

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

## DISSERTATION

„Motivationale und emotionale Prozesse  
bei Patienten mit Aufmerksamkeits-/Defizit-Hyperaktivitätssyndrom  
und der Einfluss einer Methylphenidatbehandlung in der Kindheit-  
drei funktionelle Kernspintomographieuntersuchungen“

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor rerum medicarum (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Meline Stoy  
aus Heidelberg

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. A. Ströhle

2. Prof. Dr. med. J. Gallinat

3. Prof. Dr. med. A. Reif

Datum der Promotion: 03.Juni 2012

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>4</b>
<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>5</b>
<b>2. ZIELSTELLUNG .....</b>	<b>6</b>
<b>3. METHODIK.....</b>	<b>7</b>
3.1. Studiendesign .....	7
3.2. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT).....	7
3.3. Auswertung der Daten & Statistik.....	8
<b>4. ERGEBNISSE .....</b>	<b>9</b>
<b>5. DISKUSSION.....</b>	<b>11</b>
<b>6. LITERATUR.....</b>	<b>13</b>
<b>7. ANTEILSERKLÄRUNG .....</b>	<b>16</b>
<b>8. AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN.....</b>	<b>18</b>
8.1. Studie 1: Ströhle A, Stoy M, Wrase J, Schwarzer S, Schlagenhaut F, Huss M, Hein J, Nedderhut A, Neumann B, Gregor A, Knutson B, Lehmkuhl U, Bauer M, Heinz A (2008) Reward Anticipation and Outcomes in Adult Males with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. <i>Neuroimage</i> 39(3):966-972. ....	18
8.2. Studie 2: Stoy M, Schlagenhaut F, Schlochtermeyer L, Wrase J, Knutson B, Lehmkuhl U, Huss M, Heinz A, Ströhle A (2011) Reward processing in male adults with childhood ADHD – A comparison between drug-naïve and methylphenidate-treated subjects. <i>Psychopharmacology</i> 215(3):467-481.....	19
8.3. Studie 3: Schlochtermeyer L, Stoy M, Schlagenhaut F, Wrase J, Park S, Friedel E, Huss M, Lehmkuhl U, Heinz A, Ströhle A (2011) Childhood methylphenidate treatment of ADHD and response to affective stimuli. <i>European Neuropsychopharmacology</i> 21(8):646-654.....	20
<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>21</b>
<b>KOMPLETTE PUBLIKATIONS LISTE .....</b>	<b>22</b>
<b>SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG .....</b>	<b>25</b>
<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>26</b>

---

## ZUSAMMENFASSUNG

Motivationale Dysfunktionen und Defizite in der Regulation von Emotionen als Entstehungsursache eines Aufmerksamkeits-/Defizit-Hyperaktivitätssyndroms (ADHS) sind im letzten Jahrzehnt vermehrt ins Forschungsinteresse gerückt. Auf neuronaler Ebene werden Störungen im mesolimbischen Belohnungssystem diskutiert. Sie könnten ursächlich für eine mit der Erkrankung einhergehende defizitäre Ansprechbarkeit auf Verhaltensverstärker sein. Zudem könnten sie ADHS-Symptome als kompensatorisches Verhalten, aber auch das erhöhte Risiko substanzinduzierter Störungen im Sinne einer Selbstmedikation erklären. Methylphenidat (MPH), Ritalin, führt zu einer Erhöhung von extrazellulärem Dopamin im Belohnungssystem. Ob MPH eher einen suchtfördernden oder suchtprotektiven Einfluss hat, wird schon lange diskutiert. In der vorliegenden Dissertation wurde mittels funktioneller Kernspintomographie (fMRT) untersucht, ob bei männlichen Erwachsenen mit ADHS sowie Männern mit ADHS in der Kindheit Dysfunktionen bei der Verarbeitung belohnungsrelevanter und emotionaler Reize bestehen. Zusätzlich wurde untersucht, inwiefern sich Männer mit einer ADHS-Diagnose in der Kindheit in Abhängigkeit von einer mindestens einjährigen MPH-Behandlung in der Kindheit hinsichtlich motivationaler und emotionaler Prozesse unterscheiden.

Es zeigte sich, dass unmedizierte Männer mit aktuellem ADHS im Vergleich zu Gesunden eine verringerte Aktivität im ventralen Striatum (VS), einer Kernregion des Belohnungssystems, bei der Ankündigung potentieller Belohnungen aufweisen, während beim Feedback von tatsächlichem Gewinn eine Überaktivität im orbitofrontalen Kortex besteht. Eine geringe Aktivität im VS korrelierte mit schwereren ADHS-Symptomen. Bei der Verarbeitung emotionaler Reize unterschieden sich unmedizierte Männer, die aufgrund ihres ADHS in der Kindheit mit MPH behandelt wurden, nicht von gesunden Kontrollen. In der Kindheit nicht medikamentös behandelte Männer hingegen wiesen eine veränderte Aktivität im VS und dem subgenualen Cingulum im Vergleich zu Gesunden auf. Obwohl das VS eher mit Belohnungs- als mit Emotionsverarbeitung in Verbindung gebracht wird, konnte bei der Verarbeitung motivationaler Reize kein Zusammenhang zwischen einer MPH-Vorbehandlung und Aktivierungen im VS nachgewiesen werden. Hier zeigte sich, dass Männer mit fortbestehender ADHS-Diagnose Verarbeitungsdefizite im VS aufweisen, während remittierte Probanden sich nicht von gesunden Kontrollen unterscheiden. Dies spricht gegen einen medikamentösen Effekt und eher für einen Remissionseffekt. Ein Unterschied zwischen MPH-behandelten und unbehandelten Männern mit ADHS in der Kindheit bei der Verarbeitung motivationaler Reize bestand beim Feedback von Verlustreizen in der Inselregion.

Zusammenfassend konnten Dysfunktionen bei emotionalen und motivationalen Verarbeitungsprozessen bei ADHS gefunden werden. Die neuronalen Verarbeitungsdefizite bei Männern mit ADHS in der Kindheit hingen teilweise stärker von der Schwere der Symptomatik ab, als von einer medikamentösen Behandlung in der Kindheit. Bei der neuronalen Verarbeitung emotionaler und motivationaler Reize zeigten sich jedoch bei in der Kindheit nicht medikamentös Behandelten insgesamt größere Unterschiede im Vergleich zu Gesunden. Ob dies auf eine fehlende pharmakologische Behandlung zurückzuführen ist, müsste in prospektiven Studien geklärt werden.

## 1. EINLEITUNG

Das Aufmerksamkeits-/Defizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) ist mit einer Prävalenz von 5 bis 8% die häufigste psychiatrische Erkrankung des Kindes- und Jugendalters [1]. Bei bis zu 65% der Betroffenen bleibt die Erkrankung bis ins Erwachsenenalter bestehen [2,3] und beeinträchtigt entscheidend die psychosoziale und emotionale Entwicklung. Zudem ist das Risiko, eine Suchterkrankung zu entwickeln, bei Patienten mit ADHS um das drei- bis vierfache erhöht [4]. Bei unbehandelten Patienten wird das Risiko noch höher eingeschätzt [5]. Es gibt Hinweise darauf, dass die Verarbeitung belohnungsassoziierter und emotionaler Reize bei ADHS sowie Suchterkrankungen gestört ist. Methylphenidat (MPH) – Ritalin – ist bis heute das Mittel der Wahl bei der Behandlung von ADHS. MPH blockiert über 60% der Dopamintransporter und erhöht die extrazelluläre Dopaminkonzentration, dem neurochemischen Schlüsselsubstrat des Belohnungssystems [6,7]. Aufgrund seiner chemischen Ähnlichkeit mit psychotropen Substanzen wie Kokain wurde häufig diskutiert, inwiefern MPH einen suchtprotektiven oder suchtfördernden Einfluss hat. Bisher wurde nicht untersucht, ob es neuronale Aktivierungsunterschiede bei emotionalen Verarbeitungsprozessen bei erwachsenen Patienten mit ADHS im Vergleich zu Gesunden gibt und ob unterschiedliche Aktivierungsmuster bei Erwachsenen mit einer MPH- Medikation in der Kindheit im Vergleich zu in der Kindheit pharmakologisch unbehandelten Erwachsenen bei emotionalen und motivationalen Verarbeitungsprozessen bestehen.

Forschungsaktivitäten zur Entstehung von ADHS konzentrierten sich bis vor wenigen Jahren hauptsächlich auf exekutive Funktionsstörungen und Aufmerksamkeitsstörungen. Sonuga-Barke [8] postuliert jedoch in seinem „Dual-Pathway-Modell“, dass sowohl Störungen exekutiver Funktionen als auch Störungen der Belohnungsverarbeitung gleichermaßen zum Vollbild eines ADHS mit Daueraufmerksamkeitsstörungen, Überaktivität und Impulsivität führen können. Er postuliert für die Entstehung eines ADHS über Belohnungsverarbeitungsdefizite (1.) auf neuronaler Ebene Veränderungen im thalamo-kortiko-striatalen Belohnungssystem (Abbildung 1), (2.) dadurch auf neuropsychologischer Ebene einen verkürzten, steileren Belohnungsverzögerungsgradienten und in Folge dessen (3.) auf Verhaltenzebene eine Aversion vor Belohnungsverzögerung und dysfunktionales Kompensationsverhalten (z.B. Selbststimulierung, Hyperaktivität und impulsives Verhalten).

**Abbildung 1:** Neuronale Schaltkreise des Dual-Pathway-Modells modifiziert nach Sonuga-Barke [8].

**Diese Abbildung (modifiziert nach Abbildung 1 und 3 in Sonuga-Barke [8]) wird aus urheberrechtlichen Gründen nicht veröffentlicht.**

Klinische Studien bestätigen, dass Patienten mit ADHS ihr Verhalten eher nach kurzfristigen Belohnungen ausrichten als nach verzögerten Belohnungen mit einem langfristig höheren Wert [9,10]. Zudem lernen Kinder mit ADHS besser bei direkter Verhaltensverstärkung und brauchen größere Verstärker, um ihr Verhalten zu modifizieren [11].

Ereigniskorrelierte funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) erlaubt über den Mechanismus der neurovaskulären Kopplung, die neuronale Aktivität während der Verarbeitung von belohnungsassozierten und emotionalen Reizen mit einer hohen räumlichen Auflösung zu erfassen. Der „Monetary Incentive Delay Task“ (MID; [12]) bietet eine Möglichkeit, neuronale Verarbeitungsprozesse getrennt für die Antizipation von potentieller Belohnung und dem Feedback von Belohnung zu untersuchen. Studien an Gesunden zeigen, dass das ventrale Striatum (VS) nach erfolgreichem Lernen eher während der Ankündigung potentieller Belohnung aktiviert, wohingegen beim tatsächlichen Erhalt von primären und sekundären Belohnungen nach erfolgreichem Lernen präfrontale Regionen wie der mediale präfrontale Kortex und der orbitofrontale Kortex (OFC) von entscheidender Bedeutung sind [12,13]. Bei Jugendlichen mit ADHS konnte in einem MID-Paradigma bereits gezeigt werden, dass eine verminderte Aktivität im VS bei der Ankündigung, nicht aber beim Erhalt von Belohnung besteht [14]. Eine verminderte Aktivität im VS korrelierte mit Hyperaktivitäts- und Impulsivitätssymptomen. Der Negativbefund während des Erhalts von Belohnung könnte darauf zurückzuführen sein, dass in dieser Phase präfrontale Regionen von größerer Bedeutung sind [13]. Die Tatsache, dass Defizite in

neuronalen Schaltkreisen bestehen, die für die Motivationscodierung wichtig sind, ist eine Erklärung für das gestörte Ansprechen auf Verstärkung. Um die Hypothesen zu testen, ob eine verminderte Aktivität im VS bei der Antizipation und eine abnormale Aktivität im präfrontalen Kortex beim Feedback von Belohnung besteht, wurden im fMRT-Experiment Belohnungsreize getrennt für die Antizipations- und Feedbackphase präsentiert. Es wurden Gesunde mit erwachsenen ADHS-Patienten verglichen und untersucht, ob die ventral striatale Aktivität negativ mit ADHS Symptomen korreliert ist.

Patienten mit ADHS leiden häufig unter emotionalen Problemen wie emotionaler Instabilität und emotionaler Regulationsstörung [15]. Neuronale Korrelate emotionaler Dysregulation bei ADHS-Patienten wurden bisher kaum untersucht. Es wurden jedoch Auffälligkeiten bei Patienten mit ADHS auf Verhaltensebene [16,17] beschrieben und Dysfunktionen in für die emotionale Verhaltenssteuerung entscheidenden Hirnregionen, insbesondere der Amygdala und dem anterioren Cingulum gefunden [18,19]. Aufgrund der hohen Interkonnektivität zwischen dem emotionalen und motivationalen System und Aktivierungsbefunden bei der Betrachtung von emotional-bedeutsamen Bildern [20] ist zudem auch hier das VS von Interesse. Mit dem „International Affective Picture System“ (IAPS; [21]) werden seit langem emotionale Prozesse in Bildgebungsstudien untersucht. Bisher wurde die Hirnaktivierung bei Darbietung von Bildern mit positivem und negativem emotionalen Gehalt bei ADHS nicht untersucht. Es wird die Hypothese aufgestellt, dass es bei Probanden mit ADHS im Kindesalter Defizite in der Affektregulation nach Darbietung emotionaler Reize gibt, die in Abhängigkeit einer MPH-Vorbehandlung in der Kindheit moduliert werden könnten.

## 2. ZIELSTELLUNG

Die vorliegenden Arbeiten sollen einen Beitrag zum Verständnis der Belohnungsverarbeitung und Verarbeitung von emotionalen Reizen auf neuronaler Ebene bei Patienten mit ADHS leisten. Dabei wird mittels fMRT untersucht, inwieweit sich männliche Erwachsene mit ADHS von gesunden Männern in ihrer neuronalen Aktivität in belohnungs- und emotionsrelevanten Hirnarealen unterscheiden und ob potentielle Dysfunktionen mit dem Schweregrad der Symptomatik, insbesondere Hyperaktivität und Impulsivität, korreliert sind. Zusätzlich soll eine Aussage darüber getroffen werden, inwieweit sich Männer mit ADHS in der Kindheit in Abhängigkeit von einer pharmakologischen Behandlung mit MPH über mindestens ein Jahr in der Kindheit von Männern ohne eine pharmakologische Behandlung bei der Verarbeitung emotionaler und motivationaler Reize unterscheiden.

Im Speziellen wurden in den vorliegenden Arbeiten folgende Hauptfragestellungen untersucht:

**Studie 1:** Unterscheiden sich unmedizierte Männer mit aktueller ADHS Diagnose und Gesunde ohne ADHS in der Vorgeschichte bei der Antizipation und dem Feedback von belohnungsanzeigenden Reizen?

**Studie 2:** Unterscheiden sich unmedizierte Männer mit ADHS in der Kindheit und Gesunde ohne ADHS bei der Antizipation und dem Feedback von belohnungs- und verlustanzeigenden Reizen? Unterscheiden sich unmedizierte Männer mit ADHS in der Kindheit, die in der Kindheit mindestens ein Jahr mit MPH behandelt wurden und niemals medikamentös behandelte Männer mit ADHS in der Kindheit bei der Antizipation und dem Feedback von belohnungs- und verlustanzeigenden Reizen?

**Studie 3:** Unterscheiden sich unmedizierte Männer mit ADHS in der Kindheit und Gesunde ohne ADHS bei der Präsentation von emotional negativen und positiven Bildern? Unterscheiden sich unmedizierte Männer mit ADHS in der Kindheit, die in der Kindheit mindestens ein Jahr mit MPH behandelt wurden und niemals medikamentös behandelte Männer mit ADHS in der Kindheit bei der Präsentation von emotional negativen und positiven Bildern?

### 3. METHODIK

#### 3.1. Studiendesign

**Studie 1:** Für die Studie zu Dysfunktionen im Belohnungssystem bei unmedizierten Patienten mit ADHS wurden 10 männliche erwachsene Rechtshänder mit aktueller ADHS-Diagnose und 10 gesunde männliche Probanden untersucht, parallelisiert nach Alter, verbalem IQ und Rauchverhalten. Patienten und Kontrollen hatten nach standardisierten Interviews keine anderen psychiatrischen Erkrankungen (SKID I/II) und einen IQ > 80. Die Patienten wurden über die Poliklinik der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte rekrutiert. Alle Probanden durchliefen eine umfassende klinische und neuropsychologische Diagnostik, waren unmediziert und nahmen an beiden unten beschriebenen fMRT-Experimenten teil.

**Studien 2 & 3:** Für die Vergleichsstudien zwischen ADHS-Probanden mit und ohne MPH-Behandlung in der Kindheit wurden insgesamt 28 Männer mit ADHS in der Kindheit untersucht. Alle ADHS-Probanden hatten eine gesicherte ADHS-Diagnose in der Kindheit, welche in der Kindheit durch unsere Kooperationspartner in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum im Rahmen einer Longitudinalstudie gestellt wurde [22]. Bei den mit MPH behandelten ADHS-Probanden lagen daher genaue Angaben über die medikamentöse Behandlung vor. In beiden Studien bestand kein Unterschied bezüglich der Symptomschwere in der Kindheit (Wender Utah Rating Scale [23]) und bezüglich der aktuellen ADHS-Symptomatik (Conner's Adult ADHD Rating Scale [24]) zwischen den ADHS-Gruppen mit und ohne MPH-Behandlung.

**Studie 2 (Motivationsexperiment):** 11 Probanden mit Kindheits-ADHS wurden in der Kindheit mit MPH behandelt, 12 Probanden mit Kindheits-ADHS wurden nie pharmakologisch behandelt. Beide ADHS-Gruppen wurden mit 12 gesunden Kontrollpersonen verglichen. Die pharmakologische Behandlung der MPH-Gruppe begann durchschnittlich im Alter von 8,66 Jahren, dauerte 4,34 Jahre mit einer mittleren Dosis von 19.72 mg an.

**Studie 3 (Emotionsexperiment):** 10 Probanden mit Kindheits-ADHS wurden in der Kindheit mit MPH behandelt, 10 Probanden mit Kindheits-ADHS wurden nie pharmakologisch behandelt. Beide ADHS-Gruppen wurden mit 10 gesunden Kontrollpersonen verglichen.

#### 3.2. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

**Motivationsparadigma:** Der „Monetary Incentive Delay Task“ wurde entwickelt, um die neuronale Antwort bei der Antizipation und dem Feedback von Geldgewinnen bzw. -verlusten zu erfassen (Abbildung 2; [12,13]). Bei jedem Durchgang werden den Probanden zuerst abstrakte Zeichen dargeboten, die ankündigen, dass eine schnelle Reaktion entweder keine Konsequenz hat („neutral“) oder in einem Geldgewinn bzw. Vermeiden eines Geldverlustes (+/- 0,10 €, 0,60 €, 3 €) resultieren kann („Antizipation“: 250 ms). Nach einem kurzen variablen Zeitintervall (Mittelwert: 3990 ms) erscheint ein Zielreiz, auf welchen so schnell wie möglich mit Tastendruck reagiert werden soll (Mittelwert inkl. „Delay“: 500 ms). Das Zeitfenster für eine erfolgreiche Reaktion wird automatisch in Abhängigkeit der individuellen Reaktionszeiten angepasst, so dass eine Erfolgsquote von ca. 66% entsteht. Nach der Präsentation des Zielreizes wird für 1650 ms das Feedback über den Gewinn oder Verlust gegeben und ein kumulativer Stand des aktuellen Geldbetrages angezeigt. Die Darbietung der verschiedenen Durchgänge erfolgt randomisiert. Eine Sitzung umfasst einen Übungsblock (außerhalb des Tomographen) und zwei Experimentalblöcke. Ein Block besteht aus insgesamt 72 Durchgängen (Trials). Jeder Trial dauert 6,4 Sekunden. Das Inter-Trial-Intervall (ITI) beträgt durchschnittlich 5 Sekunden. Nach der fMRT-Messung erfolgt eine retrospektive Bewertung der subjektiven Anstrengung für die verschiedenen Aufgabentypen auf einer visuellen Analogskala.

**Abbildung 2:** Der Monetary Incentive Delay Task (MID) modifiziert nach Knutson et al. [12]

**Diese Abbildung (Abbildung 1b in Ströhle et al. [27]; Publikation 8.1) wird aus urheberrechtlichen Gründen nicht veröffentlicht.**

**Emotionsparadigma:** Um die neuronale Aktivität während der Antizipation und Darbietung von emotionalen Bildern zu untersuchen, werden in einem Single-Event-Paradigma neutrale, positive und negative Bilder aus dem „International Affective Picture System“ verwendet [21]. Die Probanden sehen 36 Stimuli pro Kategorie für eine Präsentationsdauer von 2 Sekunden in randomisierter Abfolge. Das Inter-Trial-Intervall wurde randomisiert gejittert (1,6-3 s). 3 Sekunden vor jedem Bild wird eine Ankündigung dargeboten (Dauer 500 ms gefolgt von einem Fixationskreuz). Bei der Hälfte der Durchgänge wird durch die Ankündigung die emotionale Valenz des nachfolgenden Bildes angekündigt („positiv“, „negativ“, „neutral“), bei der anderen Hälfte besteht die Ankündigung aus einer sinnlosen Buchstabenkombination, so dass der emotionale Gehalt des nachfolgenden Bildes „unangekündigt“ ist. Um die Aufmerksamkeit der Probanden zu gewährleisten, muss bei jeder Bildbetrachtung per Tastendruck das Bild bestätigt werden. Nach der Messung bewerten die Studienteilnehmer die visuellen Reize hinsichtlich der Erregung und Valenz auf einer neunstufigen Skala [25].

**fMRT- Datenakquisition:** Die Datenakquisition der fMRT-Experimente erfolgte in einem 1,5-Tesla Scanner (Magnetom Vision, Siemens®). Die Schichtführung erfolgte parallel zur AC-PC-Linie. Es wurde eine Echo-Planar-Imaging-Sequenz (EPI, Gradientenecho, TE= 40 ms, Flipwinkel= 90°, Matrix= 64x64, Voxelgröße= 4x4x3,3 mm) verwendet. Beim Motivationsexperiment wurden 18 Schichten aufgenommen (TR= 1,9). Für das Emotionsexperiment wurden 580 Volumen mit jeweils 24 Schichten aufgenommen (TR= 2,3). Es wurde als anatomische Referenzmessung ein morphologischer 3D T1-gewichteter MPRAGE Datensatz (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo: TR= 9,7 s, TE= 4 ms, Flipwinkel= 12°, Bildmatrix= 256x256, Voxelgröße= 1x1x1 mm) erhoben.

### 3.3. Auswertung der Daten & Statistik

**Neuronale Daten** wurden mit SPM2 (Studie 1) oder SPM5 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) ausgewertet. Für alle Analysen wurden die Daten vorverarbeitet (Entfernung der ersten drei Volumina, Slice-Timing, Bewegungskorrektur, Koregistrierung der MPRAGE, räumliche Normalisierung auf das Standardtemplate durch nonlineare Transformation, Glättung 8 mm FWHM-Kernel). Alle Gruppen unterschieden sich nicht bezüglich ihrer Kopfbewegungen im Scanner (ANOVA:  $p > 0.1$ ). Die „Hemodynamic Response Function“ diente zur Erstellung der statistischen Modelle für jede Versuchsperson. Die einzelnen Bedingungen wurden als explanatorische Variablen im Rahmen des „Allgemeinen Linearen Modells“ moduliert.

Für das *Motivationsexperiment* wurden die Kontraste „Antizipation von Gewinn vs. neutral“, „Antizipation von Verlust vs. neutral“ sowie „Feedback von Gewinn vs. kein Gewinn“ und „Feedback von Verlustvermeidung vs. Verlust“ ausgewertet. Für das *Emotionsexperiment* wurden die Kontraste „positive vs. neutrale Bilder“, „negative vs. neutrale Bilder“ jeweils für die unangekündigte und angekündigte Bedingung berechnet. Auf Gruppenebene wurden als statistische Tests Students t-Tests für unabhängige Stichproben und 3x1 ANOVAs verwendet. Die Signifikanz nach A-Priori-Hypothesen wurde für die interessierenden „Regions of Interest“ (ROI) korrigiert.

**Klinische Daten** wurden mittels SPSS 12.0 für Windows (www.spss.com) ausgewertet. Zusätzlich wurden Korrelationsanalysen zwischen individuellen Maxima (beta values) in interessierenden Hirnregionen mit klinischen Daten in SPSS berechnet. Aufgrund des metrischen Datenniveaus werden Korrelationskoeffizienten nach Pearson berichtet.

## 4. ERGEBNISSE

**Studie 1:** Patienten und Kontrollpersonen unterschieden sich nicht hinsichtlich behavioraler Maße (Reaktionszeiten, Geldgewinn) sowie der subjektiven Beurteilung ihrer Anstrengung in den einzelnen Verlust- sowie Gewinnbedingungen (ANOVAs;  $p > .21$ ).

Im Kontrast „Antizipation von Gewinn vs. neutral“ zeigte sich bei den Kontrollen ein Aktivierung im VS, während ADHS-Probanden keine Aktivierung aufwiesen. Im direkten Gruppenvergleich war die Aktivierung der Patienten im linken VS signifikant vermindert (Abbildung 3). Im Kontrast „Feedback von Gewinn vs. kein Gewinn“ zeigte sich bei den Patienten eine erhöhte Aktivität im rechten OFC (BA 11; Abbildung 4).

**Abbildung 3:** Aktivierungen im VS bei der Antizipation von Gewinn

**Diese Abbildung (Abbildung 2 in Ströhle et al. [27]; Publikation 8.1) wird aus urheberrechtlichen Gründen nicht veröffentlicht.**

**Abbildung 4:** Aktivierungen im OFC beim Feedback von Gewinn

**Diese Abbildung (Abbildung 3 in Ströhle et al. [27]; Publikation 8.1) wird aus urheberrechtlichen Gründen nicht veröffentlicht.**

**Studie 2:** Unbehandelte und mit MPH behandelte Probanden mit ADHS in der Kindheit unterschieden sich nicht in ihren neuropsychologischen Testleistungen ( $p > .265$ ). Beide Gruppen und die gesunde Kontrollgruppe unterschieden sich auf Verhaltensebene nicht in ihren Reaktionszeiten in den unterschiedlichen Bedingungen. Die unbehandelte ADHS-Gruppe gab im Vergleich zu Kontrollen eine größere Anstrengung in der neutralen Bedingung im Vergleich zu gesunden Kontrollen an.

Im Kontrast „Antizipation von Gewinn vs. neutral“ bestand in allen drei Gruppen eine signifikante neuronale Antwort im VS. Die Gruppen unterschieden sich nicht im VS während der Antizipation von Gewinn oder Verlust. Ebenso bestand kein Unterschied in den Gruppen im OFC in der Feedbackphase.

Eine Subanalyse, in der gesunde Kontrollen ( $n=12$ ), remittierte ADHS-Probanden ( $n=13$ ) und ADHS-Probanden mit persistierender Diagnose ( $n=10$ ) verglichen wurden, zeigte jedoch eine verminderte Aktivität im Striatum bei Gewinnantizipation in der Gruppe mit aktueller ADHS-Diagnose im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (Abbildung 5). Es bestand kein Unterschied zwischen remittierten ADHS-Probanden und gesunden Kontrollen.

**Abbildung 5:** Antizipation von Gewinn: Gruppeneffekt im linken Striatum mit Parameterschätzern (Tal:  $-21, -2, 11$ ;  $F=14.98$ ). Verminderte Aktivität bei Probanden mit persistierender ADHS-Diagnose im Vergleich zu Gesunden; kein Unterschied zwischen Gesunden und remittierten Probanden mit ADHS in der Kindheit.

**Diese Abbildung (Abbildung 2 in Stoy et al. [28]; Publikation 8.2) wird aus urheberrechtlichen Gründen nicht veröffentlicht.**

Ein signifikanter Gruppeneffekt im Vergleich von Gesunden, behandelten und unbehandelten ADHS-Probanden bestand im Kontrast „Feedback von Verlustvermeidung vs. Verlust“ (Abbildung 6). In der Kindheit unbehandelte ADHS-Probanden zeigten eine verminderte Aktivität bilateral in der Insula, wohingegen kein Unterschied zwischen mit MPH behandelten ADHS-Probanden und den Kontrollen bestand. Die Aktivierung in der rechten Insula war zudem signifikant höher in der behandelten als in der unbehandelten ADHS-Gruppe. Explorative Korrelationsanalysen ergaben, je höher die Persönlichkeitseigenschaft „Schadensvermeidung“ (Temperament and Character Inventory [26]) ausgeprägt ist, desto höher ist die neuronale Antwort (individuelle maximale Aktivierung in der Insula) in der Bedingung „Feedback von Verlust“ in ADHS-Probanden.

**Abbildung 6:** (A) Gruppeneffekt in der Insula im Kontrast „Feedback von Verlustvermeidung vs. Verlust“. (B) Parameterschätzer der Einzelbedingungen: Verminderte Reaktivität in der Insula in der unbehandelten ADHS-Gruppe im Vergleich zu Gesunden und in der Kindheit mit MPH behandelten ADHS-Probanden. Höhere Aktivität in der unbehandelten Gruppe in der Bedingung „Feedback von Verlust“.

**Diese Abbildung (Abbildung 1 in Stoy et al. [28]; Publikation 8.2) wird aus urheberrechtlichen Gründen nicht veröffentlicht.**

**Studie 3:** Männer mit ADHS in der Kindheit mit einer MPH-Behandlung bewerteten die Valenz neutraler Bilder positiver als die ADHS-Probanden ohne medikamentöse Behandlung und Kontrollprobanden sowie die Valenz positiver Bilder angenehmer als ADHS-Probanden ohne medikamentöse Behandlung. Es bestand kein Unterschied in der subjektiven Bewertung des Arousal.

Im Kontrast „unangekündigte positive vs. neutrale Bilder“ zeigte sich eine signifikant niedrigere neuronale Antwort im VS bei unbehandelten ADHS-Probanden im Vergleich zu gesunden Probanden und mit MPH behandelten ADHS-Probanden (Abbildung 7). Die mit MPH behandelte ADHS-Gruppe unterschied sich in keiner Hirnregion von den gesunden Kontrollen.

Der Kontrast „unangekündigte negative vs. neutrale Bilder“ ergab eine verminderte Aktivität im subgenualen Cingulum in unbehandelten ADHS-Probanden im Vergleich zu Gesunden sowie eine verminderte Aktivität im VS im Vergleich zu MPH-behandelten ADHS-Probanden.

**Abbildung 7:** Verminderte Aktivierung im VS bei der Betrachtung unangekündigter positiver vs. neutraler Bilder (oben) bei unmedizierten Männern mit ADHS in der Kindheit ohne pharmakologische Behandlung im Vergleich zu Gesunden, (unten) bei unmedizierten Männern mit ADHS in der Kindheit ohne pharmakologische Behandlung im Vergleich zu mit mindestens einjähriger Behandlung mit MPH. *Rechts:* Parameterschätzer für die Einzelbedingungen.

**Diese Abbildung (Abbildung 1 in Schlochtermeyer et al. [34]; Publikation 8.3) wird aus urheberrechtlichen Gründen nicht veröffentlicht.**

Der Kontrast „unangekündigte vs. angekündigte negative Bilder“ zeigte signifikante Gruppenunterschiede zwischen gesunden Kontrollen und unbehandelten ADHS-Probanden im subgenualen Cingulum (Abbildung 8). Gesunde Kontrollen zeigten eine höhere neuronale Antwort auf unangekündigte im Vergleich zu angekündigt negativen Bildern. Unbehandelte ADHS-Probanden zeigten ein umgekehrtes Muster.

**Abbildung 8:** *Links:* Gruppenunterschied zwischen Gesunden und unmedizierten Männern mit ADHS in der Kindheit ohne pharmakologische Behandlung in Abhängigkeit einer Vorankündigung des emotional negativen Gehaltes der Bilder im subgenualen Cingulum. Bei Gesunden: Höhere Aktivität bei unangekündigten Bildern. Bei ADHS-Probanden ohne Medikation in der Kindheit: Höhere Aktivität bei angekündigten Bildern. *Rechts:* Parameterschätzer für die Einzelbedingungen.

**Diese Abbildung (Abbildung 3 in Schlochtermeyer et al. [34]; Publikation 8.3) wird aus urheberrechtlichen Gründen nicht veröffentlicht.**

## 5. DISKUSSION

**Belohnungssystem bei ADHS im Erwachsenenalter:** Unsere Ergebnisse bestätigen neuronale Dysfunktionen bei motivationalen Verarbeitungsprozessen bei männlichen Erwachsenen mit aktuellem ADHS. Erstmals konnte in einem speziell zur Untersuchung von Belohnungsprozessen entwickelten Paradigma gezeigt werden, dass bei der Antizipation von potentieller Belohnung eine verminderte Aktivität im ventralen Striatum- der Kernregion des Belohnungssystems- bei Männern mit ADHS besteht [27,28]. Vergleichbare Befunde wurden auch für Jugendliche mit ADHS berichtet [14], was für eine überdauernde funktionelle Veränderung bei der Verarbeitung von Belohnungsreizen sprechen könnte. In unserer Studie [27], wie auch bei Jugendlichen [14] und in einer nicht-klinischen Stichprobe [29] wurde eine Assoziation der VS-Aktivität in der Antizipationsphase mit ADHS-Symptomen, insbesondere Hyperaktivität und Impulsivität gefunden. Zudem sprechen unsere Ergebnisse für eine „neuronale Dissoziation“ bei Belohnungsprozessen. Während eine Hypoaktivität in der Antizipations- bzw. Erwartungsphase von Geldgewinnen besteht, zeigte sich eine Hyperaktivität im präfrontalen Kortex beim Feedback von tatsächlichen Geldgewinnen. Auf Verhaltensebene könnte eine veränderte Funktionsweise des meso- limbischen dopaminergen Systems zu einer verminderten Ansprechbarkeit auf belohnungsanzeigende Reize führen [30], eine Hypothese, die durch Befunde einer „Verzögerungsaversion von Belohnungen“ bei Kindern gestützt wird. Eine Belohnungsverzögerungsaversion ist mit vermehrtem Neugierverhalten, Impulsivität und Hyperaktivität assoziiert und wird als Kompensationsstrategie in reiz- (bzw. belohnungs-) armen Situationen interpretiert [31]. Eine höhere Aktivität im OFC, medialen und lateral präfrontalen Regionen spricht zudem dafür, dass Männer mit ADHS nicht einfach eine globale Unterfunktion im Belohnungssystem aufweisen, sondern dass eine Überaktivität bei direkter Belohnung besteht. Auch dieses Ergebnis steht im Einklang mit klinischen Befunden größerer Lerneffekte bei direkter Verstärkung [11] und Verzögerungsaversion [31].

**MPH-Behandlung, Belohnungs- und Emotionssystem:** Eine Hauptfragestellung der vorliegenden Arbeit war, inwieweit eine medikamentöse Behandlung mit MPH, einem Pharmakon, das direkt die neuronale Transmission im dopaminergen System beeinflusst, zu Unterschieden auf neuronaler Ebene bei motivationalen und emotionalen Prozessen führt. Hierbei wurde nicht der direkte Effekt untersucht, sondern erstmals die Fragestellung untersucht, ob sich in der Kindheit behandelte, von medikamentös unbehandelten Männern mit Kindheits-ADHS unterscheiden. In Bezug auf Veränderung bei Belohnungsverarbeitungsprozessen im ventralen Striatum muss diese Hypothese verworfen werden. Gesunde, Männer mit ADHS in der Kindheit ohne medikamentöse Behandlung und mit einer MPH-Behandlung über mindestens ein Jahr aktivierten vergleichbar das VS bei der Antizipation von Geldgewinnen und Verlusten. Auch beim Feedback von Gewinn und Verlust konnten im Gegensatz zu anderen Studien [32,27] keine Unterschiede in präfrontalen Regionen gefunden werden. Mit unserem Design können keine „Normalisierungseffekte“ nachgewiesen werden, da es sich nicht um eine Prä-Post-Studie handelt. In einer Longitudinalstudie von Castellanos et al. [33] wurde bei Jugendlichen mit ADHS jedoch z.B. nachgewiesen, dass striatale Volumina sich mit steigendem Alter normalisieren. Eine mögliche Erklärung für unser Ergebnis ist, dass mehr als die Hälfte dieser Stichprobe zum Messzeitpunkt nicht mehr die Kriterien eines ADHS erfüllten. Tatsächlich fanden wir in einer zusätzlichen explorativen Analyse eine verminderte Aktivität im Striatum in der Untergruppe von Männern mit persistierender ADHS-Diagnose im Vergleich zu Gesunden und remittierten Männern mit ADHS in der Kindheit. Dysfunktionen im Striatum bei der Verarbeitung motivationaler Reize scheinen sich

demnach in Kindern mit ADHS, die remittieren, bis zum Erwachsenenalter „herauszuwachsen“, unabhängig davon, ob sie eine Ritalinbehandlung bekommen oder nicht. Dennoch könnte eine Behandlung mit MPH einen langfristig positiven Effekt auf das Belohnungs- und Emotionssystem haben. Unsere Studie zu Dysfunktionen bei der Verarbeitung emotionaler Reize zeigt, dass Männer mit ADHS in der Kindheit, die mit Ritalin behandelt wurden, keinen Unterschied zu Gesunden aufweisen, während nicht pharmakologisch behandelte Kinder mit ADHS auch im Erwachsenenalter Unterschiede aufweisen [34]. Im Einklang mit früheren Befunden [35,14,27] wurde bei der Betrachtung von positiven Bildern eine verminderte Aktivität im VS bei unbehandelten Männern mit ADHS in der Kindheit gefunden. Bei der Betrachtung negativer Bilder bestand in dieser Gruppe eine verminderte Aktivität im subgenualen Teil des anterioren Cingulums. Diese Region wird mit Emotionsregulation in Verbindung gebracht [36,37,14]. Zudem zeigten unbehandelte ADHS-Probanden eine erhöhte Aktivität in dieser Region als Gesunde, wenn negative Bilder vor angekündigt waren. Dieser Befund könnte eine dysfunktionale emotionale Kontrolle im anterioren Cingulum widerspiegeln, wie sie auch auf Verhaltens-ebene beschrieben wurde [17]. Die prominentesten Unterschiede im Belohnungssystem, unter Verwendung eines speziellen Motivationsparadigmas in Abhängigkeit einer MPH-Vorbehandlung, wurden in der Insula gefunden [28]. Unbehandelte Probanden mit ADHS in der Kindheit zeigten eine Hyporeaktivität in der Insula beim Feedback erfolgreicher Verlustvermeidung (d.h. negative Verstärkung) im Vergleich zum Feedback von Verlust (d.h. Bestrafung), was hauptsächlich auf eine exzessive neuronale Antwort auf Bestrafung zurückzuführen war. Dysfunktionen in der Inselregion bei ADHS [38,39] und Behandlungseffekte nach einjähriger MPH-Medikation [40] wurden bereits beschrieben. Die Insula spielt eine entscheidende Rolle bei der Integration von emotional salienten Stimuli und körperlichen Reaktionen [41] sowie der Verarbeitung von Risiko [42,43,44]. Im Einklang mit anderen Studien [43,45] war die neuronale Aktivität in der Insula bei „Bestrafung“ (Verlust) mit der Persönlichkeitseigenschaft „Schadensvermeidung“ assoziiert. Prospektive Studien in größeren Stichproben wären nötig, um zu klären, ob es sich um einen direkten Effekt einer MPH-Medikation auf das dopaminerge System [6,7] oder einen indirekten Effekt einer Medikation in einem für die Entwicklung von Emotionsverarbeitung und Emotionsregulation kritischen Alter [46] handelt. Eine effektive Behandlung könnte ebenso zu weniger schulischen und sozialen Problemen führen und so normales Verstärkerlernen fördern.

**Ausblick:** Zusammenfassend konnten Dysfunktionen bei emotionalen und motivationalen Verarbeitungsprozessen bei Männern mit ADHS gefunden werden. Insbesondere wären prospektive Studien nötig, um zu klären, ob Unterschiede in Abhängigkeit einer Behandlung mit MPH auf biologische, psychosoziale oder, wie zu vermuten, eine Kombination verschiedener Mechanismen zurückzuführen sind. Positronen-Emissions-Tomographie-Studien wären nötig, um zu klären, welche Neurotransmitterveränderungen den gefundenen funktionellen Veränderungen zu Grunde liegen. Des Weiteren wären Untersuchungen in größeren Stichproben zur Untersuchung des Einflusses verschiedener pharmakologischer Behandlungsoptionen, Behandlungsalter, Dosierung und unterschiedlicher Effekte in Abhängigkeit von komorbiden Störungen sowie die getrennte Betrachtung von Probanden mit primären Störungen der Aufmerksamkeit oder Hyperaktivität sinnvoll.

## 6. LITERATUR

- [1] Biederman J, Faraone SV (2005) Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 366:237-248.
- [2] Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K (2002) The persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder. *J Abnorm Psychol* 111(2):279-289.
- [3] Biederman J, Monuteaux MC, Mick E, Spencer T, Wilens TE, Silva JM, Snyder LE, Faraone SV (2006) Young adult outcome of attention deficit hyperactivity disorder: a controlled 10-year follow-up study. *Psychol Med* 36(2):167-179.
- [4] Marks DJ, Newcorn JH, Halperin JM (2002) Comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Annals N Y Acad Sci* 931:216-233.
- [5] Biederman J, Wilens T, Mick E, Milberger S, Spencer TJ, Faraone SV (1995) Psychoactive substance use disorders in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): effects of ADHD and psychiatric comorbidity. *Am J Psychiatry* 152:1652-1658.
- [6] Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Gatley SJ, Logan J, Ding YS, Hitzemann R, Pappas N (1998) Dopamine transporter occupancies in the human brain induced by therapeutic doses of oral methylphenidate. *Am J Psychiatry* 155:1325-1331.
- [7] Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Franceschi D, Maynard L, Ding YS, Gatley SJ, Gifford A, Zhu W, Swanson JM (2002) Relationship between blockade of dopamine transporters by oral methylphenidate and the increases in extracellular dopamine: therapeutic implications. *Synapse* 43:181-187.
- [8] Sonuga-Barke EJ (2003) The dual pathway model of AD/HD: an elaboration of neurodevelopmental characteristics. *Neurosci Biobehav Rev* 27:593-604.
- [9] Solanto MV, Abicoff H, Sonuga-Barke E, Schachar R, Logan GD, Wigal T, Hechtman L, Hinshaw S, Turkel E (2001) The ecological validity of delay aversion and response inhibition as measures of impulsivity in AD/HD: a supplement to NIMH multimodal treatment study of AD/HD. *J Abnorm Child Psychol* 29:215-228.
- [10] Tripp G, Alsop B (1999) Sensitivity to reward frequency in boys with attention deficit hyperactivity disorder. *J Clin Child Psychol* 28:366-375.
- [11] Kollins, SH, Shapiro SK, Newland MC, Abramowitz A (1998) Discriminative and participant-rated effects of methylphenidate in children diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Exp Clin Psychopharmacol* 6:375-389.
- [12] Knutson B, Adams CM, Fong GW, Hommer D (2001a) Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *J Neurosci* 21:RC159.
- [13] Knutson B, Fong GW, Adams CM, Varner JL, Hommer D (2001b) Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI. *Neuroreport* 12:3683-3687.
- [14] Scheres A, Milham MP, Knutson B, Castellanos FX (2007) Ventral striatal hypo-responsiveness during reward anticipation in attention-deficit /hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 61:720-724.
- [15] Wender PH, Wolf LE, Wasserstein J (2001) Adults with ADHD: an overview. *Ann N Y Acad Sci* 931:1-16.
- [16] Yuill N, Lyon J (2007) Selective difficulty in recognizing facial expressions of emotion in boys with ADHD. General performance impairments or specific problems in social cognition?. *Eur Child Adolesc Psychol* 67: 917-927.
- [17] Jensen SA, Rosén LA (2004) Emotional reactivity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Atten Disord* 10:1-13.
- [18] Bush G, Valera EM, Seidman LJ (2005) Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review and suggested future directions. *Biol Psychiatry* 57:1273-1284.
- [19] Dickstein SG, Bannon K, Castellanos FX, Milham MP (2006) The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry* 47 (10):1051-1062.

- [20] Phan KL, Wager TD, Taylor SF, Liberzon I (2004) Functional neuroimaging studies of human emotions. *CNS Spectr* 9(4):258–266.
- [21] Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN (1999) International Affective Picture System (IAPS) Instruction Manual and Affective Ratings. The Center for Research in Psychophysiology, University of Florida, Florida, Gainesville.
- [22] Huss M, Poustka F, Lehmkuhl G, Lehmkuhl U (2008) No increase in long-term risk for nicotine use disorders after treatment with methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): evidence from a non-randomised retrospective study. *J Neural Transm* 115:335-339.
- [23] Ward MF, Wender PH, Reimherr FW (1993) The Wender Utah Rating Scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 150:885-890.
- [24] Conners CR, Erhardt D, Sparrow E (1999) Conners' Adult Rating Scales (CAARS). Multi-Health Systems, Nort. Tonawada, NY.
- [25] Bradley MM, Lang PJ, Cuthbert B (1995) International Affective Picture System (IAPS): Technical Manual and Affective Ratings. The Center for Research in Psychophysiology, University of Florida, Florida, Gainesville.
- [26] Cloninger CR (1999) The temperament and Character Inventory-Revised. Center for Psychobiology of Personality, Washington University, St. Louis, MO.
- [27] Ströhle A, Stoy M, Wrase J, Schwarzer S, Schlagenhauf F, Huss M, Hein J, Nedderhut A, Neumann B, Gregor A, Knutson B, Lehmkuhl U, Bauer M, Heinz A (2008) Reward Anticipation and Outcomes in Adult Males with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Neuroimage* 39(3):966-972.
- [28] Stoy M, Schlagenhauf F, Schlochtermeyer L, Wrase J, Knutson B, Lehmkuhl U, Huss M, Heinz A, Ströhle A (2011) Reward processing in male adults with childhood ADHD – A comparison between drug-naïve and methylphenidate-treated subjects. *Psychopharmacology* 215(3):467-481.
- [29] Stark R, Bauer E, Merz CJ, Zimmermann M, Reuter M, Plichta MM, Kirsch P, Lesch KP, Fallgatter AJ, Vaitl D, Herrmann MJ (2011) ADHD related behaviors are associated with brain activation in reward system. *Neuropsychologia* 49:426-434.
- [30] Johansen EB, Aase H, Meyer A, Sagvolden T (2002) Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) behavior explained by dysfunctioning reinforcement and extinction processes. *Behav. Brain Res* 130:37-45.
- [31] Sonuga-Barke EJ (2005) Causal models of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: From common simple deficits to multiple developmental pathways. *Biol Psychiatry* 57:1231-1238.
- [32] Rubia K, Halari R, Cubillo A, Mohammad AM, Brammer M, Taylor E (2009) 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* 57:640-652.
- [33] Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, Blumenthal JD, James RS, Ebens CL, Walter JM, Zijdenbos A, Evans AC, Giedd JN, Rapoport JL (2002) Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 288(14):1740-1748.
- [34] Schlochtermeyer L, Stoy M, Schlagenhauf F, Wrase J, Park S, Friedel E, Huss M, Lehmkuhl U, Heinz A, Ströhle A (2011) Childhood methylphenidate treatment of ADHD and response to affective stimuli. *Eur Neuropsychopharmacol* 21(8):646-654.
- [35] Plichta MM, Vasic N, Wolf RC, Lesch K-P, Brummer D, Jacob C, Fallgatter JA, Grön G (2009) Neural hyporesponsiveness and hyperresponsiveness during immediate and delayed reward processing in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 65:7-14.
- [36] Bush G, Phan L, Posner MI (2000) Cognitive and emotional influence in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci* 4(6):215–222.

- 
- [37] Heinz A, Smolka MN, Braus DF, Wrase J, Puls I, Hermann D, Klein S, Grusser SM, Flor H, Schumann G, Mann K, Büchel C (2005) Amygdala–prefrontal coupling depends on a genetic variation of the serotonin transporter. *Nat Neurosci* 8:20–21.
- [38] Cubillo A, Halari R, Ecker C, Giampietro V, Taylor E, Rubia K (2010) Reduced activation and inter-regional functional connectivity of fronto-striatal networks in adults with childhood Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and persisting symptoms during tasks of motor inhibition and cognitive switching. *J Psychiatr Res* 44(10):629-639.
- [39] Ernst M, Kimes AS, London ED, Matochik JA, Eldreth D, Tata S (2003) Neural substrates of decision Making in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 160:1061-1070.
- [40] Konrad K, Neufang S, Fink MA, Fink R, Herpertz-Dahlmann B (2007) Long-term effects of methylphenidate on neural networks associated with executive attention in children with ADHD: Results from a longitudinal functional MRI study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46:1633-1641.
- [41] Craig AD (2009) How do you feel-now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci* 10:59-70.
- [42] Huettel SA, Stowe CJ, Gordon EM, Warner BT, Platt ML (2006) Neural signatures of economic preferences for risk and ambiguity. *Neuron* 49:765-775.
- [43] Paulus MP, Rogalsky C, Simmons A, Feinstein JS, Stein MB (2003) Increased activation in the right insula during risk-taking decision making is related to harm avoidance and neuroticism. *Neuroimage* 19:1439–1448.
- [44] Preuschoff K, Quartz SR, Bossaerts P (2008) Human insula activation reflects risk prediction errors as well as risk. *J Neurosci* 28:2745-2752.
- [45] Stein MB, Simmons AN, Feinstein JS, Paulus MP (2007) Increased amygdala and insula activation during emotion processing in anxiety-prone subjects. *Am J Psychiatry* 164:318-327.
- [46] Monk CS (2008) The development of emotion-related neural circuitry in health and psychopathology. *Dev Psychopathol* 20(4):1231–1250.

### 7. ANTEILSERKLÄRUNG

**Publikation 1:** Ströhle A, Stoy M, Wrase J, Schwarzer S, Schlagenhaut F, Huss M, Hein J, Nedderhut A, Neumann B, Gregor A, Knutson B, Lehmkuhl U, Bauer M, Heinz A (2008) Reward Anticipation and Outcomes in Adult Males with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Neuroimage* 39(3): 966-972. (IF 5.7)

50%:

- Rekrutierung von ADHS-Probanden und gesunden Kontrollen
- Klinische Untersuchungen von gesunden Kontrollen
- Begleitung und Betreuung der Probanden bei den fMRT-Messungen
- Durchführung der fMRT-Messungen
- Dateneingabe
- Statistische Auswertung der fMRT-Daten mit SPM2 und SPSS
- Erstellung der Graphiken
- Substantielle Mitwirkung an der Anfertigung des Manuskriptes und der Überarbeitung
- Submission des Manuskripts

**Publikation 2:** Stoy M, Schlagenhaut F, Schlochtermeyer L, Wrase J, Knutson B, Lehmkuhl U, Huss M, Heinz A, Ströhle A (2011) Reward processing in male adults with childhood ADHD – A comparison between drug-naïve and methylphenidate-treated subjects. *Psychopharmacology* 215(3):467-481. (IF 4.1)

75%:

- Planung des Untersuchungsablaufes
- Auswahl und Zusammenstellung der klinischen und neuropsychologischen Testbatterie
- Rekrutierung von ADHS-Probanden und gesunden Kontrollen
- Aktenstudium und Dateneingabe der Daten aus Erhebungen in der Kindheit
- Klinische Untersuchungen von ADHS-Probanden und gesunden Kontrollen
- Begleitung und Betreuung der Probanden bei den fMRT-Messungen
- Durchführung der fMRT-Messungen
- Dateneingabe
- Statistische Auswertung der fMRT-Daten mit SPM5
- Auswertung der Daten mit SPSS
- Anfertigung der Graphiken
- Schreiben des Manuskripts und substantielle Mitwirkung an der Anfertigung der Publikation in der vorliegenden Form
- Submission des Manuskripts

**Publikation 3:** Schlochtermeyer L, Stoy M, Schlagenhaut F, Wrase J, Park S, Friedel E, Huss M, Lehmkuhl U, Heinz A, Ströhle A (2011) Childhood methylphenidate treatment of ADHD and response to affective stimuli. *European Neuropsychopharmacology* 21(8):646-654. [gleichwertiger Beitrag]. (IF 3.7)

50%:

- Planung des Untersuchungsablaufes
- Auswahl und Zusammenstellung der klinischen und neuropsychologischen Testbatterie
- Rekrutierung von ADHS-Probanden und gesunden Kontrollen
- Aktenstudium und Dateneingabe der Daten aus Erhebungen in der Kindheit
- Klinische Untersuchungen von ADHS-Probanden und gesunden Kontrollen
- Begleitung und Betreuung der Probanden bei den fMRT-Messungen
- Durchführung der fMRT-Messungen
- Dateneingabe
- Unterstützung bei der Auswertung der Daten mit SPSS und SPM5
- Substantielle Mitwirkung an der Anfertigung und Korrektur der Publikation in der vorliegenden Form

Meline Stoy

Prof. Dr. med. Andreas Ströhle

### 8. AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

**8.1. Studie 1:** Ströhle A, Stoy M, Wrase J, Schwarzer S, Schlagenhauf F, Huss M, Hein J, Nedderhüt A, Neumann B, Gregor A, Knutson B, Lehmkuhl U, Bauer M, Heinz A (2008) Reward Anticipation and Outcomes in Adult Males with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Neuroimage* 39(3):966-972.

#### **Abstract**

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) has been suggested to involve deficits in reward processing. We used functional magnetic resonance imaging (fMRI) to compare the neural responses to reward anticipation and outcomes in 10 adults with ADHD and 10 controls as they played a monetary incentive delay task. Adults with ADHD were unmedicated, and groups were matched for age, verbal IQ and smoking habits. Adults with ADHD showed decreased activation in the ventral striatum during the anticipation of gain, but increased activation of the orbitofrontal cortex in response to gain outcomes. Ventral striatal activation in adults with ADHD during gain anticipation was negatively correlated with self-rated symptoms of hyperactivity and impulsivity. These findings suggest that male adults with ADHD show neural signs of abnormal reward processing. Future studies will have to investigate whether these dysfunctional patterns might be normalized by treatment.

**8.2. Studie 2:** *Stoy M, Schlagenhaut F, Schlochtermeyer L, Wrase J, Knutson B, Lehmkuhl U, Huss M, Heinz A, Ströhle A (2011) Reward processing in male adults with childhood ADHD – A comparison between drug-naïve and methylphenidate-treated subjects. Psychopharmacology 215(3):467-481.*

### **Abstract**

#### **Rationale**

Dysfunctional reward processing has been proposed as a main deficit in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), which could be modulated by treatment with methylphenidate (MPH).

#### **Objectives**

We examined differences in reward processing in adulthood (independent of actual ADHD) depending on MPH treatment during childhood.

#### **Methods**

Eleven males with childhood ADHD treated with MPH, 12 drug-naïve males with childhood ADHD, and 12 controls matched by age, handedness, and smoking behavior were studied drug-free using functional magnetic resonance imaging. BOLD-responses were compared during a monetary incentive delay task using an ANOVA design focusing on the ventral striatum during anticipation and the orbitofrontal cortex during outcome.

#### **Results**

Controls, drug-naïve, and treated subjects did not differ significantly in their activations in the ventral striatum and orbitofrontal cortex. Explorative analyses revealed decreased insula activation during outcome of loss avoidance in drug-naïve subjects in comparison to both groups, while treated subjects did not differ from controls. Insula activation correlated significantly positive with harm avoidance in the treated group. Furthermore, comparing subjects with actual ADHD symptoms, remitters and controls we observed decreased putamen activation in ADHD persisters.

#### **Conclusions**

Basal ganglia reward processing seemed to be unrelated to MPH pretreatment, but was related to remission. On the other hand, the revealed differences between treated and drug-naïve subjects with childhood ADHD, i.e., in the insula, give evidence for more pronounced abnormal activation in reward-associated brain regions in untreated subjects with childhood ADHD and underpin the need of prospective studies on long-term effects of psychostimulant treatment.

**8.3. Studie 3:** Schlochtermeyer L, Stoy M, Schlagenhaut F, Wrase J, Park S, Friedel E, Huss M, Lehmkuhl U, Heinz A, Ströhle A (2011) Childhood methylphenidate treatment of ADHD and response to affective stimuli. *European Neuropsychopharmacology* 21(8):646-654.

### **Abstract**

Neural correlates of emotional dysregulation in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and persisting influence of Methylphenidate (MPH) still remain insufficiently understood. Decreased activation in the subgenual cingulate and the ventral striatum were found during the perception of positive and negative affective pictures in drug-naïve males with ADHD during childhood (n=10). Males with ADHD during childhood treated with MPH (n=10) did not show any significant differences compared to healthy controls (n=10). Further prospective studies need to clarify direct and indirect mechanisms of MPH treatment that may contribute to emotional processing, which is dysfunctional in males without pharmacological treatment in childhood.

**LEBENS LAUF**

Aus Datenschutzgründen wird mein Lebenslauf in der elektronischen Version der Dissertation nicht veröffentlicht.

KOMPLETTE PUBLIKATIONSLISTE

PUBLIKATIONEN

2011

- Stoy M**, Schlagenhaut F, Schlochtermeyer L, Wrase J, Knutson B, Lehmkuhl U, Huss M, Heinz A, Ströhle A (2011) Reward processing in male adults with childhood ADHD – A comparison between drug-naïve and methylphenidate-treated subjects. *Psychopharmacology* 215(3):467-481. (IF 4.1)
- Schlochtermeyer L, **Stoy M\***, Schlagenhaut F, Wrase J, Park S, Friedel E, Huss M, Lehmkuhl U, Heinz A, Ströhle A (2011) Childhood methylphenidate treatment of ADHD and response to affective stimuli. *European Neuropsychopharmacology* 21(8):646-654. [gleichwertiger Beitrag]. (IF 3.7)
- Stoy M**, Schlagenhaut F, Sterzer P, BERPPOHL F, Hägele C, Suchotzki K, Schmack K, Wrase J, Ricken R, Knutson B, Adli M, Bauer M, Heinz A, Ströhle A (2011) Hyporeactivity of ventral striatum towards incentive stimuli in unmedicated depressed patients normalizes after treatment with escitalopram. *Journal of Psychopharmacology (Epub)*. (IF 3.7)
- Wittmann A, Schlagenhaut F, John T, Guhn A, Rehbein H, Siegmund A, **Stoy M**, Held D, Schulz I, Fehm L, Fydrich T, Heinz A, Bruhn H, Ströhle A (2011) A new paradigm (Westphal-Paradigm) to study the neural correlates of panic disorder with agoraphobia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 261(3):185-194. (IF 2.7)
- Siegmund A, Köster L, Meves AM, Plag J, **Stoy M**, Ströhle A (2011) Stress hormones during flooding therapy and their relationship to therapy outcome in patients with panic disorder and agoraphobia. *Journal of Psychiatric Research* 45(3):339-346. (IF 3.7)

2010

- BERPPOHL F, Kahnt T, Dalanay U, Hägele C, Sajonz B, Wegner T, **Stoy M**, Adli M, Krüger S, Wrase J, Ströhle A, Bauer M, Heinz A (2010) Altered representation of expected value in the orbitofrontal cortex in mania. *Human Brain Mapping* 31(7):958-969. (IF 6.3)
- Sajonz B, Kahnt T, Margulies DS, Park SQ, Wittmann A, **Stoy M**, Ströhle A, Heinz A, Northoff G, BERPPOHL F (2010) Delineating self-referential processing from episodic memory retrieval: common and dissociable networks. *Neuroimage* 50(4):1606-1617. (IF 5.7)
- Ströhle A, **Stoy M**, Graetz B, Scheel M, Wittmann A, Gallinat J, Lang UE, Dimeo F, Hellweg R (2010) Acute exercise ameliorates reduced brain-derived neurotrophic factor in patients with panic disorder. *Psychoneuroendocrinology* 35(3):364-368. (IF 1.6)

2009

- BERPPOHL F, Dalanay U, Kahnt T, Sajonz B, Heimann H, Ricken R, **Stoy M**, Adli M, Ströhle A, Heinz A, Bauer M (2009) A preliminary study of increased amygdala activation to positive affective stimuli in mania. *Bipolar Disorder* 11(1):70-75. (IF 5.5)
- Friedel E, Schlagenhaut F, Sterzer P, Park SQ, BERPPOHL F, Ströhle A, **Stoy M**, Puls I, Hägele C, Wrase J, Büchel C, Heinz A (2009) 5-HTT genotype effect on prefrontal-amygdala coupling differs between major depression and controls. *Psychopharmacology (Berl)* 205(2):261-271. (IF 3.7)

2008

- Ströhle A, **Stoy M**, Wrase J, Schwarzer S, Schlagenhaut F, Huss M, Hein J, Nedderhut A, Neumann B, Gregor A, Knutson B, Lehmkuhl U, Bauer M, Heinz A (2008) Reward Anticipation and Outcomes in Adult Males with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Neuroimage* 39(3):966-972. (IF 5.7)

2006

- Stoy M**, Wrase J, Heinz A, Ströhle A (2006) ADHS und Sucht – Bildgebende Verfahren. *Sucht* 52(6):386-394.

**ABSTRACTS**

Park S, **Stoy M**, Schlagenhaut F, Knutson B, Ströhle A, Heinz A, Wrase J (2007) Reward anticipation and outcome in adult males with attention deficit hyperactivity disorder. In: Society for Neuroscience (Veranst.): Neuroscience 2007: Press Book Part II; additional newsworthy lay language summaries (Society for Neuroscience 37th Annual Meeting, San Diego, Oct. 03.-07. 2007). San Diego, 2007, S. 218 – 219.

Ströhle A, **Stoy M**, Heinz A (2007) ADHS und Sucht – Neurobiologische Grundlagen und Therapie. Nervenarzt 78(Suppl 2):S072,03.

**Stoy M**, Heinz A, Ströhle A (2006) Das Belohnungssystem bei Erwachsenen mit Aufmerksamkeitsdefizit Hyperaktivitätssyndrom (ADHS). The reward system in adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). Nervenarzt 77(Suppl 3):S244,0286.

**POSTER**

November 2010 **Stoy M**, Schlagenhaut F, Schlochtermeyer L, Huss M, Heinz A, Ströhle A “Childhood methylphenidate treatment of ADHD and response to incentive stimuli” Society for Neuroscience 40th Annual Meeting, San Diego.

Juni 2010 Jucksch V, Salbach-Andrae H, Beck A, Streifling M, Schlagenhaut F, **Stoy M**, Ströhle A, Huss M, Lehmkuhl U “Methylphenidate has differential effects on BOLD signal related to reward feedback in adults with ADHD – a fMRI study” Annual Meeting of the Organization of Human Brain Mapping (OHBM), Barcelona.

Juni 2010 Hägele C, Sterzer P, **Stoy M**, Schlagenhaut F, Friedel E, Puls I, Heinz A, Ströhle A “The Catechol-O-Methyl Transferase Val158Met Polymorphism And Its Influence On Reward Processing In Major Depressive Disorder” Western European Biological Psychiatry Congress 2010, Berlin.

Juli 2009 **Stoy M**, Schlagenhaut F, Sterzer P, Hägele C, BERPohl F, Wittmann A, Knutson B, Heinz A, Ströhle A “Hyporeactivity of ventral striatum towards incentive stimuli in unmedicated depressed patients normalizes after treatment with escitalopram” Annual Meeting of the Organization of Human Brain Mapping (OHBM), San Francisco.

November 2007 Ströhle A, Park S, **Stoy M**, Schwarzer S, Schlagenhaut F, Wrase J “Reward Anticipation and Outcomes in Adult Males with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder” Society for Neuroscience 37th Annual Meeting, San Diego.

September 2006 **Stoy M**, Schwarzer S, Wrase, Nedderhut A, Schlagenhaut F, Hein J, Neumann B, Gregor A, Huss M, Lehmkuhl U, Heinz A, Ströhle A “Anticipation and feedback of reward in male adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder” Congress of Emotional Neuroscience, Berlin.

September 2006 Ströhle A, **Stoy M**, Wrase J, BERPohl F, Ricken R, Pilhatsch M, Wittmann A, Dalanay U “Affective Processing in depressed patients treated with escitalopram- preliminary results” Congress of Emotional Neuroscience, Berlin.

Juli 2003 **Stoy M**, Bengner T, Meencke HJ „Subjective vs objective measures of memory in patients with temporal lobe epilepsy” Joint Meeting of the International Neuropsychological Society (INS) and the German Neuropsychological Society (GNP), Berlin.

**VORTRÄGE**

- Mai 2011 “Reward processing in male adults with childhood ADHD – a comparison between drug-naïve and methylphenidate-treated subjects”. 3rd International Congress on ADHD 'From childhood to adult disease' (Berlin).
- Oktober 2008 “Reward Dysfunctions in Adults with ADHD”. 19th Meeting of the European Network for Hyperkinetic Disorders (Eunethydis, Mannheim).
- November 2006 “The role of reward system in patients with Attention Deficit Hyperactivity Disorder” Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Neurologie (DGPPN), Berlin.

**SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG**

„Ich, Meline Stoy, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Motivationale und emotionale Prozesse bei Patienten mit Aufmerksamkeits-/Defizit-Hyperaktivitätssyndrom und der Einfluss einer Methylphenidatbehandlung in der Kindheit- drei funktionelle Kernspintomographieuntersuchungen“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

14. August 2011

Meline Stoy

### DANKSAGUNG

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Andreas Ströhle, danke ich ganz herzlich für seine zuverlässige Betreuung. Er war immer für mich ansprechbar, bewahrte stets einen kühlen Kopf und hat mir viel Freiraum gelassen. Ich danke ihm für sein großes Vertrauen, seine Flexibilität und seine beharrliche Förderung.

Herrn Prof. Dr. med. Michael Huss danke ich für die finanzielle Unterstützung des Projektes und die vertrauensvolle Herausgabe seiner Daten. Ohne die immense Vorarbeit der Abteilung für Psychiatrie des Kindes- und Jugendalters und die Kontaktpflege zu den Probanden über lange Jahre wäre diese Dissertation nicht durchführbar gewesen.

Den Mitgliedern der Arbeitsgruppen „Angst und ADHS“ und „Emotional Neuroscience“, insbesondere Lorna Schlochtermeier, Dr. Florian Schlagenhaut, André Wittmann, Dr. Anja Siegmund, Britta Neumann, Elisabeth Wolff, Dr. Anne Beck und Dr. Jana Wrase gilt mein Dank für ihr beständiges Engagement und die Möglichkeit zur Mitarbeit in einem sehr kollegialen und freundschaftlichen Klima. Sie haben stets ihr Wissen und ihre Ressourcen mit mir geteilt.

Frau Lorna Schlochtermeier danke ich außerdem für ihre großartige Unterstützung bei der Durchführung und Auswertung des Emotionsexperimentes. In ihr hatte ich eine ADHS-Verbündete in der Arbeitsgruppe und darüber hinaus eine Muttersprachlerin, die sich auch in letzter Sekunde meine englischsprachigen Manuskripte durchgelesen hat.

Herrn Dr. med. Florian Schlagenhaut gilt mein besonderer Dank für seine uneigennütige Unterstützung und seine wertvollen Anregungen zur Analyse, Interpretation und Veröffentlichung der Daten.

Meinem Freund Gordon danke ich von ganzem Herzen für seine selbstlose Unterstützung auf allen Ebenen. Ich weiss, dass ich ihn zuweilen sehr strapaziert und vieles von ihm abverlangt habe, was nicht immer selbstverständlich war.

Meiner Familie bin ich für die unermüdliche, tatkräftige, ideelle sowie materielle Unterstützung zu tiefstem Dank verpflichtet. Ihre unentwegte Förderung meiner Ausbildung und emotionale Zuwendung haben diese Schrift erst möglich gemacht.

Nicht zuletzt danke ich allen Studienteilnehmern ganz herzlich für ihre engagierte und geduldige Teilnahme am Projekt.