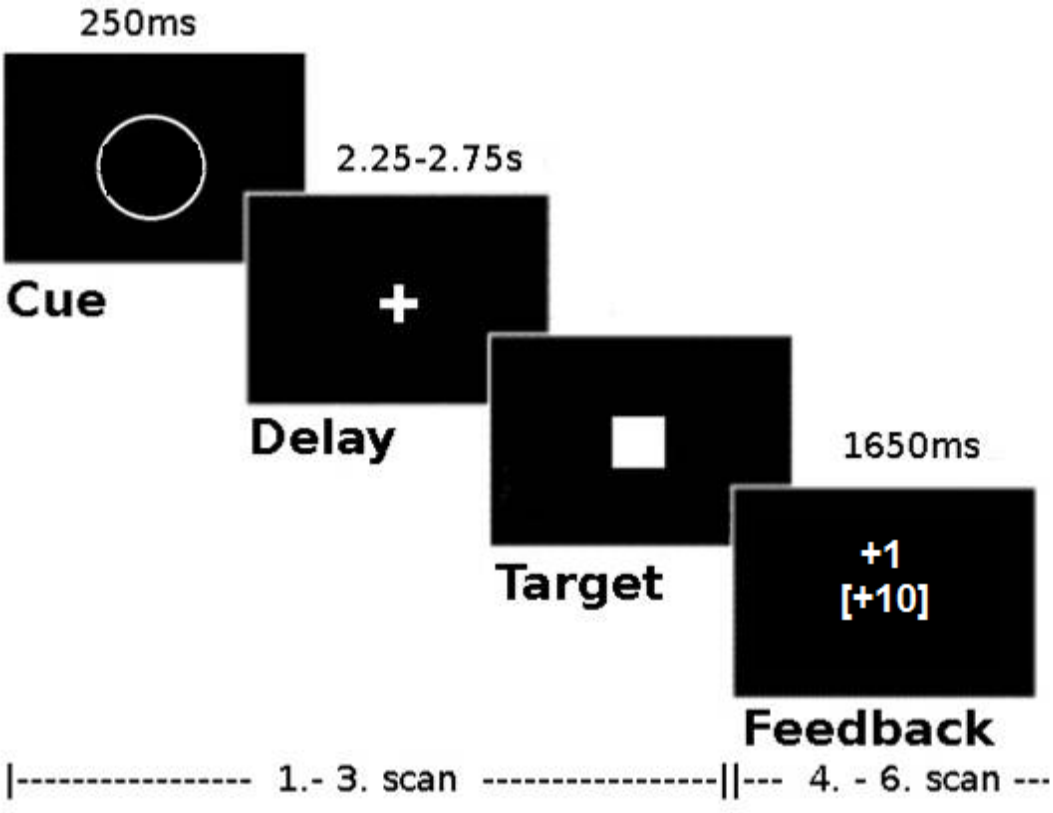
Die Interrater Reliabilität wird bei der Beurteilung nach ICD-10 mit Cohens $\kappa=0.83$ und nach DSM-IV unter Berücksichtigung der Subtypen mit Cohens $\kappa=0.84$ angegeben. Die innere Konsistenz mit Cronbergs $\alpha=0.96$ ist als hoch anzusehen (Rößler et al. 2008).

2.2.3 Monetary Incentive Delay Paradigma

Mithilfe eines modifizierten MID Paradigmas (Knutson et al. 2000) wurde die Aktivierung des Belohnungssystems der einzelnen Probanden untersucht. In jeder Sitzung wurden

den Teilnehmern in zwei Durchgängen je 72 visuelle Stimuli präsentiert, auf die sie rechtzeitig reagieren sollten. Das MID ist nach einem „Event-related“ Design aufgebaut. Als erstes erschien eines von drei möglichen Symbolen, wobei der Kreis die Chance auf einen Gewinn, das Viereck einen vermutlichen Verlust und das Dreieck keine Konsequenz bedeutete. Danach erschien ein Kreuz als Zeichen einer zweisekündigen Pause. Wenn danach ein weißes Quadrat erschien, sollten die Teilnehmer rechtzeitig die Maustaste drücken. Gelang dies, so erhielten sie einen Euro Gewinn, bei der vorherigen Anzeige des Kreises, oder sie konnten den Verlust von einem Euro vermeiden, bei der vorherigen Anzeige des Vierecks oder es passierte nichts bei der vorherigen Anzeige des Dreiecks.

Abb2.2.3.: *ein vollständiges Ereignis des MID (modifiziert nach Knutson et al. 2001)*



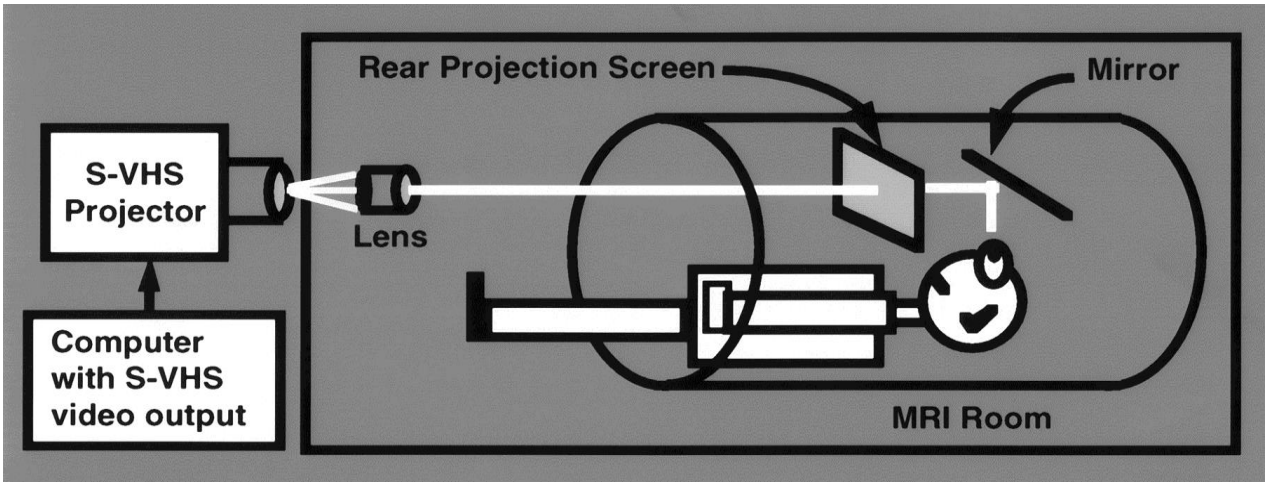
Drückten sie jedoch nicht rechtzeitig die Maustaste, so trat genau das Gegenteil ein (Kreis: kein Gewinn, Viereck: Verlust von einem Euro, Dreieck: keine Konsequenz). Zum Schluss bekamen die Teilnehmer eine Rückmeldung (Feedback). Im oberen Teil sahen sie, ob sie einen Euro gewonnen oder verloren hatten, im unteren Teil wurde die bisher erspielte Gesamtsumme angezeigt. Die Symbole erschienen zufällig in einer nicht vorhersehbaren Reihenfolge. Die durchschnittliche Reaktionszeit der Teilnehmer wurde während der ersten Minuten erfasst und angepasst, damit sie eine Trefferquote von ca. 66 Prozent erreichten. Wenn die Teilnehmer am Ende beider Durchgänge einen Gesamtgewinn von 18 Euro oder mehr erspielt hatten, konnten sie sich im realen Leben zu ihrer Aufwandsentschädigung noch fünf Euro zusätzlich verdienen. Für dieses Paradigma waren die Teilnehmer ca. 30 Minuten im Scanner.

2.3 Technische Durchführung

2.3.1 Versuchsaufbau

Die Messungen wurden an einem drei Tesla klinischen Ganzkörpertomographen durchgeführt (GE Signa, Medical Systems). Die visuellen Stimuli wurden von einem PC im MRT-Bedienungsraum über einen LCD-Videoprojektor in den Untersuchungsraum projiziert. Auf der Kopfspule des Teilnehmers war ein Spiegelsystem angebracht, über das der Teilnehmer das MID-Paradigma sehen konnte. Außerdem hatte der Teilnehmer eine MRT-taugliche Maus in der rechten Hand, die ebenfalls an den PC im Kontrollraum angeschlossen war. Über diese erfolgte die Reaktion auf das Paradigma. Der Teilnehmer betätigte die Maus mit dem rechten Zeigefinger. Neben der Versuchsperson befand sich der „Notknopf“, der im Notfall bei Unwohlsein gedrückt werden konnte. Um Bewegungsartefakte zu minimieren wurde der Kopf der Versuchsperson mit kleinen Kissen in der Spule fixiert.

Abb2.3.1. *Aufbau der Geräte zur visuellen Stimulation nach Tootell et al. 1997*



2.3.2 fMRT Datenakquisition und -analyse

Während einer Messung wurden 29 Schichten im Abstand von 2,3 Sekunden akquiriert (TE=40ms, Flipwinkel=90°, Voxelgröße=4x4x4,6 mm^3, 1mm Gap, Matrix: 64x64, FOV 256mm). Dies wurde zweimalig durchgeführt. So entstanden zwei funktionelle Bilddatensätze (EPI-Sequenz). Jeder Durchgang dauerte etwa zehn Minuten. Vor der EPI-Sequenz wurden Übersichtsaufnahmen (Scout) in sagittaler, koronarer und transversaler Ebene angefertigt, um anhand dessen die Schichtführung festzulegen. Zur Synchronisierung der visuellen Stimuli mit den funktionellen Aufnahmen wurde das Paradigma vom MRT-Gerät getriggert. Ein morphologisches T1-gewichtetes Bilddatenset des gesamten Kopfes (MPRAGE: magnetization prepared rapid gradient echo) wurde als anatomische Referenz gemessen (1x1x1mm^3 Voxelgröße, FOV 256mm, 156 Schichten, TR=9,7ms, TE=4ms, Flipwinkel =12°). Dies dauerte ca. sechs Minuten.

Verhaltensdaten wurden direkt von der Maus im Untersuchungsraum auf den PC im Bedienungsraum übertragen und gespeichert.

Die Bilddaten wurden mit der Software SPM8b (Statistical Parametric Mapping; Wellcome Department of Neurology, London, UK) ausgewertet. Nach der Vorverarbeitung der Daten (slice timing, realignment, spatial normalization und smoothing mit FWHM

8mm) wurden die Feedback-Bedingungen (Gewinn, Verlust, Neutral) als explanatorische Variablen mit Cohens Gammafunktion gefaltet in das General Linear Model (GLM) eingegeben. Eine Second-Level Analyse für die Kontraste (Feedback Gewinn vs. Neutral) wurde innerhalb der Gruppen mittels *t*-Test für abhängige Stichproben berechnet (p<0,001 unkorrigiert). Verhaltensdaten wurden mit IBM SPSS Statistics (Version 20) analysiert.

3. Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden zuerst die Ergebnisse der Verhaltensdaten (Reaktionszeiten und der visuellen Analogskalen vor und nach der Untersuchung) dargestellt. Anschließend werden die Aktivierungsmuster im fMRT der einzelnen Teilnehmergruppen sowie der Vergleich zwischen den Gruppen gezeigt.

3.1 Verhaltensdaten

Alle Teilnehmer durchliefen erfolgreich je zwei Durchgänge des modifizierten MID-Paradigmas an zwei verschiedenen Tagen mit einem Abstand von zwei Wochen. Die Tabellen 3.1.a-d zeigen die Ergebnisse der visuellen Analogskalen vor und nach der fMRT-Untersuchung an beiden Terminen. Es wurde nach der individuellen Wachheit bzw. Müdigkeit sowie nach bestimmten Stimmungslagen vor und nach der Untersuchung gefragt. Nach der Untersuchung sollten die Teilnehmer angeben, wie sehr sie sich angestrengt hatten, rechtzeitig bei den jeweiligen Symbolen (Kreis, Viereck, Dreieck) zu drücken. Dies sollte auf einer Skala von 0 (gar nicht) bis 100 (maximal) angegeben werden. Auf der Stanford Sleepiness Scale (Hoddes et al. 1973) konnten die Teilnehmer von eins (voll aktiviert) bis acht (schlafend) wählen.

Tabelle 3.1.a: *Ergebnisse der visuellen Analogskala (VAS) für die Stimmung vor der Untersuchung mit Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD)*

VAS Stimmung prä:

	Kontrollgruppe		**Patienten mit**	**Patienten ohne**
	T1	**T2**	**MPH**	**MPH**
gehoben	68,8 +/- 25,9	76,3 +/- 11,9	66,3 +/- 33,5	56,9 +/- 33,7
gereizt	16,3 +/- 23,9	7,5 +/- 11,7	14,4 +/- 28,0	7,5 +/- 13,9
ausgeglichen	73,1 +/- 25,8	80,0 +/- 14,1	59,4 +/- 21,5	73,8 +/- 28,8
gedrückt	6,9 +/- 8,0	5,0 +/- 5,4	4,4 +/- 8,2	2,5 +/- 4,6

träge	38,1 +/- 22,7	31,3 +/- 27,0	14,4 +/- 13,5	28,8 +/- 24,8
aktiviert	60,0 +/- 24,5	65,0 +/- 22,7	71,3 +/- 16,6	66,9 +/- 19,8
traurig	0,0 +/- 0,0	3,8 +/- 5,1	5,0 +/- 9,3	3,8 +/- 10,6
entspannt	80,6 +/- 11,5	84,4 +/- 15,0	65,6 +/- 28,7	80,6 +/- 17,8
gestresst	11,9 +/- 11,9	15,6 +/- 18,8	13,8 +/- 31,3	6,4 +/- 11,8

Tabelle 3.1.b: *Ergebnisse der visuellen Analogskala (VAS) für die Stimmung nach der Untersuchung mit Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD)*

VAS Stimmung post:

	Kontrollgruppe		**Patienten mit**	**Patienten ohne**
	T1	**T2**	**MPH**	**MPH**
gehoben	58,5 +/- 14,6	60,0 +/- 23,3	55,0 +/- 29,6	35,6 +/- 29,7
gereizt	23,6 +/- 22,1	12,5 +/- 15,8	5,6 +/- 10,5	8,1 +/- 12,1
ausgeglichen	70,7 +/- 14, 3	65,0 +/- 25,3	58,8 +/- 18,7	50,6 +/- 37,8
gedrückt	11,4 +/- 11,1	8,8 +/- 18,8	13,1 +/- 20,5	15,6 +/- 19,9
träge	60,0 +/- 17,3	47,5 +/- 32,8	41,9 +/- 32,1	61,9 +/- 28,0
aktiviert	45,7 +/- 14,1	47,5 +/- 32,8	53,8 +/- 21,1	41,9 +/- 24,2
traurig	1,4 +/- 3,8	2,5 +/- 4,6	4,4 +/- 7,3	1,3 +/- 3,5
entspannt	60,0 +/- 16,3	62,5 +/- 31,1	73,8 +/- 29,4	70,6 +/- 31,7
gestresst	31,4 +/- 29,7	25,0 +/- 38,5	6,9 +/- 17,5	12,5 +/- 27,7

Tabelle 3.1.c: *Ergebnisse der visuellen Analogskala (VAS) für Wachheit mit Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD)*

Stanford Sleepiness Scale:

prä	2,4 +/- 0,7	2,9 +/- 1,5	1,8 +/- 0,5	2,1 +/- 0,6
post	3,5 +/- 1,1	3,6 +/- 1,9	3,1 +/- 0,8	4,1 +/- 1,1

Tabelle 3.1.d: *Ergebnisse der visuellen Analogskala (VAS) für Gewinnmotivation mit Mittelwert (M) und Standardaweichung (SD)*

VAS Motivation:

Kreis (= Gewinn erzielen)	83,1 +/- 33,9	91,3 +/- 11,3	90,6 +/- 8,6	71,9 +/- 30,0
Viereck (= Verlust vermeiden)	96,9 +/- 7,1	93,8 +/- 9,1	94,4 +/- 8,2	79,4 +/- 24,9
Dreieck (= Neutral)	53,8 +/- 35,4	37,5 +/- 32,0	71,9 +/- 13,4	45,0 +/- 25,6

Während der Untersuchung wurden die Reaktionszeiten aufgezeichnet, d. h. es wurde gemessen, wie lange es dauerte, bis der Teilnehmer nach Erscheinen des Symbols den Knopf drückte. In der folgenden Tabelle 3.1.e sind die Fehler (ein Teilnehmer hat zu früh gedrückt) extra aufgeführt. Dies wurde entsprechend bestraft. Die errechneten Mittelwerte und Standardabweichungen der Reaktionszeiten beziehen sich nur auf die rechtzeitig oder zu spät gedrückten Ereignisse. Am Ende beider Durchgänge wurde die Gesamtpunktzahl angezeigt (Gewinn-Feedback).

Tabelle 3.1.e: *Reaktionszeiten, Fehleranzahl und Gesamtpunktzahl mit Mittelwert und Standardabweichung*

	Kontrollgruppe		**Patienten mit**	**Patienten ohne**
	T1	**T2**	**MPH**	**MPH**
Reaktionszeiten in Sekunden	0,21 +/- 0,15	0,23 +/- 0,2	0,22 +/- 0,13	0,21 +/- 0,13
Fehleranzahl (zu früh gedrückt)	7,75 +/- 5,9	4,63 +/- 2,73	12,75 +/- 18,	7,75 +/- 8,89
Gesamtpunktzahl	21,5 +/- 2,07	21,625 +/- 2,326	18,13 +/- 8,44	21,25 +/- 2,915

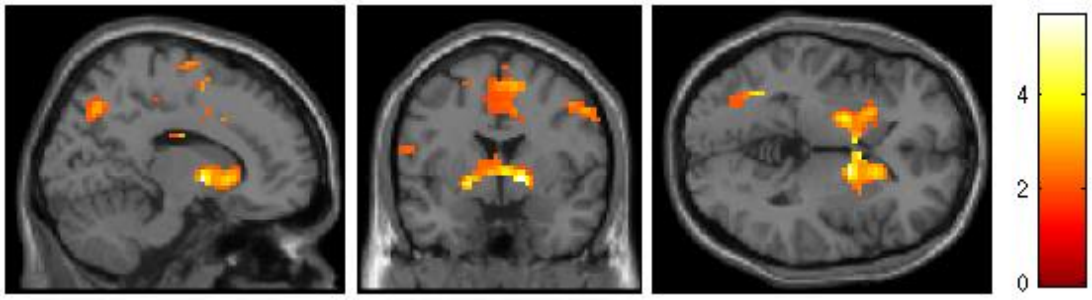
3.2 Baseline Kontraste

In den folgenden Kapiteln werden die Aktivierungen der einzelnen Gruppen mit Hilfe von two sample paired *t*-Tests bei Gewinnantizipation und Gewinn-Feedback, im Vergleich zu einem neutralen Reiz dargestellt. Das Signifikanzniveau liegt bei allen Kontrasten bei mindestens $p<0,005$ (unkorrigiert), in den Tabellen sind die Koordinaten mit einem Signifikanzniveau von $p<0,001$ (unkorrigiert) angegeben, die Clustergröße liegt bei über 10 Voxeln. Angegeben sind Talairach Koordinaten.

3.2.1 Belohnungsantizipation

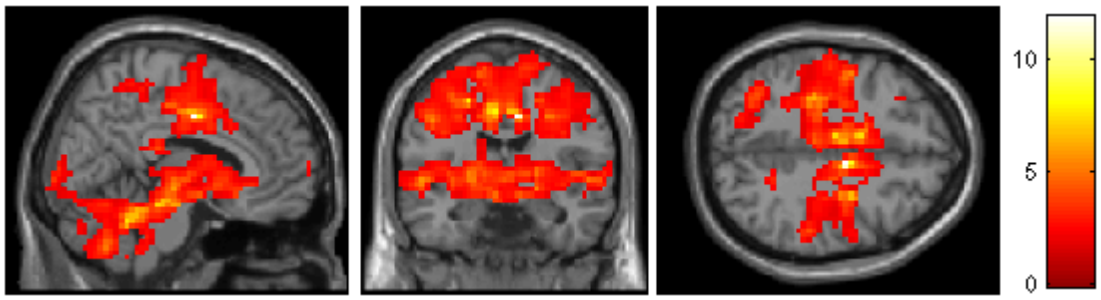
Bei der Belohnungsantizipation zeigte sich bei gesunden Kontrollen ein signifikantes BOLD-Signal im rechten Globus pallidus, im bilateralen Ncl. caudatus und im linken Gyrus cinguli (s. Anhang Tbl.1 und Abb. 3.2.1.a). Die medizierten Patienten zeigten eine Aktivierung im rechten Gyrus cinguli und im linken Ncl. ruber (Anhang Tbl. 1 und Abb. 3.2.1.b). Unmedizierte Patienten zeigen ein weiter gestreutes Aktivierungsmuster. Sie weisen signifikante BOLD-Signale linksseitig in Gyrus cinguli, Amygdala und Gyrus temporalis inferior sowie rechtsseitig im Gyrus frontalis medius, -inferior und Nodulus cerebelli auf (Anhang Tbl. 1 und Abb. 3.2.1.c).

Abbildung 3.2.1.a: *BOLD-Aktivierung in der Antizipationsphase Gewinn>Neutral innerhalb der Gruppe der Kontrollprobanden*



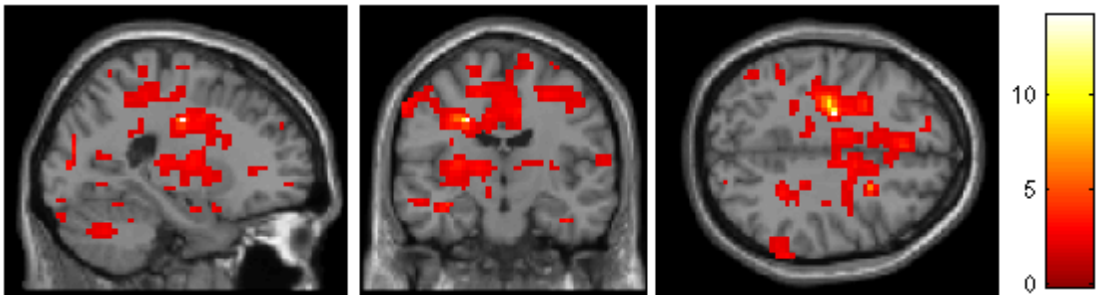
Signifikanzniveau p<0,005; Clustergröße 10 Voxel

Abbildung 3.2.1.b: *BOLD-Aktivierung in der Antizipationsphase Gewinn>Neutral innerhalb der Gruppe der medizierten Patienten*



Signifikanzniveau p<0,005; Clustergröße 10 Voxel

Abbildung 3.2.1.c: *BOLD-Aktivierung in der Antizipationsphase Gewinn>Neutral innerhalb der Gruppe der unmedizierten Patienten*



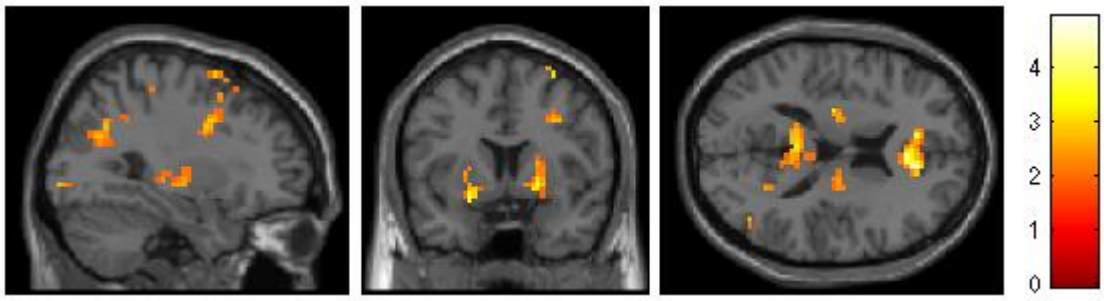
Signifikanzniveau p<0,005; Clustergröße 10 Voxel

3.2.2 Gewinn-Feedback

Beim Gewinn-Feedback zeigten die Kontrollprobanden eine signifikante Aktivierung ausschließlich rechtsseitig. Aktiviert wurden Gyrus cinguli anterior, Globus pallidus und Gyrus temporalis superior (Anhang Tbl. 3 und Abb. 3.2.2.a). Die medizierten Patienten

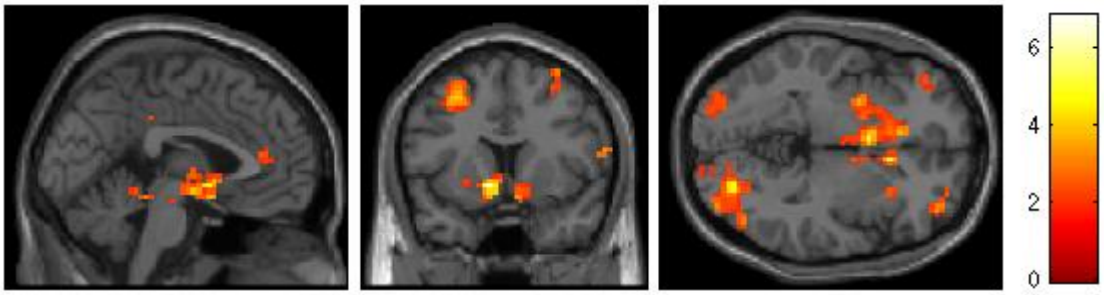
aktivierten den Gyrus parahippocampalis, Ncl. caudatus, Gyrus frontalis medius, Gyrus temporalis medius, Gyrus parietalis inferior, Cuneus und dem Gyrus lingualis (Anhang Tbl. 3 und Abb. 3.2.2.b). Die unmedizierten Patienten wiesen signifikante BOLD-Signale in Globus pallidus, Putamen, Gyrus frontalis superior und –medius sowie Gyrus occipitalis medius auf (Anhang Tbl. 3 und Abb. 3.2.2.c).

Abbildung 3.2.2.a: *BOLD-Aktivierung in der Feedbackphase Gewinn>Neutral innerhalb der Gruppe der Kontrollprobanden*



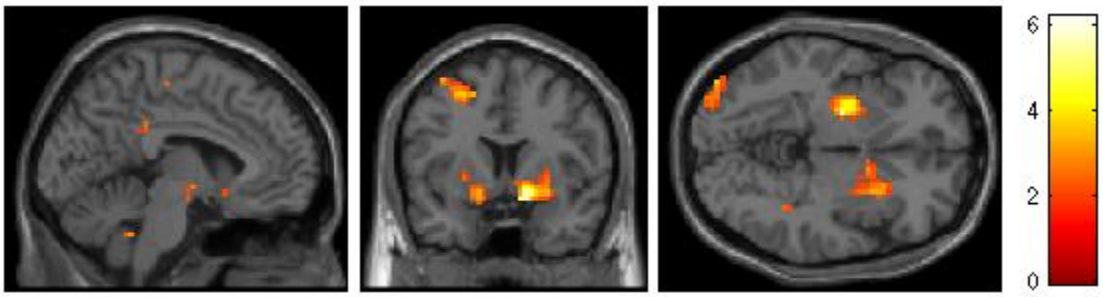
Signifikanzniveau p<0,005; Clustergröße 10 Voxel

Abbildung 3.2.2.b: *BOLD-Aktivierung in der Feedbackphase Gewinn>Neutral innerhalb der Gruppe der medizierten Patienten*



Signifikanzniveau p<0,005; Clustergröße 10 Voxel

Abbildung 3.2.2.c: *BOLD-Aktivierung in der Feedbackphase Gewinn>Neutral innerhalb der Gruppe der unmedizierten Patienten*



Signifikanzniveau p<0,005; Clustergröße 10 Voxel

3.3 Gruppenvergleich

In den folgenden Kapiteln werden die Aktivierungsmuster der einzelnen Gruppen (gesunde Kontrollprobanden, unmedizierte Patienten, medizierte Patienten) verglichen. Dabei werden jeweils der erste Testzeitpunkt der gesunden Kontrollen mit dem ersten Testzeitpunkt der Patienten sowie die jeweiligen zweiten Testzeitpunkte miteinander verglichen. Es wird besonderes Augenmerk auf den Gewinn gelegt, der immer mit der Neutral-Bedingung verglichen wird. Es werden Antizipations- und Feedback-Kondition unterschieden. Durchgeführt wurde bei allen Vergleichen ein *t*-Test. Das Signifikanzniveau liegt bei allen Kontrasten bei mindestens p<0,005 (unkorrigiert), in den Tabellen sind die Koordinaten mit einem Signifikanzniveau von p<0,001 (unkorrigiert) angegeben, die Clustergröße liegt bei über 10 Voxeln. Angegeben sind Talairach Koordinaten.

3.3.1 Belohnungsantizipation

Werden gesunde Kontrollprobanden und medizierte ADHS-Patienten in Bezug auf die Belohnungsantizipation verglichen, dann fällt bei den medizierten Patienten eine signifikante Aktivierung im Globus pallidus und im beidseitigen Gyrus frontalis inferior auf (Anhang Tbl. 5 und Anhang Abb.1). Die gesunden Kontrollprobanden hingegen aktivieren den Gyrus temporalis medius signifikant stärker (Anhang Tbl. 6 und Anhang Abb.2). Im ventralen Striatum zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Werden Kontrollprobanden mit unmedizierten Patienten verglichen, ist keine Region zu finden, die signifikant stärker von Gesunden aktiviert wird. Die unmedizierten Patienten aktivieren das Claustrum, den Gyrus parietalis inferior und den Precuneus stärker als

die gesunden Kontrollprobanden (Anhang Tbl. 7 und Anhang Abb. 3). Auch hier finden sich im ventralen Striatum keine signifikanten Unterschiede.

Werden beide Patientengruppen miteinander verglichen, lassen sich bei den unmedizierten Patienten im Gegensatz zu medizierten Patienten folgende signifikant stärkere BOLD-Signale finden: Gyrus frontalis superior, Gyrus precentralis, Gyrus temporalis superior und –medius, Gyrus occipitalis superior und –medius sowie der Cuneus (Tbl. Anhang 8 und Anhang Abb. 4). Bei medizierten Patienten finden sich signifikant häufiger Aktivierungen im bilateralen Gyrus cinguli, bilateralen Gyrus frontalis superior, -medius und –inferior, Gyrus precentralis, bilateralen Gyrus supramarginalis sowie Gyrus temporalis medius (Anhang Tbl. 9 und Anhang Abb. 5). Im ventralen Striatum zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

3.3.2 Gewinn-Feedback

Werden Kontrollprobanden und medizierte Patienten im Vergleich bezüglich des Gewinn-Feedbacks betrachtet, so fällt auf, dass Gesunde signifikant stärker Gyrus pre- und –postcentralis sowie den Gyrus occipitalis medius aktivieren (Anhang Tbl. 16 und Anhang Abb. 12). Medizierte Patienten hingegen aktivieren keine Region signifikant stärker. Die Region des OFC zeigt keine signifikanten Aktivierungsunterschiede.

Gesunde Teilnehmer weisen ein signifikantes BOLD-Signal im Vergleich zu unmedizierten Patienten in folgenden Regionen auf: Gyrus frontalis medius, Gyrus precentralis und Precuneus (Anhang Tbl. 17 und Anhang Abb. 13). Der Ncl. caudatus hingegen zeigte bei den unmedizierten Patienten eine Signalanhebung im Vergleich zu den Gesunden (Anhang Tbl. 18 und Anhang Abb. 14). Unterschiede im OFC zeigten sich nicht.

Beim Vergleich von unmedizierten und medizierten Patienten fand sich keine Region, die von unmedizierten Patienten signifikant häufiger bei einem Gewinn-Feedback aktiviert wurde als von medizierten Patienten. Medizierte Patienten jedoch wiesen ein signifikantes BOLD-Signal im OFC (Gyrus temporalis superior BA10) auf. Außerdem zeigten sich Signalanhebungen in Gyrus cinguli, Ncl. caudatus beidseits, Ncl. lentiformis, Insula, Gyrus frontalis superior beidseits und –inferior, Gyrus temporalis superior und –subgyral sowie im Gyrus parietalis inferior auf (Tbl. 3.3.2./Anhang Tbl.19 und Anhang Abb. 15).

Tabelle 3.3.2.: *Unterschiede in der BOLD-Aktivierung in der Feedbackphase Gewinn>Neutral zwischen unmedizierten und medizierten Patienten (medizierte Patienten>unmedizierte Patienten), ROI*

Anatomische Region	R/L	BA	X	Y	Z	T	p(unkorr.)
Gyrus frontalis superior	L	10	-25	46	19	5,07	<0,001

Signifikanzniveau: p<0,001; Clustergröße 10 Voxel; Abkürzungen: H: Hemisphäre; R: rechts; L: links; BA: Brodmann Areal; X,Y,Z: Talairach Koordinaten; T: Testprüfgröße

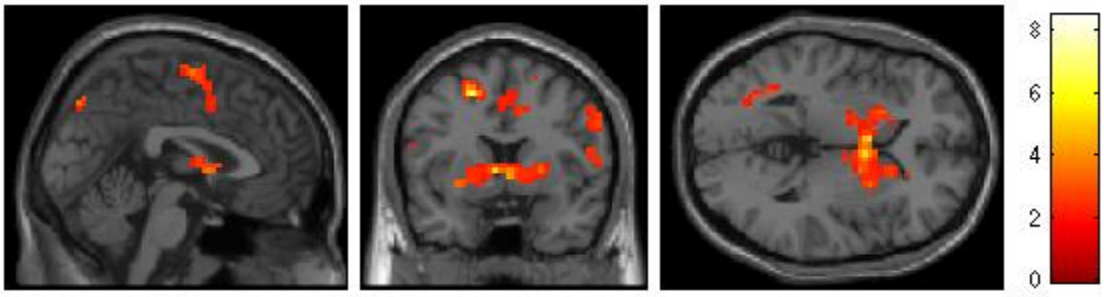
3.4 Baseline Kontraste mit Kovariaten Alkohol und Nikotin

Im folgenden Kapitel werden die Grundaktivierungen mit Hilfe des two sample paired *t*-Tests der einzelnen Gruppen bei einem Gewinn, sowohl bei Antizipation als auch bei Feedback, im Vergleich zu einem neutralen Reiz dargestellt. Die Störgrößen Alkohol und Nikotin wurden diesmal berücksichtigt.

3.4.1 Belohnungsantizipation

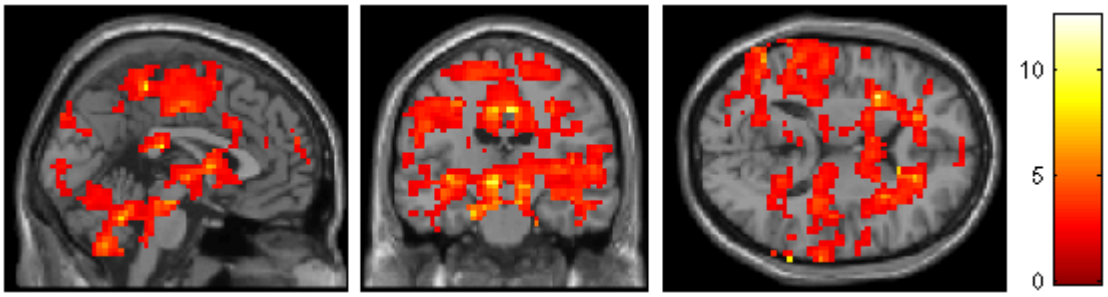
Kontrollprobanden aktivierten signifikant den rechtsseitigen Globus pallidus und den rechten Gyrus frontalis superior sowie den linken Gyrus frontalis medius (Anhang Tbl.2 und Abb.3.4.1.a). Bei den Patienten, die MPH vor der Untersuchung eingenommen hatten, zeigte sich ein linkshemisphärisches BOLD-Signal im Gyrus cinguli, Gyrus frontalis superior und Ncl. ruber, rechtshemisphärisch im Gyrus frontalis inferior (Anhang Tbl.2 und Abb.3.4.1.b). Die unmedizierten Patienten zeigten signifikante Aktivierungen im Gyrus frontalis medius beidseits sowie im rechten Gyrus frontalis superior (Anhang Tbl.2 und Abb.3.4.1.c).

Abbildung 3.4.1..a: *BOLD-Aktivierung in der Antizipationsphase Gewinn>Neutral innerhalb der Gruppe der Kontrollprobanden unter Berücksichtigung der Kovariaten Alkohol und Nikotin*



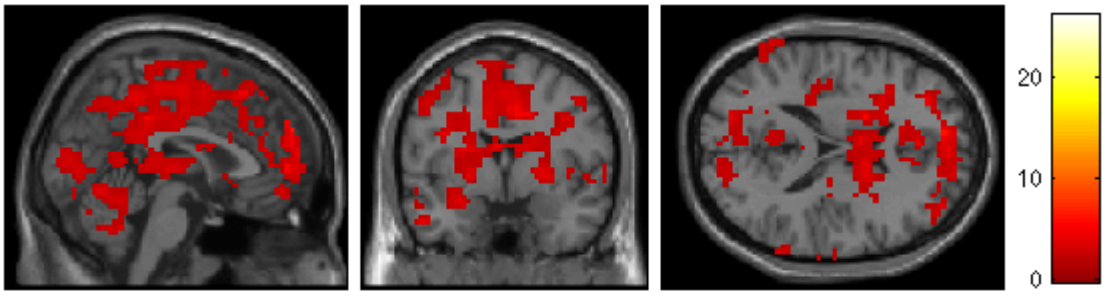
Signifikanzniveau p<0,005; Clustergröße 10 Voxel

Abbildung 3.4.1..b: *BOLD-Aktivierung in der Antizipationsphase Gewinn>Neutral innerhalb der Gruppe der medizierten Patienten unter Berücksichtigung der Kovariaten Alkohol und Nikotin*



Signifikanzniveau p<0,005; Clustergröße 10 Voxel

Abbildung 3.4.1..c: *BOLD-Aktivierung in der Antizipationsphase Gewinn>Neutral innerhalb der Gruppe der unmedizierten Patienten unter Berücksichtigung der Kovariaten Alkohol und Nikotin*

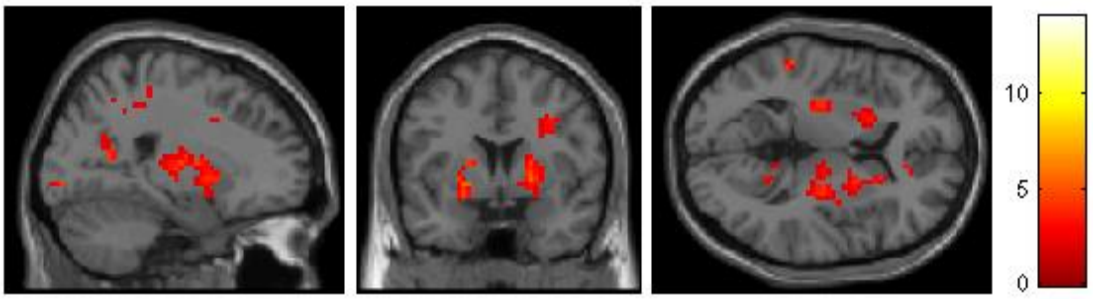


Signifikanzniveau p<0,005; Clustergröße 10 Voxel

3.4.2 Gewinn-Feedback

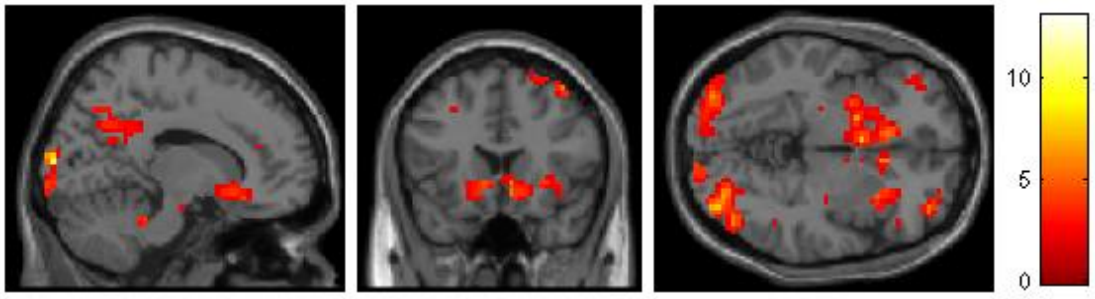
Bei Betrachtung des Gewinn-Feedbacks war die Grundaktivierung in allen drei Teilnehmergruppen umfangreich. Gesunde zeigten ein signifikantes BOLD-Signal im Gyrus cinguli, anteriorem Cingulum, Ncl. caudatus, Putamen, Gyrus parietalis superior und –inferior (Anhang Tbl.4 und Abb.3.4.2.a). Medizierte Patienten wiesen signifikante Aktivierungen auf im anterioren Cingulum, Globus pallidus, Ncl. caudatus, Gyrus frontalis superior, -medius, -inferior, Gyrus temporalis inferior, Gyrus fusiformis, Gyrus parietalis inferior, Gyrus angularis, Gyrus occipitalis medius, Precuneus und Culmen cerebelli (Anhang Tbl.4 und Abb.3.4.2.b). Unmedizierte Patienten zeigten ein signifikantes BOLD-Signal im posterioren Cingulum, Putamen, Gyrus frontalis medius, Gyrus subcallosus Gyrus temporalis medius und Gyrus occipitalis medius (Anhang Tbl.4 und Abb 3.4.2.c).

Abbildung 3.4.2.a: *BOLD-Aktivierung in der Feedbackphase Gewinn>Neutral innerhalb der Gruppe der Kontrollprobanden unter Berücksichtigung der Kovariaten Alkohol und Nikotin*



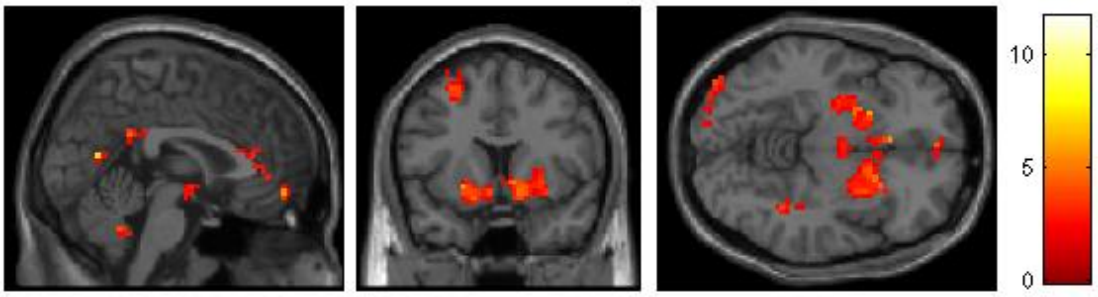
Signifikanzniveau p<0,005; Clustergröße 10 Voxel

Abbildung 3.4.2.b: *BOLD-Aktivierung in der Feedbackphase Gewinn>Neutral innerhalb der Gruppe der medizierten Patienten unter Berücksichtigung der Kovariaten Alkohol und Nikotin*



Signifikanzniveau p<0,005; Clustergröße 10 Voxel

Abbildung 3.4.2.c: *BOLD-Aktivierung in der Feedbackphase Gewinn>Neutral innerhalb der Gruppe der unmedizierten Patienten unter Berücksichtigung der Kovariaten Alkohol und Nikotin*



Signifikanzniveau p<0,005; Clustergröße 10 Voxel

3.5 Gruppenvergleich mit Kovariaten Alkohol und Nikotin

Im folgenden Kapitel werden die Aktivierungsmuster der einzelnen Gruppen (gesunde Kontrollprobanden, unmedizierte Patienten, medizierte Patienten) mit Hilfe von *t*-Tests verglichen. Dabei wird besonderes Augenmerk auf den Gewinn gelegt, der immer mit

der Neutral-Bedingung verglichen wird. Es werden Antizipations- und Feedback-Kondition unterschieden. Es werden die Störgrößen Alkohol und Nikotin berücksichtigt.

3.5.1 Belohnungsantizipation

Zuerst wurden Kontrollprobanden mit medizierten Patienten verglichen. Unter Berücksichtigung von Alkohol- und Nikotinkonsum wird deutlich, dass Gesunde signifikant häufiger Gyrus cinguli und anteriores Cingulum beidseits, Insula, Thalamus, Gyrus temporalis superior, Precuneus und Claustrum aktivierten (Anhang Tbl. 10 und Anhang Abb. 6). Die medizierten Patienten hingegen zeigten ein stärkeres BOLD-Signal vor allem im Gyrus cinguli der linken Seite sowie Gyrus frontalis superior und –inferior (Anhang Tbl. 11 und Anhang Abb. 7). Im ventralen Striatum zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Beim Vergleich von gesunden Kontrollprobanden und unmedizierten Patienten fiel auf, dass Gesunde das anteriore Cingulum stärker aktivierten (Anhang Tbl. 12 und Anhang Abb.8). Unmedizierte Patienten hingegen wiesen eine höhere Aktivierung in Insula, Gyrus frontalis superior, Gyrus precentralis und Cuneus auf (Anhang Tbl. 13 und Anhang Abb. 9). Auch hier zeigten sich im ventralen Striatum keine Unterschiede.

Bei dem Vergleich beider Patientengruppen aktivierten die medizierten Patienten neben Gyrus parahippocampalis, Putamen, Ncl. lentiformis und Insula außerdem Gyrus frontalis medius und –inferior, Gyrus temporalis superior, Gyrus angularis, Precuneus und Culmen cerebelli (Anhang Tbl.14 und Anhang Abb. 10). Unmedizierte Patienten hingegen aktivierten sehr stark frontale Strukturen, wie Gyrus frontalis superior, -medius und inferior beidseits, aber auch den Gyrus supramarginalis (Anhang Tbl. 15 und Anhang Abb. 11). Aktivierungsunterschiede im ventralen Striatum konnten nicht festgestellt werden.

3.5.2 Gewinn-Feedback

Beim Vergleich von gesunden Kontrollprobanden und medizierten Patienten bezüglich des Gewinn-Feedbacks zeigte sich, dass Gesunde folgende Regionen signifikant häufiger aktivierten: Insula, Gyrus frontalis medius und –inferior (Anhang Tbl. 20 und Anhang Abb. 16). Medizierte Patienten hingegen aktivierten den Gyrus frontalis medius Claust-

rum, Precuneus, Cuneus, Gyrus lingualis und Gyrus occipitalis medius häufiger (Anhang Tbl. 21 und Anhang Abb. 17). Ein Aktivierungsunterschied im OFC zeigte sich nicht.

Werden Kontrollprobanden mit unmedizierten Patienten verglichen, so zeigten die Gesunden eine signifikante Aktivierung im OFC (Gyrus frontalis superior BA10). Außerdem wiesen sie in Ncl. caudatus, Gyrus frontalis superior, Gyrus precentralis und Gyrus parietalis (Anhang Tbl. 22 und Anhang Abb. 18) eine Signalanhebung auf. Unmedizierte Patienten hingegen wiesen eine höhere Aktivierung lediglich in der Insula auf (Tbl. 3.5.2./Anhang Tbl. 23 und Anhang Abb. 19).

Tabelle 3.5.2.: *Unterschiede in der BOLD-Aktivierung in Feedbackphase Gewinn>Neutral zwischen Kontrollprobanden und unmedizierten Patienten (Kontrollprobanden >unmedizierte Patienten) unter Berücksichtigung der Kovariaten Alkohol und Nikotin, ROI*

Anatomische Region	**L/R**	**BA**	**X**	**Y**	**Z**	**T**	**p (unkorr.)**
Gyrus frontalis superior	R	10	28	55	12	5,41	<0,001

Signifikanzniveau: p<0,001; Clustergröße 10 Voxel; Abkürzungen: H: Hemisphäre; R: rechts; L: links; BA: Brodmann Areal; X,Y,Z: Talairach Koordinaten; T: Testprüfgröße

Zuletzt wurden beide Patientengruppen miteinander verglichen. Medizierte Patienten wiesen dabei ein signifikantes BOLD-Signal im Ncl. lentiformis, Gyrus parietalis inferior, Gyrus fusiformis, Gyrus temporalis superior und Cuneus auf (Anhang Tbl. 24 und Anhang Abb. 20). Es gab keine Region, die unmedizierte Patienten stärker aktivierten als medizierte Patienten. Auch hier wurde keine Signalanhebung im OFC gemessen.

4. Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss von MPH auf das Belohnungssystem von Erwachsenen mit ADHS des kombinierten Subtypus zu untersuchen. Dabei wurden acht Erwachsene mit ADHS einmal mit und einmal ohne Medikation mit Hilfe des MID (Knutson et al. 2001) und fMRT untersucht. Die Ergebnisse wurden zusätzlich mit denen unmedizierter gesunder Teilnehmer verglichen. Um eventuelle Lerneffekte bei der zweiten Messung zu berücksichtigen, wurden auch die gesunden Teilnehmer zweimal untersucht.

Bei der Betrachtung der Belohnungsantizipation wurde das ventrale Striatum genauer untersucht, da gesunde Teilnehmer es vor allem bei Belohnungsantizipation aktivieren (Knutson et al. 2001, 2003; Hommer et al. 2003; Breiter et al. 2001). Besondere Bedeutung kam dabei dem monetären Stimulus zu, der einen sehr starken Hinweisreiz für Gewinn darstellt. Bei unmedizierten ADHS-Patienten im Vergleich zu gesunden Teilnehmern wurden Defizite in der Aktivierung des ventralen Striatums festgestellt (Ströhle et al. 2008; Hoogman et al. 2011, 2012; Plichta et al. 2009; Stoy et al. 2011). In dieser Arbeit wurde deshalb die Hypothese postuliert, dass unmedizierte Patienten im Vergleich zu gesunden Teilnehmern das ventrale Striatum weniger aktivieren. Außerdem wurde postuliert, dass die Einnahme von MPH zu einer Normalisierung der Aktivierung des ventralen Striatums führt und keine Unterschiede mehr zwischen medizierten Patienten und gesunden Kontrollen zu erkennen sind. Diese Hypothese konnte nur teilweise bestätigt werden. Im Folgenden werden mögliche Ursachen diskutiert.

Um die Ergebnisse so genau wie möglich zu erfassen, wurden Störfaktoren wie Nikotin und Alkohol berücksichtigt. Diese beiden Substanzen haben Einfluss auf die Belohnungsverarbeitung und können somit die Ergebnisse verzerren (Brody et al. 2006). Im Folgenden werden deshalb die Ergebnisse unter Berücksichtigung dieser Kovariaten diskutiert.

Zuerst wurden die Baseline Kontraste gemessen. Hier zeigten sich in allen Gruppen signifikante BOLD-Signale in verschiedenen Teilen des Belohnungssystems. Dies verdeutlichte noch einmal, dass das MID Paradigma zuverlässig das erfasste, was es sollte.

Bei dem direkten Vergleich der Belohnungsantizipation zwischen gesunden Kontrollprobanden und unmedizierten Patienten zeigten sich Aktivierungen, die sich nicht mit den bisherigen Ergebnissen decken. So aktivierten Gesunde das anteriore Cingulum signifikant stärker. Der Gyrus cinguli als Bestandteil des Belohnungssystems liegt im Telencephalon und bildet gemeinsam mit dem Hippocampus das limbische System. Hier wird die Antizipation von Belohnung verarbeitet und bewertet, ob es sich lohnt eine Aufgabe zu bearbeiten. Dieses Abwägen dient der Entscheidungsfindung. Zusätzlich werden diese Funktionen hier affektiv verknüpft (Trepel 2004). Der Zusammenhang zur affektiven Verknüpfung lässt vermuten, dass Patienten allein von der Aussicht auf einen Gewinn nicht profitieren. Rubia und Kollegen beschrieben bereits die Wichtigkeit eines echten Gewinns für die Patienten. Ein potentieller Gewinn scheint also wenig Bedeutung für Patienten zu haben (Rubia et al. 2009). Es wurde bereits beschrieben, dass Belohnungen für ADHS-Patienten an Wert verlieren, je länger sie auf diese warten müssen, dies wird als „Reward Discounting“ bezeichnet (Paloyelis et al. 2009; Scheres et al. 2010). In Anbetracht dessen, dass eine reale Belohnung in dieser Studie in Form von fünf zusätzlichen Euro erst Wochen später per Banküberweisung erfolgte, ist das Ergebnis nicht verwunderlich. Diese Vermutung wird zusätzlich durch die Tatsache unterstützt, dass die Motivation unmedizierter Patienten, die Taste bei einer Gewinnaussicht zu drücken, deutlich niedriger war als die der Gesunden. Die unmedizierten Patienten aktivierten im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden signifikant häufiger die Inselrinde, BA47, Gyrus precentralis und den Cuneus. Die Insula als Teil des Belohnungssystems ist vor allem an der Entscheidungsfindung beteiligt, wenn es darum geht, in riskanten Situationen oder bei unangenehmen Ereignissen zu handeln. Als unangenehm könnte von den Patienten die lange Latenz bis zur Belohnung wahrgenommen werden. Außerdem hat sie wichtige Aufgaben in der Integration von unterschiedlichen funktionellen Systemen, wie sensumotorische Verarbeitung, Emotion, Kognition und Handlung. Für jede dieser Aufgaben ist eine andere Inselregion zuständig. Die Insula ist dreigliedrig, wobei der wichtigste Teil für diese Arbeit der dorsoanteriore Abschnitt ist. Dieser weist Verbindungen zum anterioren Cingulum und dem dorsolateralen PFC auf und ist somit verantwortlich für zielgerichtetes Handeln. Aber auch der ventro-anteriore Teil, der Verbindungen zum limbischen System aufweist und somit unter anderem für emotionale Prozesse zuständig ist, ist von Bedeutung (Chang et al. 2012; Cloutman et al. 2012; Cauda et al. 2011).

Werden die Aktivierungen bei der Belohnungsantizipation im Vergleich von medizierten und unmedizierten Patienten betrachtet, so fällt auf, dass medizierte Patienten zwar nicht das ventrale Striatum, aber viele andere Regionen des Belohnungssystems wie Gyrus parahippocampalis, Inselrinde, Putamen und Ncl. caudatus aktivieren. Putamen und Ncl. caudatus gehören zu den Basalganglien. Die Basalganglien sind vor allem für die Handlungsplanung im Rahmen belohnungsassoziierter Vorgänge verantwortlich, wobei durch das Zusammenspiel von Striatum und Pallidum eine genaue Abstimmung der Bewegung stattfindet. Das Striatum mit Putamen und Nucleus caudatus ist für die Reaktionsinhibition verantwortlich, wohingegen das Pallidum Bewegungsimpulse fördert. Auch die Aufmerksamkeit wird im Striatum auf einen möglichen Gewinn oder Verlust gerichtet und fokussiert (Trepel 2004). Dabei werden positive emotionale Stimuli verarbeitet und der Zusammenhang zwischen Verhalten und dessen Konsequenz integriert. Die Entscheidungsfindung erhält hier also seine emotionale Basis (Soliva et al. 2009). Die Funktion der Inselrinde wurde bereits ausführlich diskutiert (s.o.). Der Gyrus parahippocampalis gehört nicht nur zum Belohnungssystem sondern insbesondere auch zum limbischen System, welches verantwortlich für Gedächtnis, Emotionen und intellektuelle Leistungen ist. Der Gyrus parahippocampalis fungiert hierbei als eine „Zuleitungsbahn“ von Sinnesinformationen zum Hippocampus (Trepel 2004). Wird davon ausgegangen, dass MPH dazu führt, dass sich das Verhalten bei Belohnung durch die Medikation normalisiert, dann sprechen diese Aktivierungsmuster dafür.

Beim Vergleich von medizierten Patienten und Kontrollprobanden wurden keine Unterschiede in der Verarbeitung von Belohnungsantizipation erwartet. Diese Hypothese bestätigte sich in Bezug auf das ventrale Striatum. In dieser Region zeigten sich keinerlei Aktivierungsunterschiede. In anderen Hirnarealen, die ebenfalls zum Belohnungssystem gehören, fanden sich trotzdem signifikante Signalanhebungen. So zeigten die gesunden Kontrollprobanden insbesondere im Gyrus cinguli, der Insula und dem Thalamus eine Mehraktivierung gegenüber den medizierten Patienten. Der Thalamus als Teil des Belohnungssystems liegt im Diencephalon und besteht aus mehreren Nuclei. Er wird oft als das „Tor zum Bewusstsein“ bezeichnet, was seine Funktion als Informationsfilter verdeutlicht. In Bezug auf Belohnung und Bestrafung liegt beim Thalamus zum einen die Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit durch die bewusste Nutzung des Informationsfilters, zum anderen die Reaktion und die Anpassung der Reaktion auf negative Ereignisse – also der negative Bias. Dabei spielt es keine

Rolle, ob das negative Ereignis potentiell oder konkret ist. Durch die Verbindungen zum Hippocampus hat der Thalamus eine wichtige Funktion für die Gedächtnisleistung und das Lernen. An Ratten wurde gezeigt, dass die Läsion des anterioren Thalamus mit einem Verlust des kontextuellen Lernens einhergeht – genau wie es von der Läsion des Hippocampus bekannt ist (Law et al. 2012). Der Thalamus spielt außerdem in Bezug auf die Motorik eine wichtige Rolle. Durch seine Verbindungen zu den Basalganglien und dem Kleinhirn ist er als Mediator an der Planung, Initiation und Ausführung der Bewegung beteiligt (Nakamura et al. 2012).

Zusammenfassend kann zu den Ergebnissen der Belohnungsantizipation gesagt werden, dass es signifikante Unterschiede in der Aktivierung des Belohnungssystems zwischen unmedizierten Patienten und medizierten Patienten bzw. Kontrollprobanden gibt. Unmedizierte Patienten weisen eine Minderaktivierung gegenüber der beiden anderen Untersuchungsgruppen auf und haben somit ein Defizit in der Verarbeitung von Belohnungsantizipation. Durch die Medikation mit MPH scheint sich dieses Defizit zu normalisieren, jedoch wird keine völlige Angleichung zu gesunden Personen erreicht. Diese Unterschiede spiegeln sich auch in der subjektiven Motivation wieder. Unmedizierte Patienten sind im Vergleich zu medizierten Patienten und Kontrollprobanden deutlich weniger motiviert, einen Gewinn zu erzielen. Das bedeutet, dass MPH zwar zu einer Verbesserung der Verarbeitung von Belohnungsantizipation führt, jedoch nicht einen normalen Zustand herstellen kann. Die vorliegenden Ergebnisse beschreiben dies für das gesamte Belohnungssystem, nicht jedoch speziell für das ventrale Striatum.

Bei der Betrachtung des Gewinn-Feedbacks wurde der orbitofrontale Kortex genauer untersucht. Insgesamt ist die Datenlage zum Gewinn-Feedback deutlich schlechter als zur Belohnungsantizipation. Es gibt daher nur wenige Vergleichsmöglichkeiten. Verschiedene Forschergruppen fanden heraus, dass gesunde Teilnehmer vor allem frontale Regionen bei einem Gewinn-Feedback aktivierten (Knutson et al. 2001, 2003; Bjork et a. 2012). Ströhle und Kollegen stellten eine gesteigerte Aktivität im OFC bei unmedizierten ADHS-Patienten im Vergleich zu gesunden Teilnehmern fest (Ströhle et al. 2008). In dieser Arbeit wurde deshalb die Hypothese postuliert, dass unmedizierte Patienten im Vergleich zu gesunden Teilnehmern den OFC vermehrt aktivieren. Außerdem wurde postuliert, dass die Einnahme von MPH zu einer Normalisierung des Aktivierungsmusters führt und keine Unterschiede mehr zwischen medizierten Patienten und gesunden Kontrollen zu erkennen ist. Diese Hypothese konnte nur teilweise bestätigt

werden. Im Folgenden werden mögliche Ursachen diskutiert. Die Störfaktoren Alkohol und Nikotin fanden erneut Berücksichtigung.

Beim Vergleich von unmedizierten Patienten und Kontrollprobanden konnte im Gegensatz zu der Arbeit von Ströhle und Kollegen (Ströhle et al. 2008) keine Hyperreagibilität des OFC bei ADHS-Patienten festgestellt werden. In dieser Arbeit aktivierten die unmedizierten Patienten die Inselrinde signifikant häufiger. Die Kontrollprobanden hingegen zeigten Signalanhebungen in Ncl. Caudatus, Gyrus frontalis superior, Gyrus precentralis und Gyrus parietalis inferior. Dies steht aber auch im Gegensatz zu den Ergebnissen von Stoy und Kollegen (Stoy et al. 2011), die bei einem Gewinn-Feedback keinerlei signifikante Aktivierungen fanden. Diese Inkonsistenz spricht zum einen dafür, dass Gewinn-Feedback bei ADHS noch nicht eingehend genug untersucht wurde und es bisher nur sehr kleine Gruppengrößen gab, die keine einheitlichen Ergebnisse brachte. Andererseits ist die Verarbeitung von Gewinn-Feedback möglicherweise nicht nur im OFC lokalisiert, sondern es gibt komplexere Verschaltungen und Prozesse, die nur mit einer größeren Anzahl von Teilnehmern herausgefunden werden könnte.

Wenn medizierte und unmedizierte Patienten verglichen werden, so würde man ein ähnliches Ergebnis wie bei dem Vergleich mit gesunden Kontrollprobanden erwarten. Dies bestätigte sich nur teilweise. Unmedizierte Patienten zeigten keine Signalanhebungen im Vergleich zu medizierten Patienten. Medizierte Patienten hingegen wiesen ein BOLD-Signal in den Basalganglien (Ncl. lentiformis), parietalen, temporalen und occiptialen Arealen auf. Diese Regionen sind größtenteils den sensumotorischen Assoziationsgebieten zuzuordnen. Auch hier konnte keine Hyperreagibilität im OFC der unmedizierten Patienten festgestellt werden. Dies könnte zum Beispiel daran liegen, dass die Patienten in dieser Studie alle einen kombinierten Subtypus aufwiesen im Gegensatz zu den Patienten, die bei Ströhle (2008) eingeschlossen wurden. Es wurde in dessen Arbeit unabhängig vom Subtypus eingeschlossen. Andererseits könnte es auch an der MPH-Einnahme in der Vergangenheit liegen. Bei Ströhle (2008) fand sich kein Hinweis auf eine MPH-Einnahme der Patienten in der Vergangenheit. Die in der vorliegenden Studie eingeschlossenen Patienten hatten MPH lediglich seit 14 Tagen pausiert. Stoy und Kollegen (2011) beschrieben bereits, dass eine MPH-Einnahme durchaus den Verlauf der Erkrankung beeinflussen kann.

Auch zwischen den medizierten Patienten und den gesunden Kontrollprobanden fanden sich in dieser Arbeit Unterschiede. Leider gibt es bisher keine vergleichbaren Studien zur Bedingung Gewinn-Feedback und dem Vergleich von medizierten Patienten und Kontrollprobanden. Für die in dieser Arbeit postulierten Hypothese spricht, dass keine Signalunterschiede im OFC gefunden wurden. Kontrollprobanden zeigten eine Mehraktivierung in der Inselrinde, dem motorischen Kortex und dem ventrolateralen PFC (vlPFC). Der vlPFC ist vor allem für das Gedächtnis wichtig. So ist er beteiligt an der Transformation von Informationen in das Langzeitgedächtnis, aber auch für das Abrufen von Informationen aus dem Arbeitsgedächtnis (Han et al. 2012). Besonders letzteres wurde erst kürzlich an Affen untersucht und bestätigt (Yamagata et al. 2012). Medizierte Patienten hingegen zeigten Signalanhebungen im Motorkortex, im dorsomedialen präfrontalen Kortex (dmPFC) und Teilen des visuellen Assoziationskortex. Der dmPFC ist Teil des präfrontalen Kortex, der für höhere soziale, geistige und psychische Funktionen zuständig ist. Auch das Kurzzeitgedächtnis ist hier angesiedelt (Trepel 2004). In der Arbeit von Hoogman zeigten unmedizierte Patienten Aktivierungen in dieser Region (Hoogman et al. 2013).

Zusammenfassend kann zu den Ergebnissen des Gewinn-Feedbacks gesagt werden, dass es signifikante Unterschiede in der Aktivierung des Frontalhirns gibt. Diese stimmen jedoch nicht mit den Arealen (OFC) überein, die in der Arbeit von Ströhle (2008) gefunden wurde. In dieser Arbeit zeigte sich eine Hyperreagibilität der Inselrinde bei unmedizierten Patienten. Auffällig ist außerdem, dass in den Gruppenvergleichen frontale Hirnregionen bei medizierten Patienten und gesunden Kontrollprobanden aktiviert wurden, jedoch nicht bei unmedizierten Patienten. Dieses Ergebnis steht also im Kontrast zu den bisher veröffentlichten. Einige mögliche Gründe wurden bereits genannt (s.o.): unterschiedliche Patientenstruktur, kleine Gruppengröße, wenig Vergleichsmöglichkeiten, unterschiedliche Angaben zur MPH-Einnahme, Berücksichtigung der Störfaktoren. Es wird aber auch deutlich, dass es wie auch bei der Belohnungsantizipation Unterschiede im Aktivierungsmuster zwischen medizierten Patienten und Kontrollprobanden gibt. Eine Medikation mit MPH scheint also nur wenig Einfluss auf die Verarbeitung von Gewinn-Feedback zu haben.

5. Limitationen

Wie bereits schon auf den vorangegangenen Seiten beschrieben, gibt es einige Einschränkungen, mit denen die vorliegenden Ergebnisse betrachtet werden müssen. Diese sollen in diesem Kapitel genauer beschrieben werden. So ist als einer der wichtigsten Punkte die geringe Gruppengröße in dieser Studie zu nennen. Jede Gruppe bestand aus nur acht Teilnehmern. Dies kann dazu führen, dass eventuell Signalanhebungen, die in dieser Gruppe signifikant waren, sich in einer größeren Stichprobe nicht bestätigen. Andererseits kann es aber auch sein, dass es vielleicht relevante BOLD-Signale gibt, die sich erst in einer größeren Stichprobe als signifikant herausstellen. Leider war es aufgrund der technischen Gegebenheiten nicht möglich, die Stichprobe zu erweitern. Da es einige ähnliche Studien gibt, sollte in Zukunft eine Meta-Analyse angefertigt werden, um verlässlichere Ergebnisse zu erhalten.

In Zusammenhang mit der geringen Gruppengröße ergeben sich weitere methodische Probleme dieser Arbeit. So war es deshalb nicht möglich eine Repaeted Measures ANOVA durchzuführen. Für die Baseline Kontraste konnte zwar ein two sample *t*-Test angewandt werden, jedoch nicht für die Vergleiche zwischen den verschieden Gruppen. Hier musste auf den einfachen *t*-Test zurückgegriffen werden. Das gleiche Problem ergibt sich für die in dieser Arbeit verwendete unkorrigierte Signifikanz-Schwelle. Bei einer größeren Stichprobe hätten diese Werte zum Beispiel mit Hilfe von cluster extent correction korrigiert werden können. Damit hätten Bildungenauigkeiten besser ausgeglichen werden können.

Ein weiteres methodisches Problem war die Medikamentenpause. Die Patienten wurden zwar aufgefordert, das MPH für 14 Tage zu pausieren, jedoch konnte dies nicht nachgeprüft werden. Der Aussage und Zusicherung der Patienten musste vertraut werden. Hinzu kam, dass die Medikamentenpause teilweise um einige Tage von den vorgegebenen 14 Tagen abwich. Dies lag darin begründet, dass mit den Patienten ein passender Termin für die Untersuchung gefunden werden musste, der nicht immer genau 14 Tage nach dem ersten Untersuchungstermin lag. Dies sollte trotzdem ein eher geringes Problem darstellen, da die Halbwertszeit von einer retardierten Zubereitung des MPHs bei 12 Stunden liegt und somit gewährleistet war, dass die Patienten zum Testzeitpunkt sicher ohne Medikamenteneinfluss waren. Andererseits wurde bereits

beschrieben, dass eine MPH-Einnahme während der Kindheit bereits zu Veränderungen im Gehirn, sowohl strukturell als auch funktionell führt (Stoy et al. 2011). Um diesen Faktor auszuschließen, sollte in Zukunft eine weitere Patientengruppe, die völlig medikamentennaiv ist, mit betrachtet werden. Alternativ könnte auch eine Patientengruppe untersucht werden, die statt MPH nur ein Placebo erhält. Dies müsste dann doppeltverblindet geschehen.

Da in dieser Arbeit das MID an zwei Untersuchungsterminen durchgeführt wurde, muss bedacht werden, dass bei der zweiten Durchführung für die Teilnehmer möglicherweise bereits ein Lerneffekt eingetreten war. Obwohl die Teilnehmer auch vor der ersten Durchführung außerhalb des Scanners einen Probedurchlauf absolvierten, so ist dies nicht damit zu vergleichen. Sie kannten beim zweiten Untersuchungstermin bereits die Umgebung und die Lautstärke des Scanners, die beim ersten Durchgang vielleicht noch gewöhnungsbedürftig oder ängstigend war. Beim zweiten Durchgang wussten die Teilnehmer bereits, was sie erwartet und konnten sich so ganz auf das MID konzentrieren. Eine Strategie, die beim ersten Termin unter Umständen erarbeitet wurde, konnte schnell wieder aufgegriffen werden.

Weiterhin muss sicher der Methode des funktionellen MRT kritisch begegnet werden. Diese Untersuchungsmethode existiert erst seit Anfang der 90er Jahre. Mit dem fMRT wird nur indirekt die Aktivierung in den betrachteten Regionen gemessen, wie in Kapitel 1.4.1. bereits beschrieben wurde. Dieses „Ersatzsignal“ mit seiner räumlichen Spezifität und zeitlichen Reaktion ist physikalischen und biologischen Faktoren unterworfen. Es misst nicht eine einzelne, sondern eine neuronale Massenaktivität. Dabei ist diese Massenaktivität etwas Komplexes, das von verschiedenen Modulatoren beeinflusst wird. Die Betrachtung des Gehirns wird vereinfacht, indem man es in funktionelle Systeme einteilt und diese isoliert betrachtet. Dies entspricht nicht der Realität. So muss angemerkt werden, dass das funktionelle MRT zwar einen Hinweis auf Aktivierungen geben, jedoch nicht eine genaue Erklärung für neuronale Prozesse liefern kann (Logothetis 2008).

Abkürzungsverzeichnis

ACC	anteriores Cingulum
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung
BA	Brodmann Areal
bzw.	beziehungsweise
CAARS	Conners Adult Rating Scale
dlPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
dmPFC	dorsomedialer präfrontaler Kortex
DSM-IV	Statistisches und diagnostisches Handbuch
fMRT	funktionelle Kernspintomographie
HF	Hochfrequenz
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme psychischer Störungen
M	Mittelwert
MID	Monetary Incentive Delay Task
MPH	Methylphenidat
NAcc	Nucleus accumbens
OFC	orbitofrontaler Kortex
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	präfrontaler Kortex
ROI	Region of Interest
SD	Standardabweichung

SHR	spontan hypertensive Ratten
SKID	Strukturiertes klinisches Interview nach DSM-IV
SMA	supplementär-motorischer Kortex
SN	Substantia nigra
T	Testprüfgröße
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
VAS	visuelle Analogskala
vlPFC	ventrolateraler präfrontaler Kortex
VS	ventrales Striatum
VTA	ventrales Tegmentum
WURS	Wender Utah Rating Scale

Quellenverzeichnis

1. http://ccmw-berlin.info/PDF_Datein/Ritalin-Beipackzettel-09-02.pdf: Novartis; [cited 2012 18.10.2012].

2. http://www.merlina.de/ads.php [cited 2012 18.10.2012].

3. Adriani W, Leo D, Greco D, Rea M, di Porzio U, Laviola G, et al. Methylphenidate administration to adolescent rats determines plastic changes on reward-related behavior and striatal gene expression. Neuropsychopharmacology. 2006;31(9):1946-56.

4. Albayrak Ö, Friedel S, Schimmelmann BG, Hinney A, Hebebrand J. Genetic aspects in attention-deficit/hyperactivity disorder. Journal of Neural Transmission. 2008;115:305-15.

5. Andersen SL, Napierata L, Brenhouse HC, Sonntag KC. Juvenile methylphenidate modulates reward-related behaviors and cerebral blood flow by decreasing cortical D3 receptors. The European Journal Of Neuroscience 2008;27(11):2962-72.

6. Andersen SL, Arvanitogiannis A, Pliakas AM, LeBlanc C, Carlezon WAJ. Altered responsiveness to cocaine in rats exposed to methylphenidate during development. Nature Neuroscience. 2001;5(1):13-4.

7. http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/028-019.html [cited 2012 28.12.2012].

8. Barkley RA, Murphy KR. Comorbid Psychiatric Disorders in Adults with ADHD. The ADHD Report. 2007;15(2):1-8.

9. Barkley RA. Adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview of empirically based treatments. Journal Of Psychiatric Practice. 2004;10(1):39-56.

10. Barkley RA, Cox D. A review of driving risks and impairments associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and the effects of stimulant medication on driving performance. Journal Of Safety Research. 2007;38(1):113-28.

11. Bassareo V., Di Chiara G. Differential influence of associative and non-associative learning mechanisms on the responsiveness of prefontal and accumbal dopamine

transmission to food stimuli in rats fed ad libitum. The Journal Of Neuroscience. 1997;7(2):851-61.

12. Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. Cognition. 1994;50(1-3):7-15.

13. Bechara A, Tranel D, Damasio H. Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. Brain. 2000;123 (Pt 11):2189-202.

14. Bechara A, Tranel D, Damasio H, Damasio AR. Failure to respond autonomically to anticipated future outcomes following damage to prefrontal cortex. Cerebral Cortex. 1996;6(2):215-25.

15. Beck LH, Bransome ED, Mirsky AF, Rosvold HE, Sarason I. A continuous performance test of brain damage. Journal of Consulting Psychology. 1956;20(5):343-50.

16. Biedermann J. Pharmacotherapy for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) decreases the risk for substance abuse: findings from a longitudinal follow-up of youths with and without ADHD. Journal of Clinical Psychiatry. 2003;64(3-8).

17. Bitsakou P, Psychogiou L, Thompson M, Sonuga-Barke EJ. Delay Aversion in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: an empirical investigation of the broader phenotype. Neuropsychologia. 2009;47(2):446-56.

18. Bizot JC, Chenault N, Houzé B, Herpin A, David S, Pothion S, et al. Methylphenidate reduces impulsive behaviour in juvenile Wistar rats, but not in adult Wistar, SHR and WKY rats. Psychopharmacology (Berl). 2007;193(2):215-23.

19. Bjork JM, Chen G, Smith AR, Hommer DW. Incentive-elicited mesolimbic activation and externalizing symptomatology in adolescents. Journal of Child Psychology and Psychiatry. 2010;51(7):827-37.

20. Bjork JM, Smith AR, Chen G, Hommer DW. Adolescents, adults and rewards: comparing motivational neurocircuitry recruitment using fMRI. PLoS One. 2010;5(7):e11440. doi: 10.1371/journal.pone.0011440.

21. Braus DF. Ein Blick ins Gehirn - Bildgebung in der modernen Psychiatrie. Stuttgart: Thieme; 2004. p. 118.

22. Breiter HC, Aharon I, Kahneman D, Dale A, Shizgal P. Functional imaging of neural responses to expectancy and experience of monetary gains and losses. Neuron. 2001;30(2):619-39.

23. Brody AL. Functional brain imaging of tobacco use and dependence. Journal of Psychiatric Research. 2006;40(5):404-18

24. Buitelaar J, Medori R. Treating attention-deficit/hyperactivity disorder beyond symptom control alone in children and adolescents: a review of the potential benefits of long-acting stimulants. European Child and Adolescent Psychiatry. 2010;19(4):325-40

25. http://www.bundesaerztekammer.de/page.asp?his=0.7.47.3161.3163.3164#_ftn3 [cited 2012 27.12.2012].

26. Carmona S, Proal E, Hoekzema EA, Gispert JD, Picado M, Moreno I, et al. Ventro-striatal reductions underpin symptoms of hyperactivity and impulsivity in attention-deficit/hyperactivity disorder. Biological Psychiatry. 2009;66(10):972-7.

27. Chang LJ, Yarkoni T, Khaw MW, Sanfey AG. Decoding the Role of the Insula in Human Cognition: Functional Parcellation and Large-Scale Reverse Inference. Cerebral Cortex. 2012.

28. Chavez B, Sopko MA, Ehret MJ, Paulino RE, Goldberg KR, Angstadt K, et al. An update on central nervous system stimulant formulations in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. The Annals of Pharmacotherapy. 2009;43(6):1084-95.

29. Cloutman LL, Binney RJ, Drakesmith M, Parker GJ, Lambon Ralph MA. The variation of function across the human insula mirrors its patterns of structural connectivity: evidence from in vivo probabilistic tractography. Neuroimage. 2012;59(4):3514-21

30. Connors CK, Erhardt D, Sparrow E. Connors' Adult Rating Scales (CAARS). Multi-Health Systems, North Tonawada, NY. 1999.

31. Corbett D, Wise RA. Intracranial self-stimulation in relation to the ascending noradrenergic fiber systems of the pontine tegmentum and caudal midbrain: a moveable electrode mapping study. Brain Research. 1979;177(3):423-36.

32. Cox DJ, Humphrey JW, Merkel RL, Penberthy JK, Kovatchev B. Controlled-release methylphenidate improves attention during on-road driving by adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. The Journal of the American Board of Family Practice. 2004;17(4):235-9.

33. Curatolo P, Paloscia C, D'Agati E, Moavero R, Pasini A. The neurobiology of attention deficit/hyperactivity disorder. Official Journal of the European Paediatric Neurology Society. 2009;13:299-304.

34. da Silva Alves F, Schmitz N, Figee M, Abeling N, Hasler G, van der Meer J, et al. Dopaminergic modulation of the human reward system: a placebo-controlled dopamine depletion fMRI study. Journal of Psychopharmacology. 2011;25(4):538-49.

35. Demurie E, Roeyers H, Baeyens D, Sonuga-Barke E. Common alterations in sensitivity to type but not amount of reward in ADHD and autism spectrum disorders. Journal of Child Psychology and Psychiatry. 2011.

36. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH. Internationale Klassifikation psychischer Störungen. Bern: Verlag Hans Huber Hofgraefe Verlag; 2008. 400 p.

37. Dopheide JA, Pharm. D, Steven R, Plitszka MD. Attention-Deficit-Hyperactivity Disorder: An Update. Pharmacotherapy. 2009;29(6):656-79.

38. Elliot R, Friston KJ, Dolan RJ. Dissociable Neural Responses in Human Reward Systems. The Journal of Neuroscience. 2000;20(16):6159-65.

39. Fouriezos G., Hansson P., R.A. W. Neuroleptic induced attenuation of brain stimulation reward in rats. Journal of Comperative and Physiological Psychology. 1978;92(4):661-71.

40. Franklin KBJ. Catecholamines and self-stimulation: reward and performance effects dissociated. Pharmacology, Biochemistry and Behavior. 1978;9(6):813-20.

41. Fulton S. Appetite and reward. Frontiers in Neuroendocrinology. 2010;31(1):85-103.

42. Gatzke-Kopp LM, Beauchaine TP, Shannon KE, Chipman J, Fleming AP, Crowell SE, et al. Neurological correlates of reward responding in adolescents with and without externalizing behavior disorders. Journal of Abnormal Psychology. 2009;118(1):203-13.

43. Gawrilow C. Lehrbuch ADHS. München: Ernst Reinhardt, GmBH & Co KG, Verlag; 2012. 188 p.

44. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. Human Genetics. 2009;126(1):51-90.

45. Goldberg ME. Cortical function: the prefrontal cortex. Science. 1989;246(4930):681-2.

46. Goriounova NA, Mansvelder HD. Short- and Long-Term Consequences of Nicotine Exposure during Adolescence for Prefrontal Cortex Neuronal Network Function. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2012 Dec 1;2(12):a012120. doi: 10.1101/cshperspect.a012120

47. Griggs R, Weir C, Wayman W, Koeltzow TE. Intermittent methylphenidate during adolescent development produces locomotor hyperactivity and an enhanced response to cocaine compared to continuous treatment in rats. Pharmacology, Biochemistry and Behavior. 2010;96(2):166-74.

48. Groen Y, Mulder LJ, Wijers AA, Minderaa RB, Althaus M. Methylphenidate improves diminished error and feedback sensitivity in ADHD: An evoked heart rate analysis. Biological Psychology. 2009;82(1):45-53.

49. Groom MJ, Scerif G, Liddle PF, Batty MJ, Liddle EB, Roberts KL, et al. Effects of motivation and medication on electrophysiological markers of response inhibition in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. Biological Psychiatry. 2010;67(7):624-31.

50. Hahn T, Heinzel S, Dresler T, Plichta MM, Renner TJ, Markulin F, et al. Association between reward-related activation in the ventral striatum and trait reward sensitivity is

moderated by dopamine transporter genotype. Human Brain Mapping. 2011 Oct;32(10):1557-65.

51. Hale TS, Smalley SL, Hanada G, Macion J, McCracken JT, McGough JJ, et al. Atypical alpha asymmetry in adults with ADHD. Neuropsychologia. 2009;47(10):2082-8.

52. Han S, O'Connor AR, Eslick AN, Dobbins IG. The role of left ventrolateral prefrontal cortex during episodic decisions: semantic elaboration or resolution of episodic interference? Journal of Cognitive Neuroscience. 2012;24(1):223-34

53. Hechtmann L, Abikoff H, Klein RG, Weiss G, Respitz C, Kouri J, et al. Academic achievement and emotional status of children with ADHD treated with long-term methylphenidate and multimodas psychosoceal treatment. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. 2004;43:812-9.

54. Herrmann MJ, Schreppel T, Biehl SC, Jacob C, Heine M, Boreatti-Hümmer A, et al. Emotional deficits in adult ADHD patients: an ERP study. Social Cognitive and Affective Neuroscience. 2009;4(4):340-5.

55. Hoddes E, Zarcone V, Smythe H, Phillips R, Dement WC. Quantification of sleepiness: a new approach. Psychophysiology. 1973;10(4):431-6.

56. Hommer DW, Knutson B, Fong GW, Bennett S, Adams CM, Varnera JL. Amygdalar recruitment during anticipation of monetary rewards: an event-related fMRI study. Annals of the New York Academie of Science. 2003;985:476-8.

57. Hoogman M, Aarts E, Zwiers M, Slaats-Willemse D, Naber M, Onnink M, et al. Nitric oxide synthase genotype modulation of impulsivity and ventral striatal activity in adult ADHD patients and healthy comparison subjects. The American Journal of Psychiatry. 2011;168(10):1099-106.

58. Hoogman M, Onnink M, Cools R, Aarts E, Kan C, Arias Vasquez A, et al. The dopamine transporter haplotype and reward-related striatal responses in adult ADHD. Eurpean Neuropsychopharmacology. 2013 Jun;23(6):469-78.

59. Hövel Jad. http://www.heise.de/tp/artikel/23/23863/1.html [cited 2012 18.10.2012].

60. Kebir O, Tabbane K, Sengupta S, Joober R. Candidate genes and neuropsychological phenotypes in children with ADHD: review of association studies. Journal of Psychiatry and Neuroscience. 2009;34(2):88-101.

61. Kemner JE, Starr HL, Ciccone PE, Hooper-Wood CG, Crockett RS. Outcomes of OROS methylphenidate compared with atomoxetine in children with ADHD: a multicenter, randomized prospective study. Advances in Therapy. 2005;22(5):498-512.

62. Kim Y, Teylan MA, Baron M, Sands A, Nairn AC, Greengard P. Methylphenidate-induced dendritic spine formation and DeltaFosB expression in nucleus accumbens. Proceedings of the National Acadaemy of Science of the United States of America. 2009;106(8):2915-20.

63. Kirsch P, Schienle A, Stark R, Sammer G, Blecker C, Walter B, et al. Anticipation of reward in a nonaversive differential conditioning paradigm and the brain reward system: an event-related fMRI study. Neuroimage. 2003;20(2):1086-95.

64. Knutson B, Adams CM, Fong GW, Hommer D. Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. Journal of Neuroscience. 2001;21(16):RC159.

65. Knutson B, Fong GW, Adams CM, Varner JL, Hommer D. Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI. Neuroreport. 2001;12(17):3683-7.

66. Knutson B, Fong GW, Bennett SM, Adams CM, Hommer D. A region of mesial prefrontal cortex tracks monetarily rewarding outcomes: characterization with rapid event-related fMRI. Neuroimage. 2003;18(2):263-72.

67. Knutson B, Westdorp A, Kaiser E, Hommer D. FMRI visualization of brain activity during a monetary incentive delay task. Neuroimage. 2000;12(1):20-7.

68. Kohls G, Herpertz-Dahlmann B, Konrad K. Hyperresponsiveness to social rewards in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). Behavioral and Brain Functions. 2009;5:20.

69. Kratochivl CJ, Heiligenstein JH, Dittmann R, Spencer TJ, Biederman J, Wernicke J, et al. Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: a prospective,

randomized, open-label trial. Journal of the American Academie of Child & Adolescent Psychiatry. 2002;41:776-84.

70. Krebs RM, Boehler CN, Roberts KC, Song AW, Woldorff MG. The Involvement of the Dopaminergic Midbrain and Cortico-Striatal-Thalamic Circuits in the Integration of Reward Prospect and Attentional Task Demands. Cerebral Cortex. 2012;22(3):607-15.

71. Law LM, Smith DM. The anterior thalamus is critical for overcoming interference in a context-dependent odor discrimination task. Behavioral Neuroscience. 2012;126(5):710-9.

72. Lesch KP, Selch S, Renner TJ, Jacob C, Nguyen TT, Hahn T, et al. Genome-wide copy number variation analysis in attention-deficit/hyperactivity disorder: association with neuropeptide Y gene dosage in an extended pedigree. Molecular Psychiatry. 2011;16(5):491-503

73. Logothetis NK. What we can do and what we cannot do with fMRI. Nature. 2008;453(7197):869-78

74. Luman M, Tripp G, Scheres A. Identifying the neurobiology of altered reinforcement sensitivity in ADHD: a review and research agenda. Neuroscience and Biobehavioral Review. 2010;34(5):744-54.

75. Luman M, Van Meel CS, Oosterlaan J, Sergeant JA, Geurts HM. Does reward frequency or magnitude drive reinforcement-learning in attention-deficit/hyperactivity disorder? Psychiatry Research. 2009;168(3):222-9.

76. Luman M, van Noesel SJ, Papanikolau A, Van Oostenbruggen-Scheffer J, Veugelers D, Sergeant JA, et al. Inhibition, reinforcement sensitivity and temporal information processing in ADHD and ADHD+ODD: evidence of a separate entity? Journal of Abnormal Child Psychology. 2009;37(8):1123-35.

77. Lyness WH, Friedle NM, Moore KE. Destruction of dopaminergic nerve terminals in nucleus accumbens: effect on d-amphetamine self-administration. Pharmacology, Biochemistrie and Behavior. 1979;11(5):553-6.

78. Marx I, Hübner T, Herpertz SC, Berger C, Reuter E, Kircher T, et al. Cross-sectional evaluation of cognitive functioning in children, adolescents and young adults with ADHD. Journal of Neural Transmission. 2010;117(3):403-19.

79. Masunami T, Okazaki S, Maekawa H. Decision-making patterns and sensitivity to reward and punishment in children with attention-deficit hyperactivity disorder. International Journal of Psychophysiology. 2009;72(3):283-8.

80. McClure SM, Laibson DI, Loewenstein G, Cohen JD. Separate neural systems value immediate and delayed monetary rewards. Science. 2004;306(5695):503-7.

81. Milichap JG. Etiologic Classification of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Official Journal of The American Academy Of Pediatics. 2008;121:358-65.

82. Morgenson GJ, Jones DL, Ettenberg A, Yim CJ. From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. Progress in Neurobiology. 1980;14(2-3):69-97.

83. Nakamura KC, Sharott A, Magill PJ. Temporal Coupling with Cortex Distinguishes Spontaneous Neuronal Activities in Identified Basal Ganglia-Recipient and Cerebellar-Recipient Zones of the Motor Thalamus. Cerebral Cortex. 2012.

84. Newcorn JH, Kratochvil CJ, Allen AJ, Casat CD, Ruff DD, Moore RJ, et al. Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: acute comparison and differential response. American Journal of Psychiatry. 2008;165(6):721-30.

85. Newman JP, Wallace JF. Diverse pathways to deficient self-regulation - implications for disinhibitory psychopathology in children. Clinical Psychology Review. 1993;13:699-720.

86. Nigg JT, Casey BJ. An integrative theory of attention-deficit/ hyperactivity disorder based on the cognitive and affective neurosciences. Development and Psychopathology. 2005;17(3):785-806.

87. O'Drisxoll GA, Depatie L, Holahan AL, Savion-Lemieux T, Barr RG, Jolicoeur C, et al. Executive functions and methylphenidate response in subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder. Biological Psychiatry. 2005;57:1452-60.

88. Olds J., Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. Journal of Comperative and Physiological Psychology. 1954;47(6):419-527.

89. Orduña V, Valencia-Torres L, Bouzas A. DRL performance of spontaneously hypertensive rats: dissociation of timing and inhibition of responses. Behavioral Brain Research. 2009;201(1):158-65.

90. Palmiter RD. Dopamine signaling in the dorsal striatum is essential for motivated behaviors: lessons from dopamine-deficient mice. Annals of the New York Academy of Science. 2008;1129:35-46.

91. Paloyelis Y, Asherson P, Kuntsi J. Are ADHD symptoms associated with delay aversion or choice impulsivity? A general population study. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 2009;48(8):837-46.

92. Plichta MM, Vasic N, Wolf RC, Lesch KP, Brummer D, Jacob C, et al. Neural hyporesponsiveness and hyperresponsiveness during immediate and delayed reward processing in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. Biological Psychiatry. 2009;65(1):7-14.

93. Pliszka SR, McCracken JT, Maas JW. Catecholamines in attention-deficit hyperactivity disorder: current perspectives. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 1996;35(3):264-72.

94. Rappley MD. Clinical practice: attention-deficit/hyperactivity disorder. New England Journal of Medicine. 2003;352:165-73.

95. Remschmidt H, Schmidt MH, Poustka F. Multiaxiales Klassifikationsschema für psychische Störungen des Kindes- und Jugendalters nach ICD-10 der WHO. Mit einem synoptischen Vergleich von ICD-10 und DSM-IV. Bern: Huber; 2006. 423 p.

96. Renner TJ, Gerlach M, Romanos M, Herrmann M, Reif A, Fallgatter AJ, et al. [Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder]. Nervenarzt. 2008;79(7):771-81.

97. Retz-Junginger P, Retz W, Blocher D, Weijers HG, Trott GE, Wender PH, et al. [Wender Utah rating scale. The short-version for the assessment of the attention-deficit hyperactivity disorder in adults]. Nervenarzt. 2002;73(9):830-8.

98. Retz-Junginger P, Retz W, Schneider M, Schwitzgebel P, Steinbach E, Hengesch G, et al. [Gender differences in self-descriptions of child psychopathology in attention deficit hyperactivity disorder]. Nervenarzt. 2007;78(9):1046-51.

99. Roberts DCS, Corcoran ME, Fiebiger HC. On the role of ascending catecholaminergic systems in intravenous self-administration of cocaine. Pharmacology, Biochemistry and Behavior. 1977;6(6):615-20.

100. Roll SK. Intracranial self-stimulation and wakefulness: effect of manipulating ambient brain catecholamines. Science. 1970;168(937):1370-2.

101. Rösler M., Retz W. Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter. Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie. 2006;54(2):77-86.

102. Rösler M, Retz W, Retz-Junginger P, Thome J, Supprian T, Nissen T, et al. [Tools for the diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. Self-rating behaviour questionnaire and diagnostic checklist]. Nervenarzt. 2004;75(9):888-95.

103. Rubia K, Halari R, Cubillo A, Mohammad AM, Brammer M, Taylor E. Methylphenidate normalises activation and functional connectivity deficits in attention and motivation networks in medication-naïve children with ADHD during a rewarded continuous performance task. Neuropharmacology. 2009;57(7-8):640-52.

104. Rubia K, Halari R, Cubillo A, Smith AB, Mohammad AM, Brammer M, et al. Methylphenidate normalizes fronto-striatal underactivation during interference inhibition in medication-naïve boys with attention-deficit hyperactivity disorder. Neuropsychopharmacology. 2011;36(8):1575-86.

105. Rubia K, Overmeyer S, Taylor E, Brammer M, Williams SC, Simmons A, et al. Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: a study with functional MRI. American Journal of Psychiatry. 1999;156(6):891-6.

106. Rubia K, Smith AB, Halari R, Matsukura F, Mohammad M, Taylor E, et al. Disorder-specific dissociation of orbitofrontal dysfunction in boys with pure conduct disorder during reward and ventrolateral prefrontal dysfunction in boys with pure ADHD during sustained attention. American Journal of Psychiatry. 2009;166(1):83-94.

107. Sagvolden T, Johansen EB, Aase H, Russell VA. A dynamic developmental theory of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. Behavioral Brain Science. 2005;28(3):397-419; discussion -68.

108. Samanez-Larkin GR, Gibbs SE, Khanna K, Nielsen L, Carstensen LL, Knutson B. Anticipation of monetary gain but not loss in healthy older adults. Nature Neuroscience. 2007;10(6):787-91.

109. Scheres A, Milham MP, Knutson B, Castellanos FX. Ventral striatal hyporesponsiveness during reward anticipation in attention-deficit/hyperactivity disorder. Biological Psychiatry. 2007;61(5):720-4.

110. Scheres A, Tontsch C, Thoeny AL, Kaczkurkin A. Temporal reward discounting in attention-deficit/hyperactivity disorder: the contribution of symptom domains, reward magnitude, and session length. Biological Psychiatry. 2010;67(7):641-8.

111. Schmidt S., Petermann F. Entwicklungspsychopathologie der ADHS. Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie. 2008;56(4):265-74.

112. Schmitz B, Fydrich T, Limbacher K. Persönlichkeitsstörungen: Diagnostik und Psychotherapie. Weinheim: Psychologie Verlags Union; 1996.

113. Schneider F, Fink GR. Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007. 689 p.

114. Seeman P, Madras BK. Anti-hyperactivity medication: methylphenidate and amphetamine. Molecular Psychiatry. 1998;3(5):386-96.

115. Seidman LJ, Valera EM, Monuteaux MC, Boriel DL, Kelkar K. Dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex volumetric abnormalities in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder identified by magnetic resonance imaging. Biological Psychiatry. 2006;60:1071-80.

116. Shiels K, Hawk LW, Reynolds B, Mazzullo RJ, Rhodes JD, Pelham WE, et al. Effects of methylphenidate on discounting of delayed rewards in attention deficit/hyperactivity disorder. Experimental and Clinical Psychopharmacology. 2009;17(5):291-301.

117. Solanto MV. Dopamine dysfunction in AD/HD: integrating clinical and basic neuroscience research. Behavioral Brain Research. 2002;130(1-2):65-71.

118. Soliva JC, Carmona S, Fauquet J, Hoekzema E, Bulbena A, Hilferty J, et al. Neurobiological substrates of social cognition impairment in attention-deficit hyperactivity disorder: gathering insights from seven structural and functional magnetic resonance imaging studies. Annals of the New York Academy of Science. 2009;1167:212-20.

119. Sonuga-Barke EJ. Psychological heterogeneity in AD/HD--a dual pathway model of behaviour and cognition. Behavioral Brain Research. 2002;130(1-2):29-36.

120. Sonuga-Barke EJ. The dual pathway model of AD/HD: an elaboration of neuro-developmental characteristics. Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 2003;27(7):593-604.

121. Stark R, Bauer E, Merz CJ, Zimmermann M, Reuter M, Plichta MM, et al. ADHD related behaviors are associated with brain activation in the reward system. Neuropsychologia. 2011;49(3):426-34.

122. Starr HL, Kemner J. Multicenter, randomized, open-label study of OROS methylphenidate versus atomoxetine: treatment outcomes in African-American children with ADHD. Journal of the National Medical Association. 2005;97(10 Suppl):11S-6S.

123. Steiner AP, Redish AD. The road not taken: neural correlates of decision making in orbitofrontal cortex. Frontiers in Neuroscience. 2012;6:131.

124. Stopper CM, Green EB, Floresco SB. Selective Involvement by the Medial Orbitofrontal Cortex in Biasing Risky, But Not Impulsive, Choice. Cerebral Cortex. 2012 Oct 4. [Epub ahead of print]. doi: bhs297 [pii] 10.1093/cercor/bhs297. PubMed PMID: 23042736.

125. Stoy M, Schlagenhauf F, Schlochtermeier L, Wrase J, Knutson B, Lehmkuhl U, et al. Reward processing in male adults with childhood ADHD-a comparison between drug-naïve and methylphenidate-treated subjects. Psychopharmacology (Berl). 2011;215(3):467-81.

126. Ströhle A, Stoy M, Wrase J, Schwarzer S, Schlagenhauf F, Huss M, et al. Reward anticipation and outcomes in adult males with attention-deficit/hyperactivity disorder. Neuroimage. 2008;39(3):966-72.

127. Thut G, Schultz W, Roelcke U, Nienhusmeier M, Missimer J, Maguire RP, et al. Activation of the human brain by monetary reward. Neuroreport. 1997;8(5):1225-8.

128. Tootell RB, Mendola JD, Hadjikhani NK, Ledden PJ, Liu AK, Reppas JB, et al. Functional analysis of V3A and related areas in human visual cortex. Journal of Neuroscience. 1997;17(18):7060-78.

129. Trepel M. Neuroanatomie - Struktur und Funktion. München: Elsevier GmbH; 2004. 408 p.

130. Tripp G, Wickens JR. Research review: dopamine transfer deficit: a neurobiological theory of altered reinforcement mechanisms in ADHD. Journal of Child Psychology and Psychiatry. 2008;49(7):691-704.

131. Vaidya CJ, Austin G, Kirkorian G, Ridlehuber HW, Desmond JE, Glover GH, et al. Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance study. Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America. 1998;95(24):14494-9.

132. Voeller KK. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). Journal of Child Neurology. 2004;19(10):798-814.

133. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Telang F, Maynard L, Logan J, et al. Evidence that methylphenidate enhances the saliency of a mathematical task by increasing dopamine in the human brain. American Journal of Psychiatry. 2004;161(7):1173-80.

134. Volkow ND, Wang GJ, Kollins SH, Wigal TL, Newcorn JH, Telang F, et al. Evaluating dopamine reward pathway in ADHD: clinical implications. JAMA. 2009;302(10):1084-91.

135. Volkow ND, Wang G, Fowler JS, Logan J, Gerasimov M, Maynard L, et al. Therapeutic doses of oral methylphenidate significantly increase extracellular dopamine in the human brain. Journal of Neuroscience. 2001;21(2):RC121.

134. Wang Y, Zheng Y, Du Y, Song DH, Shin YJ, Cho SC, et al. Atomoxetine versus methylphenidate in paediatric outpatients with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, double-blind comparison trial. The Australien and New Zealand Journal of Psychiatry. 2007;41(3):222-30.

135. Ward MF, Wender PH, Reimherr FW. The Wender Utah Rating Scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. American Journal of Psychiatry. 1993;150(6):885-90.

136. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. Wie funktioniert MRI? - Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2006. 145 p.

137. Wender P. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Adults. New York: Oxford University Press; 1995.

138. 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. 2003;111(1):179-85.

139. Wise RA. Dopamine and reward: the anhedonia hypothesis 30 years on. Neurotoxicity Research. 2008;14(2-3):169-83.

140. Wittchen H-U, Zaudig M, Fydrich T. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Göttingen: Hogrefe; 1997.

141. Woggon B. Behandlung mit Psychopharmaka - aktuell und maßgeschneidert. 3 ed. Berrn: Huber; 2009.

142. Yamagata T, Nakayama Y, Tanji J, Hoshi E. Distinct information representation and processing for goal-directed behavior in the dorsolateral and ventrolateral prefrontal cortex and the dorsal premotor cortex. Journal of Neuroscience. 2012;32(37):12934-49.

143. Yockel RA, Wise RA. Increased lever pressing for amphetamine after pimozide in rats: implications for a dopamine theory of reward. Science. 1975;187(4176):547-9.

144. Yockel RA, Wise RA. Attenuation of intravenous amphetamine reinforcement by central dopamine blockade in rats. Psychopharmacology. 1976;48(3):311-8.

145. Zalla T, Koechlin E, Pietrini P, Basso G, Aquino P, Sirigu A, et al. Differential amygdala responses to winning and losing: a functional magnetic resonance imaging study in humans. European Journal of Neuroscience. 2001;12(6):1764-70.

146. Zang YF, Jin Z, Weng XC, Zhang L, Zeng YW, Yang L, et al. Functional MRI in attention-deficit hyperactivity disorder: evidence for hypofrontality. Brain and Development. 2005;27(8):544-50.

Anhang

Baseline Kontraste Gewinnantizipation

Tabelle 1: *BOLD-Aktivierungen in der Antizipationsphase Gewinn>Neutral ohne Kovariaten*

Anatomische Region	**H**	**BA**	**X**	**Y**	**Z**	**T**	**p (unkorr.)**
a) Kontrollprobanden							
Globus pallidus	R		14	0	-1	5,69	<0,001
Ncl. caudatus	R		4	3	3	5,12	<0,001
	L		-5	3	3	4,98	<0,001
Gyrus cinguli	L	32	-22	9	47	5,64	<0,001
b) medizierte Patienten							
Gyrus cinguli	R	24	8	-4	36	11,92	<0,001
Ncl. ruber	L		-5	-23	-7	10,36	<0,001
	L		-2	-20	-13	9,90	<0,001
c) unmedizierte Patienten							
Gyrus cinguli	L	24	-22	-11	34	14,11	<0,001
Amygdala	L		-29	-4	-17	5,16	<0,001
Gyrus frontalis medius	R	8	24	11	33	6,31	<0,001
Gyrus frontalis inferior	R		44	52	3	4,70	<0,001
Gyrus temporalis inferior	L	20	-54	-11	-31	4,62	<0,001
Nodulus cerebelli	R		8	-56	-28	5,04	<0,001

Tbl.1: Signifikanzniveau: p<0,001; Clustergröße 10 Voxel;

Abkürzungen: H: Hemisphäre; R: rechts; L: links; BA: Brodmann Areal; X,Y,Z: Talairach Koordinaten; T: Testprüfgröße

Tabelle 2: *BOLD-Aktivierungen in der Antizipationsphase Gewinn>Neutral mit den Kovariaten Alkohol und Nikotin*

Anatomische Region	**L/R**	**BA**	**X**	**Y**	**Z**	**T**	**p (unkorr.)**
a) Kontrollprobanden							
Globus pallidus	R		14	0	-1	6,13	<0,001
Gyrus frontalis superior	R	6	21	-3	64	7,21	<0,001
Gyrus frontalis medius	L	6	-22	5	45	8,50	<0,001
b) medizierte Patienten							
Gyrus cinguli	L	24	-9	-11	39	12,24	<0,001
Gyrus frontalis medius	L	11	-32	48	-11	6,28	<0,001
Gyrus frontalis inferior	R	47	21	35	-3	12,59	<0,001
Ncl. ruber	L		-5	-26	-10	12,22	<0,001
c) unmedizierte Patienten							
Gyrus frontalis medius	L	10	-38	52	3	26,10	<0,001
	R	8	28	15	42	17,93	<0,001
Gyrus temporalis superior	R	38	28	11	-31	12,76	<0,001

Tbl.2: Signifikanzniveau: p<0,001; Clustergröße 10 Voxel;

Abkürzungen: H: Hemisphäre; R: rechts; L: links; BA: Brodmann Areal; X,Y,Z: Talairach Koordinaten; T: Testprüfgröße

Baseline Kontraste Gewinn-Feedback

Tabelle 3: *BOLD-Aktivierungen in der Feedbackphase Gewinn>Neutral ohne Kovariaten*

Anatomische Region	**R/L**	**BA**	**X**	**Y**	**Z**	**T**	**p(unkorr.)**
a) Kontrollprobanden							
Gyrus cinguli	R	32	11	36	16	4,95	<0,001
	R	24	1	33	10	4,69	<0,001
Globus pallidus	R		24	-15	6	4,60	<0,001
Gyrus temporalis superior	L	22	-51	-37	10	4,70	<0,001
b) medizierte Patienten							
Gyrus parahippocampalis	L	34	-9	-4	-14	5,51	<0,001
Ncl. caudatus	R		8	19	-4	4,90	<0,001
Gyrus frontalis medius	R	10	37	45	12	6,83	<0,001
	L	6	-29	2	42	6,19	<0,001
	L	9	-38	28	28	5,79	<0,001
Gyrus parietalis inferior	R	40	53	-52	48	5,17	<0,001
	R	40	44	-33	38	4,97	<0,001
	L	40	-51	-42	47	5,43	<0,001
Gyrus temporalis medius	R	39	60	-66	27	5,49	<0,001
Cuneus	L	19	-15	-92	22	5,02	<0,001
	R	18	21	-92	17	4,60	<0,001
Gyrus lingualis	R	18	24	-77	0	4,61	<0,001

c) unmedizierte Patienten							
Globus pallidus	L		-22	-10	-3	6,20	<0,001
Putamen	R		14	6	-9	5,55	<0,001
Gyrus frontalis superior	R	8	37	15	51	5,23	<0,001
Gyrus frontalis medius	L	6	-15	5	48	4,89	<0,001
Gyrus occipitalis medius	L	19	-32	-89	7	6,13	<0,001

Tbl.3: Signifikanzniveau: p<0,001; Clustergröße 10 Voxel;

Abkürzungen: H: Hemisphäre; R: rechts; L: links; BA: Brodmann Areal; X,Y,Z: Talairach Koordinaten; T: Testprüfgröße

Tabelle 4: *BOLD-Aktivierungen in der Feedbackphase Gewinn>Neutral mit den Kovariaten Alkohol und Nikotin*

Anatomische Region	**L/R**	**BA**	**X**	**Y**	**Z**	**T**	**p (unkorr.)**
a) Kontrollprobanden							
Gyrus cinguli	L	31	-22	-37	23	6,18	<0,001
Anteriores Cingulum	R	24	1	33	10	10,09	<0,001
	R	32	11	36	16	8,26	<0,001
Ncl. caudatus	L		-15	13	2	8,73	<0,001
Putamen	R		21	7	-1	6,46	<0,001
Gyrus parietalis superior	R	7	31	-55	48	13,99	<0,001
Gyrus parietalis inferior	L	40	-54	-30	40	5,81	<0,001
b) medizierte Patienten							
Anteriores Cingulum	L	32	-9	22	-7	8,72	<0,001

Globus pallidus	L		-12	6	-6	13,13	<0,001
	R		18	-6	3	7,52	<0,001
Ncl. caudatus	R		37	-29	-7	8,33	<0,001
Gyrus frontalis superior	R	8	41	22	50	5,54	<0,001
Gyrus frontalis medius	L	46	-48	30	25	9,19	<0,001
	L	6	-29	3	43	8,60	<0,001
	L	6	-32	9	45	8,53	<0,001
	R	20	37	45	12	5,98	<0,001
Gyrus frontalis inferior	L	47	-15	25	-16	7,59	<0,001
Gyrus temporalis inferior	L	37	-54	-58	-9	12,17	<0,001
	R	21	60	-13	-14	6,14	<0,001
Gyrus fusiformis	R	37	34	-45	12	6,00	<0,001
Gyrus parietalis inferior	R	40	47	-39	50	10,88	<0,001
	L	40	-42	-55	39	7,97	<0,001
Gyrus postcentralis	R	40	53	-32	53	11,93	<0,001
Gyrus angularis	L	39	-32	-56	36	11,14	<0,001
Gyrus occipitalis medius	L	18	-22	-92	19	7,47	<0,001
	L	18	-25	-93	10	6,58	<0,001
	L	18	-32	-86	1	6,01	<0,001
Precuneus	R	39	37	-66	30	10,44	<0,001
	L	39	-35	-65	36	6,76	<0,001
Culmen cerebelli	R		18	-39	-21	6,42	<0,001

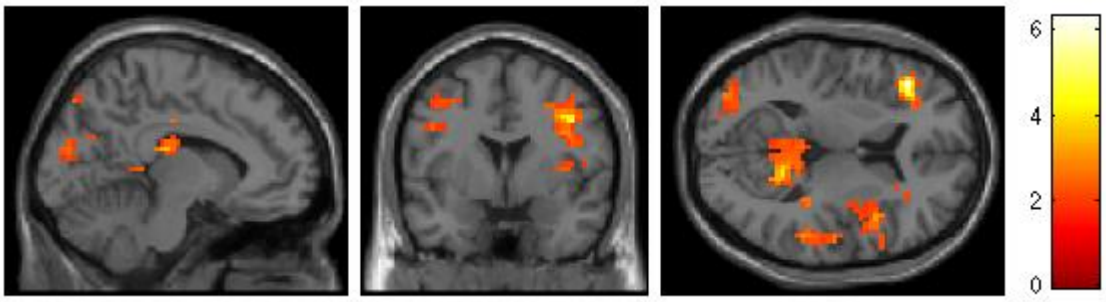
c) unmedizierte Patienten							
Posteriores Cingulum	R	23	1	-63	15	7,21	<0,001
Putamen	L		-22	9	-6	6,06	<0,001
	L		-25	-6	-3	5,86	<0,001
	R		18	12	-9	7,16	<0,001
	R		28	0	-3	6,36	<0,001
Gyrus frontalis medius	R	46	-45	33	16	6,23	<0,001
	R	10	1	51	-11	5,61	<0,001
Gyrus subcallosus	L	34	-12	2	-9	11,70	<0,001
	R	34	11	6	-12	5,93	<0,001
Gyrus temporalis medius	L	39	-45	-75	25	8,18	<0,001
	R	39	37	-60	30	5,50	<0,001
Gyrus occipitalis medius	L	19	-32	-89	10	8,05	<0,001

Tbl.4: Signifikanzniveau: p<0,001; Clustergröße 10 Voxel;

Abkürzungen: H: Hemisphäre; R: rechts; L: links; BA: Brodmann Areal; X,Y,Z: Talairach Koordinaten; T: Testprüfgröße

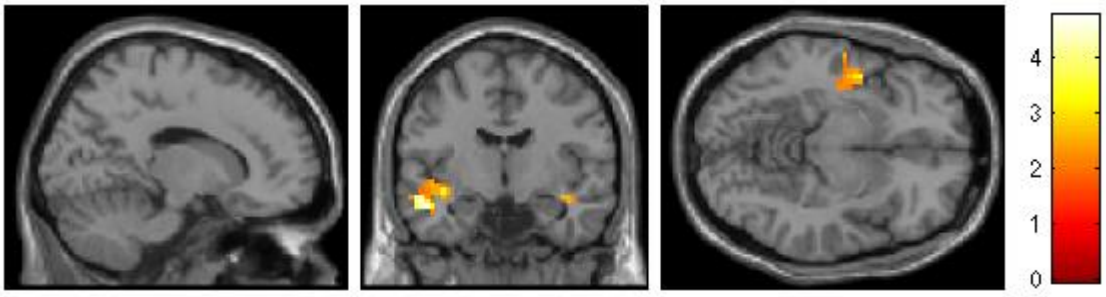
Gruppenvergleich Gewinnantizipation

Abbildung 1: *Unterschiede in der BOLD-Aktivierung in der Antizipationsphase Gewinn>Neutral zwischen Kontrollprobanden und medizierten Patienten (medizierte Patienten>Kontrollprobanden) ohne Kovariaten*



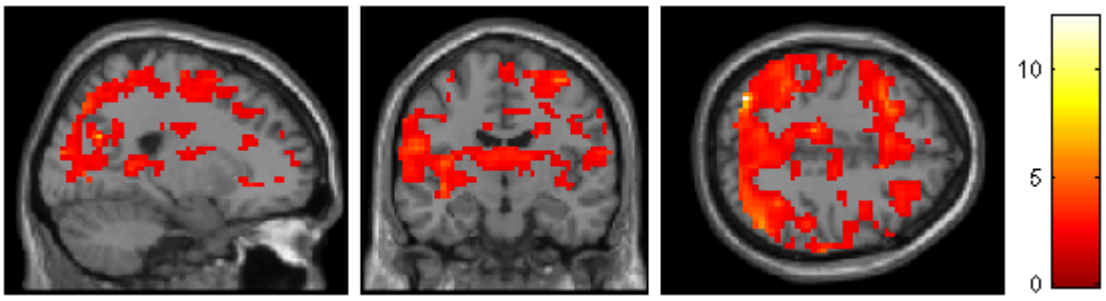
Signifikanzniveau: p<0,005; Clustergröße 10 Voxel

Abbildung 2: *Unterschiede in der BOLD-Aktivierung in der Antizipationsphase Gewinn>Neutral zwischen Kontrollprobanden und medizierten Patienten (Kontrollprobanden>medizierte Patienten) ohne Kovariaten*



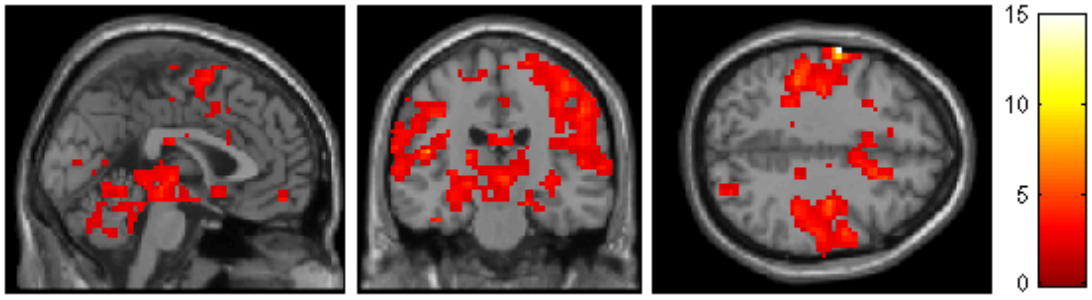
Signifikanzniveau: p<0,005; Clustergröße 10 Voxel

Abbildung 3: *Unterschiede in der BOLD-Aktivierung in der Antizipationsphase Gewinn>Neutral zwischen Kontrollprobanden und unmedizierten Patienten (unmedizierte Patienten>Kontrollprobanden) ohne Kovariaten*



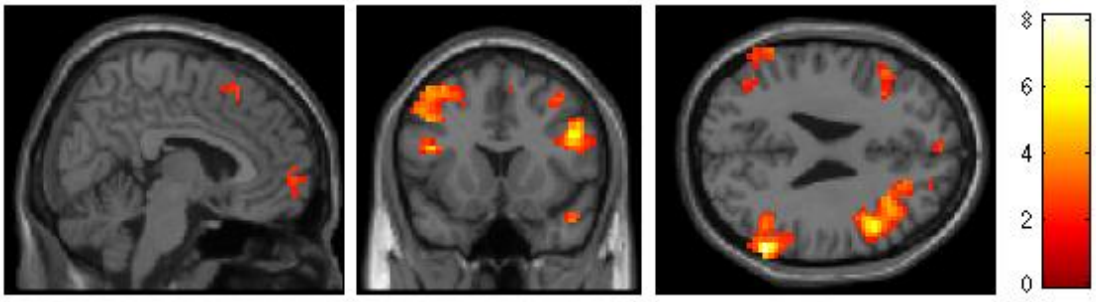
Signifikanzniveau: p<0,005; Clustergröße 10 Voxel

***Abbildung 4**: Unterschiede in der BOLD-Aktivierung in der Antizipationsphase Gewinn>Neutral zwischen unmedizierten und medizierten Patienten (unmedizierte Patienten>medizierte Patienten) ohne Kovariaten*



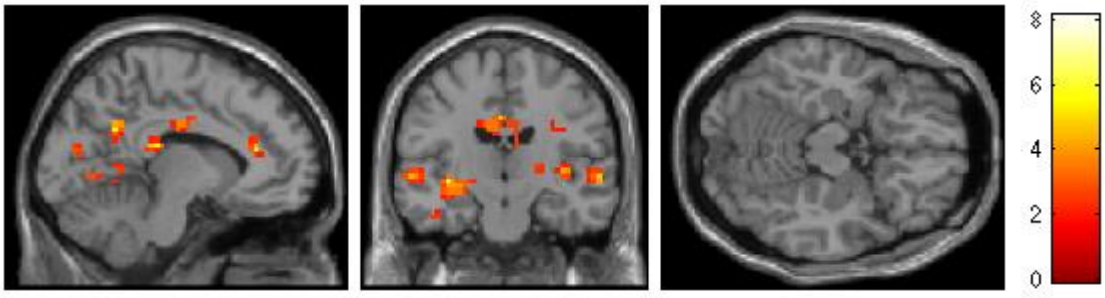
Signifikanzniveau: p<0,005; Clustergröße 10 Voxel

***Abbildung 5:** Unterschiede in der BOLD-Aktivierung in der Antizipationsphase Gewinn>Neutral zwischen medizierten und unmedizierten Patienten (medizierte Patienten>unmedizierte Patienten) ohne Kovariaten*



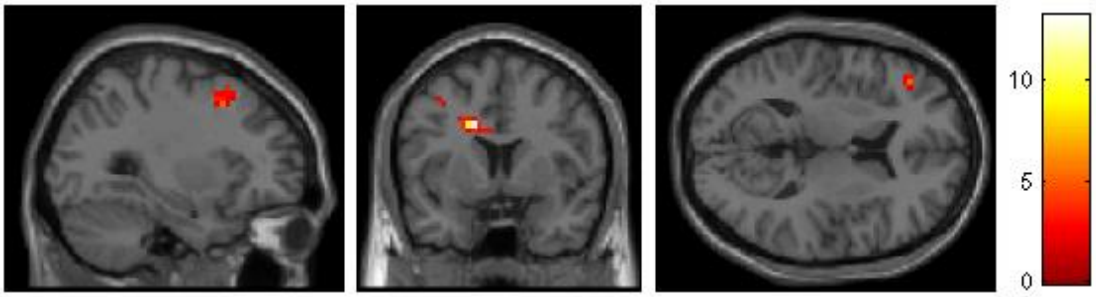
Signifikanzniveau: p<0,005; Clustergröße 10 Voxel

***Abbildung 6:** Unterschiede in der BOLD-Aktivierung in der Antizipationsphase Gewinn>Neutral zwischen Kontrollprobanden und medizierten Patienten (Kontrollprobanden>medizierte Patienten) unter Berücksichtigung der Kovariaten Alkohol und Nikotin*



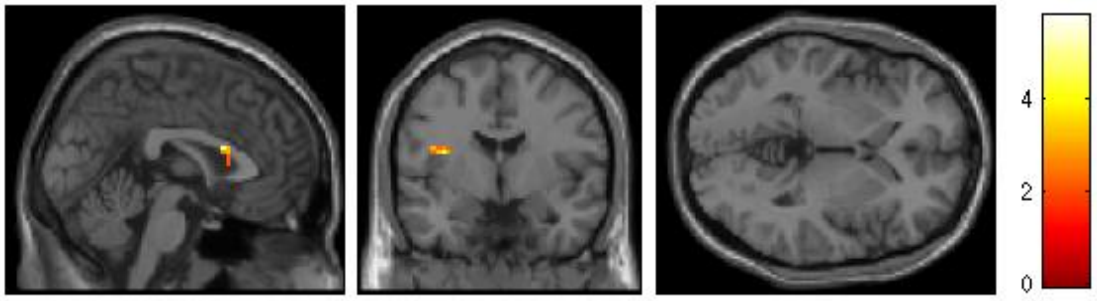
Signifikanzniveau p<0,005, Clustergröße 10 Voxel

Abbildung 7: *Unterschiede in der BOLD-Aktivierung in der Antizipationsphase Gewinn>Neutral zwischen Kontrollprobanden und medizierten Patienten (medizierte Patienten>Kontrollprobanden) unter Berücksichtigung der Kovariaten Alkohol und Nikotin*



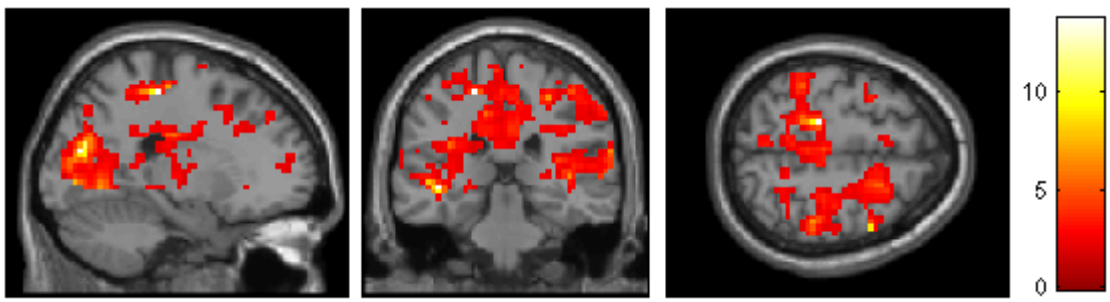
Signifikanzniveau: p<0,005; Clustergröße 10 Voxel

Abbildung 8: *Unterschiede in der BOLD-Aktivierung in der Antizipationsphase Gewinn>Neutral zwischen Kontrollprobanden und unmedizierten Patienten (Kontrollprobanden>unmedizierte Patienten) unter Berücksichtigung der Kovariaten Alkohol und Nikotin*



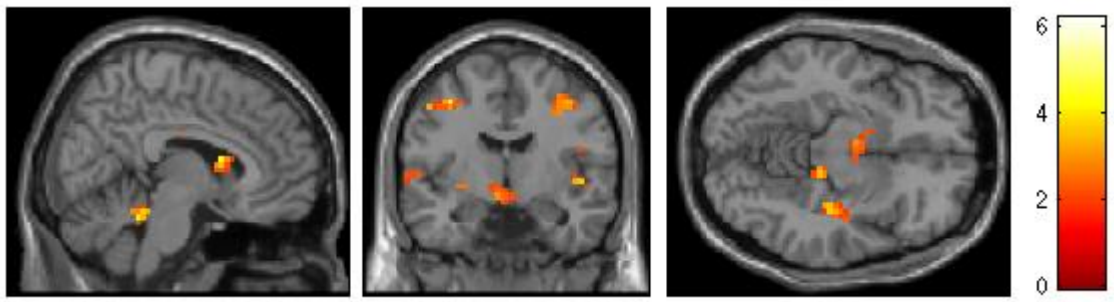
Signifikanzniveau: p<0,005; Clustergröße 10 Voxel

Abbildung 9: *Unterschiede in der BOLD-Aktivierung in der Antizipationsphase Gewinn>Neutral zwischen Kontrollprobanden und unmedizierten Patienten (unmedizierte Patienten> Kontrollprobanden)unter Berücksichtigung der Kovariaten Alkohol und Niktin*



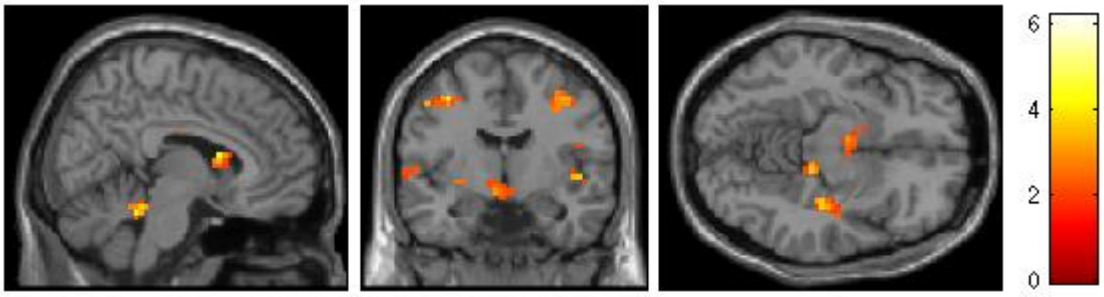
Signifikanzniveau: p<0,005; Clustergröße 10 Voxel

Abbildung 10: *Unterschiede in der BOLD-Aktivierung in der Antizipationsphase Gewinn>Neutral zwischen medizierten und unmedizierten Patienten (medizierte Patienten>unmedizierte Patienten) unter Berücksichtigung der Kovariaten Alkohol und Nikotin*



Signifikanzniveau: p<0,005; Clustergröße 10 Voxel

Abbildung 11: *Unterschiede in der BOLD-Aktivierung in der Antizipationsphase Gewinn>Neutral zwischen medizierten und unmedizierten Patienten (unmedizierte Patienten>medizierte Patienten) unter Berücksichtigung der Kovariaten Alkohol und Nikotin*



Signifikanzniveau: p<0,005; Clustergröße 10 Voxel

Tabelle 5: *Unterschiede in der BOLD-Aktivierung in der Antizipationsphase Gewinn>Neutral zwischen Kontrollprobanden und medizierten Patienten (medizierte Patienten>Kontrollprobanden)*

Anatomische Region	**R/L**	**BA**	**X**	**Y**	**Z**	**T**	**p(unkorr.)**
Globus pallidus	L		-22	-10	-3	6,15	<0,001
Gyrus frontalis inferior	L	46	-42	29	7	6,32	<0,001
	R	6	44	2	33	4,84	<0,001

Signifikanzniveau: p<0,001; Clustergröße 10 Voxel; Abkürzungen: H: Hemisphäre; R: rechts; L: links; BA: Brodmann Areal; X,Y,Z: Talairach Koordinaten; T: Testprüfgröße

Tabelle 6: *Unterschiede in der BOLD-Aktivierung in der Antizipationsphase Gewinn>Neutral zwischen Kontrollprobanden und medizierten Patienten (Kontrollprobanden>medizierte Patienten)*

Anatomische Region	**R/L**	**BA**	**X**	**Y**	**Z**	**T**	**p(unkorr.)**
Gyrus temporalis medius	L	21	-51	-7	-14	4,78	<0,001

Signifikanzniveau: p<0,001; Clustergröße 10 Voxel; Abkürzungen: H: Hemisphäre; R: rechts; L: links; BA: Brodmann Areal; X,Y,Z: Talairach Koordinaten; T: Testprüfgröße

Tabelle 7: *Unterschiede in der BOLD-Aktivierung in der Antizipationsphase Gewinn>Neutral zwischen Kontrollprobanden und unmedizierten Patienten (unmedizierte Patienten>Kontrollprobanden)*

Anatomische Region	**R/L**	**BA**	**X**	**Y**	**Z**	**T**	**p(unkorr.)**
Claustrum	L		-35	-19	9	9,38	<0,001
Gyrus parietalis inferior	L	40	-45	-35	50	10,68	<0,001
Precuneus	L	19	-32	-68	42	12,46	<0,001

Signifikanzniveau: p<0,001; Clustergröße 10 Voxel; Abkürzungen: H: Hemisphäre; R: rechts; L: links; BA: Brodmann Areal; X,Y,Z: Talairach Koordinaten; T: Testprüfgröße

Tabelle 8*: Unterschiede in der BOLD-Aktivierung in der Antizipationsphase Gewinn>Neutral zwischen unmedizierten und medizierten Patienten (unmedizierte Patienten>medizierte Patienten)*

Anatomische Region	**R/L**	**BA**	**X**	**Y**	**Z**	**T**	**p(unkorr.)**
Gyrus frontalis superior	R	6	28	0	66	9,64	<0,001
Gyrus precentralis	L	6	-60	-4	36	14,99	<0,001
Gyrus temporalis superior	R	42	66	-12	6	9,89	<0,001
	L	41	-51	-34	14	4,58	<0,001
Gyrus temporalis medius	L	22	-51	-45	-1	6,40	<0,001
Gyrus occipitalis superior	L	19	-29	-75	25	5,60	<0,001
Gyrus occipitalis medius	L	18	-22	-88	19	5,17	<0,001

Cuneus	L	18	-19	-76	21	6,16	<0,001

Signifikanzniveau: p<0,001; Clustergröße 10 Voxel; Abkürzungen: H: Hemisphäre; R: rechts; L: links; BA: Brodmann Areal; X,Y,Z: Talairach Koordinaten; T: Testprüfgröße

Tabelle 9: *Unterschiede in der BOLD-Aktivierung in der Antizipationsphase Gewinn>Neutral zwischen medizierten und unmedizierten Patienten (medizierte Patienten>unmedizierte Patienten)*

Anatomische Region	**R/L**	**BA**	**X**	**Y**	**Z**	**T**	**p(unkorr.)**
Gyrus cinguli	L	24	-19	2	42	6,09	<0,001
	R	31	1	-33	38	5,21	<0,001
Gyrus frontalis superior	L	8	-32	19	51	5,65	<0,001
	R	8	18	32	53	5,17	<0,001
	L	9	-22	34	34	5,29	<0,001
Gyrus frontalis medius	L	9	-38	31	37	5,44	<0,001
Gyrus frontalis inferior	R	9	44	8	21	6,25	<0,001
	R	9	47	14	23	5,98	<0,001
Gyrus precentralis	R	9	31	5	36	5,25	<0,001
Gyrus supramarginalis	R	40	63	-53	27	8,16	<0,001
	L	40	-60	56	36	4,72	<0,001
Gyrus temporalis medius	R	21	53	-26	-10	5,39	<0,001

Signifikanzniveau: p<0,001; Clustergröße 10 Voxel; Abkürzungen: H: Hemisphäre; R: rechts; L: links; BA: Brodmann Areal; X,Y,Z: Talairach Koordinaten; T: Testprüfgröße

Tabelle 10: *Unterschiede in der BOLD-Aktivierung in der Antizipationsphase Gewinn>Neutral zwischen Kontrollprobanden und medizierten Patienten (Kontrollprobanden>medizierte Patienten) unter Berücksichtigung der Kovariaten Alkohol und Nikotin*

Anatomische Region	**L/R**	**BA**	**X**	**Y**	**Z**	**T**	**p (unkorr.)**
Gyrus cinguli	L	31	-9	-53	29	5,49	<0,001
Anteriores Cingulum	L	24	-5	33	16	6,19	<0,001

	R	24	1	33	10	5,76	<0,001
Insula	L	22	-42	-29	-4	6,97	<0,001
Thalamus	L		-9	-28	19	5,51	<0,001
Gyrus temporalis superior	L	22	-54	-13	-3	5,61	<0,001
Precuneus	L	31	-2	-50	32	6,69	<0,001
Claustrum	L		-35	-20	-2	8,12	<0,001

Signifikanzniveau: p<0,001; Clustergröße 10 Voxel; Abkürzungen: H: Hemisphäre; R: rechts; L: links; BA: Brodmann Areal; X,Y,Z: Talairach Koordinaten; T: Testprüfgröße

Tabelle 11: *Unterschiede in der BOLD-Aktivierung in der Antizipationsphase Gewinn>Neutral zwischen Kontrollprobanden und medizierten Patienten (medizierte Patienten>Kontrollprobanden) unter Berücksichtigung der Kovariaten Alkohol und Nikotin*

Anatomische Region	**L/R**	**BA**	**X**	**Y**	**Z**	**T**	**p (unkorr.)**
Gyrus cinguli	L	24	-15	8	29	13,17	<0,001
Gyrus frontalis superior	R	8	18	25	44	5,42	<0,001
Gyrus frontalis inferior	R	9	60	14	23	6,21	<0,001

Signifikanzniveau: p<0,001; Clustergröße 10 Voxel; Abkürzungen: H: Hemisphäre; R: rechts; L: links; BA: Brodmann Areal; X,Y,Z: Talairach Koordinaten; T: Testprüfgröße

Tabelle 12: *Unterschiede in der BOLD-Aktivierung in der Antizipationsphase Gewinn>Neutral zwischen Kontrollprobanden und unmedizierten Patienten (Kontrollprobanden>unmedizierte Patienten) unter Berücksichtigung der Kovariaten Alkohol und Nikotin*

Anatomische Region	**L/R**	**BA**	**X**	**Y**	**Z**	**T**	**p (unkorr.)**
Anteriores Cingulum	L	33	-2	17	19	5,76	<0,001

Signifikanzniveau: p<0,001; Clustergröße 10 Voxel; Abkürzungen: H: Hemisphäre; R: rechts; L: links; BA: Brodmann Areal; X,Y,Z: Talairach Koordinaten; T: Testprüfgröße

Tabelle 13: *Unterschiede in der BOLD-Aktivierung in der Antizipationsphase Gewinn>Neutral zwischen Kontrollprobanden und unmedizierten Patienten (unmedizierte Patienten> Kontrollprobanden) unter Berücksichtigung der Kovariaten Alkohol und Nikotin*

Anatomische Region	**L/R**	**BA**	**X**	**Y**	**Z**	**T**	**p (unkorr.)**
Insula	L	22	-42	-29	-2	13,62	<0,001
Gyrus frontalis superior	L	47	-48	35	-8	5,59	<0,001
Gyrus precentralis	L	4	-19	-26	53	13,80	<0,001
Cuneus	L	18	-19	-76	21	13,65	<0,001

Signifikanzniveau: p<0,001; Clustergröße 10 Voxel; Abkürzungen: H: Hemisphäre; R: rechts; L: links; BA: Brodmann Areal; X,Y,Z: Talairach Koordinaten; T: Testprüfgröße

Tabelle 14: *Unterschiede in der BOLD-Aktivierung in der Antizipationsphase Gewinn>Neutral zwischen medizierten und unmedizierten Patienten (medizierte Patienten>unmedizierte Patienten) unter Berücksichtigung der Kovariaten Alkohol und Nikotin*

Anatomische Region	**L/R**	**BA**	**X**	**Y**	**Z**	**T**	**p (unkorr.)**
Gyrus parahippocampalis	R	28	24	-17	-22	5,69	<0,001
Putamen	L		-29	-16	0	5,36	<0,001
Ncl. caudatus	R		4	10	11	4,89	<0,001
Insula	R	45	28	27	7	5,34	<0,001
	L	13	-32	1	21	4,54	<0,001
Gyrus frontalis medius	R	6	37	2	45	5,19	<0,001
	L	6	-35	-8	43	4,51	<0,001
Gyrus frontalis inferior	R	9	44	1	21	4,84	<0,001
Gyrus temporalis superior	L	22	-48	-13	0	4,58	<0,001
Gyrus angularis	L	39	-35	-72	30	4,46	<0,001
Precuneus	L	19	-25	-75	33	5,19	<0,001
Culmen cerebelli	R		4	-43	-18	6,22	<0,001

Signifikanzniveau: p<0,001; Clustergröße 10 Voxel; Abkürzungen: H: Hemisphäre; R: rechts; L: links; BA: Brodmann Areal; X,Y,Z: Talairach Koordinaten; T: Testprüfgröße

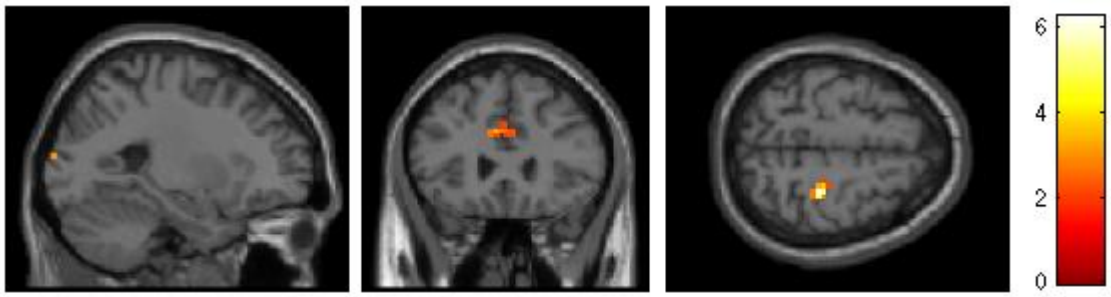
Tabelle 15: *Unterschiede in der BOLD-Aktivierung in der Antizipationsphase Gewinn>Neutral zwischen medizierten und unmedizierten Patienten (unmedizierte Patienten>medizierte Patienten) unter Berücksichtigung der Kovariaten Alkohol und Nikotin*

Anatomische Region	**L/R**	**BA**	**X**	**Y**	**Z**	**T**	**p (unkorr.)**
Gyrus frontalis superior	R	10	21	50	22	9,44	<0,001
	R	10	18	55	18	5,25	<0,001
Gyrus frontalis medius	L	11	-2	51	-11	4,81	<0,001
Gyrus frontalis inferior	R	47	47	22	-10	6,79	<0,001
	R	47	47	29	-5	5,42	<0,001
	R	47	56	19	-2	5,23	<0,001
	R	47	31	22	-18	5,59	<0,001
	L	47	-35	22	-18	6,13	<0,001
	L	47	-48	26	-10	4,88	<0,001
	L	47	-29	31	-13	4,78	<0,001
Gyrus supramarginalis	R	40	50	-50	32	4,52	<0,001

Signifikanzniveau: p<0,001; Clustergröße 10 Voxel; Abkürzungen: H: Hemisphäre; R: rechts; L: links; BA: Brodmann Areal; X,Y,Z: Talairach Koordinaten; T: Testprüfgröße

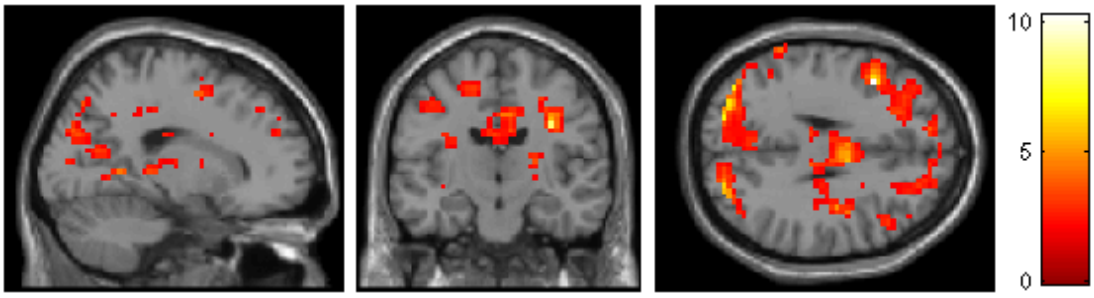
Gruppenvergleich Gewinn-Feedback

Abbildung 12: *Unterschiede in der BOLD-Aktivierung in der Feedbackphase Gewinn>Neutral zwischen Kontrollprobanden und medizierten Patienten (Kontrollprobanden>medizierte Patienten) ohne Kovariaten*



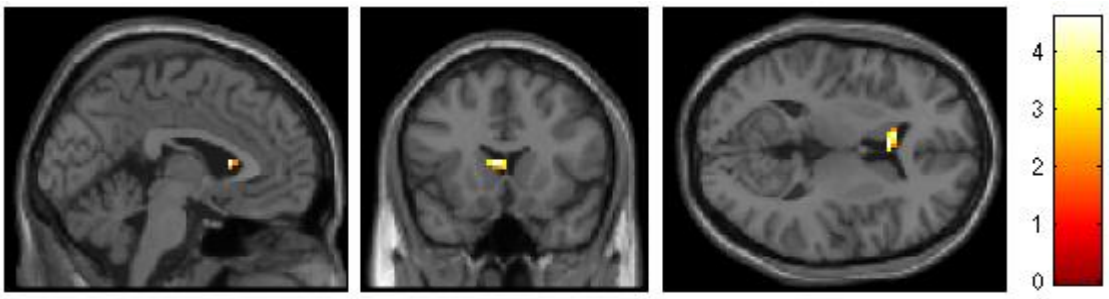
Signifikanzniveau: p<0,005; Clustergröße 10 Voxel

Abbildung 13: *Unterschiede in der BOLD-Aktivierung in der Feedbackphase Gewinn>Neutral zwischen Kontrollprobanden und unmedizierten Patienten (Kontrollprobanden>unmedizierte Patienten) ohne Kovariaten*



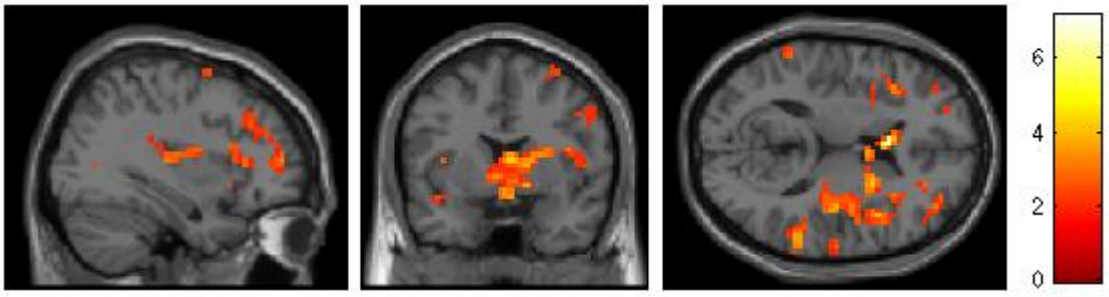
Signifikanzniveau: p<0,005; Clustergröße 10 Voxel

Abbildung 14: *Unterschiede in der BOLD-Aktivierung in der Feedbackphase Gewinn>Neutral zwischen Kontrollprobanden und unmedizierten Patienten (unmedizierte Patienten>Kontrollprobanden) ohne Kovariaten*



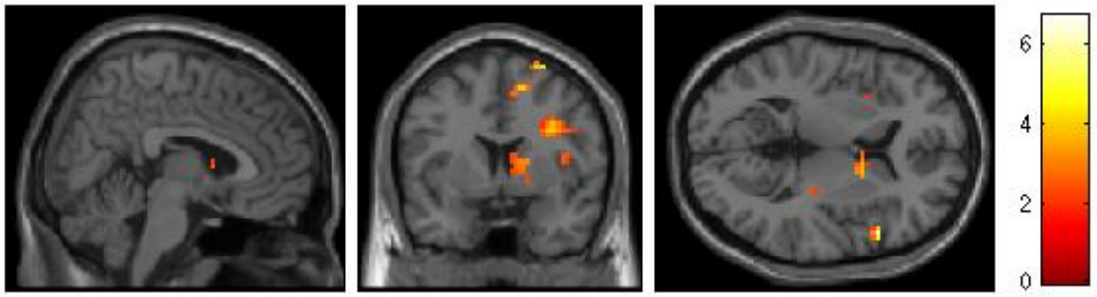
Signifikanzniveau: p<0,005; Clustergröße 10 Voxel

Abbildung 15: *Unterschiede in der BOLD-Aktivierung in der Feedbackphase Gewinn>Neutral zwischen unmedizierten und medizierten Patienten (medizierte Patienten>unmedizierte Patienten) ohne Kovariaten*



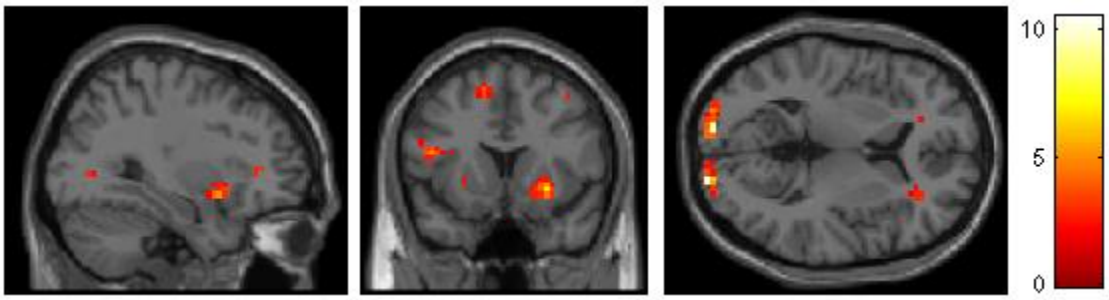
Signifikanzniveau: p<0,005; Clustergröße 10 Voxel

Abbildung 17: *Unterschiede in der BOLD-Aktivierung in Feedbackphase Gewinn>Neutral zwischen Kontrollprobanden und medizierten Patienten (Kontrollprobanden>medizierte Patienten) unter Berücksichtigung der Kovariaten Alkohol und Nikotin*



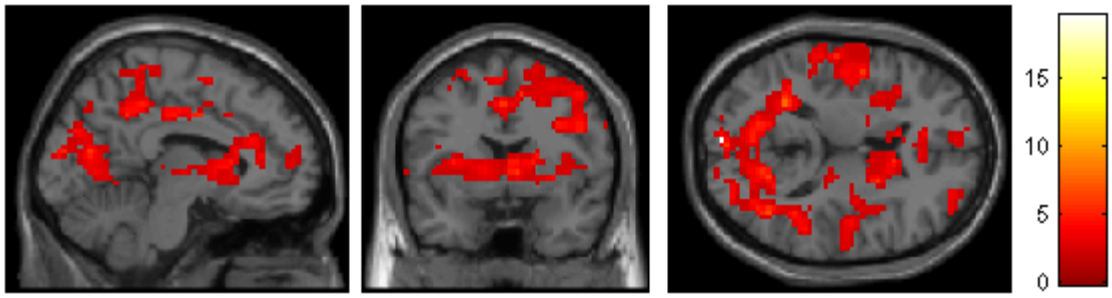
Signifikanzniveau: p<0,005; Clustergröße 10 Voxel

Abbildung 17: *Unterschiede in der BOLD-Aktivierung in Feedbackphase Gewinn>Neutral zwischen Kontrollprobanden und medizierten Patienten (medizierte Patienten>Kontrollprobanden) unter Berücksichtigung der Kovariaten Alkohol und Nikotin*



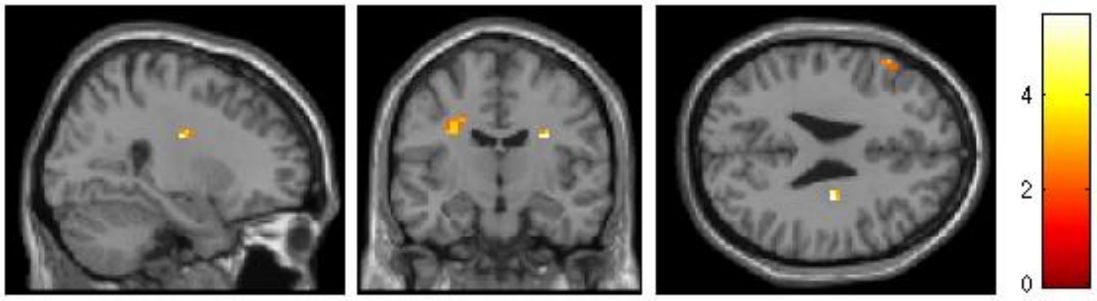
Signifikanzniveau: p<0,005; Clustergröße 10 Voxel

Abbildung 18: *Unterschiede in der BOLD-Aktivierung in Feedbackphase Gewinn>Neutral zwischen Kontrollprobanden und unmedizierten Patienten (Kontrollprobanden >unmedizierte Patienten) unter Berücksichtigung der Kovariaten Alkohol und Nikotin*



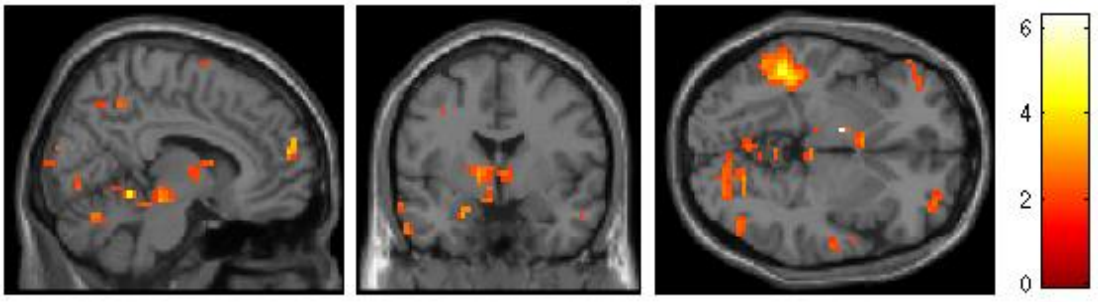
Signifikanzniveau: p<0,05; Clustergröße 10 Voxel

Abbildung 19: *Unterschiede in der BOLD-Aktivierung in Feedbackphase Gewinn>Neutral zwischen Kontrollprobanden und unmedizierten Patienten (unmedizierte Patienten> Kontrollprobanden) unter Berücksichtigung der Kovariaten Alkohol und Nikotin*



Signifikanzniveau: p<0,005; Clustergröße 10 Voxel

Abbildung 20: *Unterschiede in der BOLD-Aktivierung in Feedbackphase Gewinn>Neutral zwischen medizierte Patienten und unmedizierten Patienten (medizierte Patienten >unmedizierte Patienten) unter Berücksichtigung der Kovariaten Alkohol und Nikotin*



Signifikanzniveau: p<0,005; Clustergröße 10 Voxel

Tabelle 16: *Unterschiede in der BOLD-Aktivierung in der Feedbackphase Gewinn>Neutral zwischen Kontrollprobanden und medizierten Patienten (Kontrollprobanden>medizierte Patienten*)

Anatomische Region	**R/L**	**BA**	**X**	**Y**	**Z**	**T**	**p(unkorr.)**
Gyrus precentralis	R	4	28	-26	56	6,24	<0,001
Gyrus postcentralis	R	3	31	-30	49	4,57	<0,001
Gyrus occipitalis medius	L	18	-15	-93	13	6,07	<0,001

Signifikanzniveau: p<0,001; Clustergröße 10 Voxel; Abkürzungen: H: Hemisphäre; R: rechts; L: links; BA: Brodmann Areal; X,Y,Z: Talairach Koordinaten; T: Testprüfgröße

Tabelle 17: *Unterschiede in der BOLD-Aktivierung in der Feedbackphase Gewinn>Neutral zwischen Kontrollprobanden und unmedizierten Patienten (Kontrollprobanden>unmedizierte Patienten)*

Anatomische Region	**R/L**	**BA**	**X**	**Y**	**Z**	**T**	**p(unkorr.)**
Gyrus frontalis medius	L	9	-42	14	26	10,23	<0,001
Gyrus precentralis	R	6	34	-11	30	8,33	<0,001
Precuneus	L	19	-29	-72	33	8,38	<0,001

Signifikanzniveau: p<0,001; Clustergröße 10 Voxel; Abkürzungen: H: Hemisphäre; R: rechts; L: links; BA: Brodmann Areal; X,Y,Z: Talairach Koordinaten; T: Testprüfgröße

Tabelle 18: *Unterschiede in der BOLD-Aktivierung in der Feedbackphase Gewinn>Neutral zwischen Kontrollprobanden und unmedizierten Patienten (unmedizierte Patienten>Kontrollprobanden)*

Anatomische Region	**R/L**	**BA**	**X**	**Y**	**Z**	**T**	**p(unkorr.)**
Ncl. caudatus	L		-2	17	9	4,58	<0,001

Signifikanzniveau: p<0,001; Clustergröße 10 Voxel; Abkürzungen: H: Hemisphäre; R: rechts; L: links; BA: Brodmann Areal; X,Y,Z: Talairach Koordinaten; T: Testprüfgröße

Tabelle 19: *Unterschiede in der BOLD-Aktivierung in der Feedbackphase Gewinn>Neutral zwischen unmedizierten und medizierten Patienten (medizierte Patienten>unmedizierte Patienten)*

Anatomische Region	**R/L**	**BA**	**X**	**Y**	**Z**	**T**	**p(unkorr.)**
Gyrus cinguli	R	32	11	19	41	6,66	<0,001
Ncl. caudatus	L		-2	17	11	7,17	<0,001
	R		4	7	8	4,99	<0,001
Ncl. lentiformis	L		-12	-6	-3	5,79	<0,001
Insula	R	13	31	20	7	4,63	<0,001
Gyrus frontalis superior	R	6	18	16	59	5,08	<0,001
	R	6	14	19	51	4,97	<0,001
	L	10	-25	46	19	5,07	<0,001
Gyrus frontalis inferior	R	9	56	11	33	4,62	<0,001
Gyrus temporalis superior	R	22	66	-41	8	6,42	<0,001
	R	22	60	-37	17	5,14	<0,001
Gyrus temporalis subgyral	R	21	41	-10	-8	4,84	<0,001
Gyrus parietalis inferior	R	40	65	-33	35	5,59	<0,001

Signifikanzniveau: p<0,001; Clustergröße 10 Voxel; Abkürzungen: H: Hemisphäre; R: rechts; L: links; BA: Brodmann Areal; X,Y,Z: Talairach Koordinaten; T: Testprüfgröße

Tabelle 20: *Unterschiede in der BOLD-Aktivierung in Feedbackphase Gewinn>Neutral zwischen Kontrollprobanden und medizierten Patienten (Kontrollprobanden>medizierte Patienten) unter Berücksichtigung der Kovariaten Alkohol und Nikotin*

Anatomische Region	**L/R**	**BA**	**X**	**Y**	**Z**	**T**	**p (unkorr.)**
Insula	L	13	-35	17	7	5,92	<0,001
Gyrus frontalis medius	R	6	24	10	63	6,08	<0,001
Gyrus frontalis inferior	R	45	53	17	5	6,75	<0,001

Signifikanzniveau: p<0,001; Clustergröße 10 Voxel; Abkürzungen: H: Hemisphäre; R: rechts; L: links; BA: Brodmann Areal; X,Y,Z: Talairach Koordinaten; T: Testprüfgröße

Tabelle 21: *Unterschiede in der BOLD-Aktivierung in Feedbackphase Gewinn>Neutral zwischen Kontrollprobanden und medizierten Patienten (medizierte Patienten>Kontrollprobanden) unter Berücksichtigung der Kovariaten Alkohol und Nikotin*

Anatomische Region	**L/R**	**BA**	**X**	**Y**	**Z**	**T**	**p (unkorr.)**
Gyrus frontalis medius	L	6	-25	-1	39	5,45	<0,001
	R	8	41	31	41	6,41	<0,001
Claustrum	R		28	12	-7	6,73	<0,001
Precuneus	L	19	-32	-68	33	8,40	<0,001
Cuneus	R	18	18	-96	10	10,49	<0,001
Gyrus lingualis	R	18	8	-70	3	7,88	<0,001
Gyrus occipitalis medius	L	18	-12	-93	10	9,95	<0,001

Signifikanzniveau: p<0,001; Clustergröße 10 Voxel; Abkürzungen: H: Hemisphäre; R: rechts; L: links; BA: Brodmann Areal; X,Y,Z: Talairach Koordinaten; T: Testprüfgröße

Tabelle 22: *Unterschiede in der BOLD-Aktivierung in Feedbackphase Gewinn>Neutral zwischen Kontrollprobanden und unmedizierten Patienten (Kontrollprobanden >unmedizierte Patienten) unter Berücksichtigung der Kovariaten Alkohol und Nikotin*

Anatomische Region	**L/R**	**BA**	**X**	**Y**	**Z**	**T**	**p (unkorr.)**
Ncl. caudatus	R		8	13	2	13,56	<0,001
Gyrus frontalis superior	R	10	28	55	12	5,41	<0,001
Gyrus precentralis	R	6	47	2	45	19,24	<0,001
Lobus frontalis sub-gyral	L		-25	45	1	6,65	<0,001
Gyrus parietalis inferior	R	40	47	-39	47	5,45	<0,001

Signifikanzniveau: p<0,001; Clustergröße 10 Voxel; Abkürzungen: H: Hemisphäre; R: rechts; L: links; BA: Brodmann Areal; X,Y,Z: Talairach Koordinaten; T: Testprüfgröße

Tabelle 23: *Unterschiede in der BOLD-Aktivierung in Feedbackphase Gewinn>Neutral zwischen Kontrollprobanden und unmedizierten Patienten (unmedizierte Patienten> Kontrollprobanden) unter Berücksichtigung der Kovariaten Alkohol und Nikotin*

Anatomische Region	**L/R**	**BA**	**X**	**Y**	**Z**	**T**	**p (unkorr.)**
Insula	R	13	31	-13	26	5,70	<0,001

Signifikanzniveau: p<0,001; Clustergröße 10 Voxel; Abkürzungen: H: Hemisphäre; R: rechts; L: links; BA: Brodmann Areal; X,Y,Z: Talairach Koordinaten; T: Testprüfgröße

Tabelle 24: *Unterschiede in der BOLD-Aktivierung in Feedbackphase Gewinn>Neutral zwischen medizierte Patienten und unmedizierten Patienten (medizierte Patienten >unmedizierte Patienten) unter Berücksichtigung der Kovariaten Alkohol und Nikotin*

Anatomische Region	**L/R**	**BA**	**X**	**Y**	**Z**	**T**	**p (unkorr.)**
Ncl. lentiformis	L		-12	-6	-3	6,30	<0,001
Gyrus parietalis inferior	R	40	53	43	29	5,11	<0,001
	R	40	56	-33	35	4,77	<0,001
Gyrus fusiformis	R	37	31	-45	-12	6,00	<0,001
Gyrus temporalis superior	L	38	-45	12	-15	4,92	<0,001
Lobus temporalis sub-gyral	R	21	41	-13	-11	4,44	<0,001
Cuneus	L	19	-12	-88	26	5,39	<0,001

Signifikanzniveau: p<0,001; Clustergröße 10 Voxel; Abkürzungen: H: Hemisphäre; R: rechts; L: links; BA: Brodmann Areal; X,Y,Z: Talairach Koordinaten; T: Testprüfgröße

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Martina Streifling, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Funktionell-neuroanatomische Korrelate der Wirkung von Methylphenidat auf das Belohnungssystem bei Erwachsenen mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -*www.**icmje**.org*) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen danken, die mich dabei unterstützt haben, diese Promotion zu schreiben.

Besonderer Dank gilt Dipl.-Psych. Viola Kappel, die mich durch ihre betreuende Funktion dabei unterstützt hat, die Arbeit von Anfang bis Ende zu erstellen. Sie hat viele Stunden geduldig damit zugebracht, mich einzuarbeiten, zu beraten und mir bei der Erstellung der Dissertation behilflich zu sein.

Weiterer Dank gilt Dr. med. Jakob Hein, der mich durch motivierende Gespräche dazu ermutigt hat, nicht aufzugeben. Ohne ihn wäre diese Arbeit wahrscheinlich nicht fertig geworden.

Da diese Dissertation in einer Arbeitsgruppe entstanden ist, möchte ich weiterhin deren Mitgliedern danken. Dazu gehören Charlotte Jaite, Anne Koch und Monika Jacker. Ohne sie wären die arbeitsreichen Wochenenden wohl deutlich weniger angenehm gewesen.

Besonderer Dank gilt auch Philipp Jähnig, der sich als Geisteswissenschaftler Zeit genommen hat, diese komplexe medizinische Dissertation zu lesen. Ich bin dankbar für seine formalen und sprachlichen Hinweise. Er hat mich außerdem gemeinsam mit seiner Familie motiviert, die Arbeit fertig zu stellen.

Außerdem möchte ich mich bei Dr. med. Heinz-Dieter Hartung bedanken. Als Oberarzt der Schloßpark Klinik Charlottenburg war er so hilfsbereit, diese Arbeit vorab zu lesen. Durch konsequentes Nachfragen nach dem Fortschritt der Dissertation hat er dazu beigetragen, dass diese nach nunmehr fast sechs Jahren fertig gestellt werden konnte.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern Ines und Matthias Streifling sowie meiner Schwester Claudia danken, die mich stets in allen Lebenslagen unterstützt haben. Auch in weniger guten Zeiten standen sie mir zur Seite und haben mir somit Kraft gegeben, diese Arbeit zu beenden.