

Aus der
Klinik für Allgemeine Pädiatrie
(Direktor: Prof. Dr. med. M. Schrappe)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**ZUR PRÄPULSINHIBITION DES AKUSTISCHEN STARTLES UND
DEM EINFLUSS VON METHYLPHENIDAT BEI KINDERN MIT
AUFMERKSAMKEITSDEFIZIT-/HYPERAKTIVITÄTSSTÖRUNG**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität
zu Kiel

vorgelegt von
ANJA THIEMANN
aus Hamburg

Kiel 2011

1. Berichtstatter: Prof. Dr. M. Krause
2. Berichtstatter: PD Dr. T. Ankermann
Tag der mündlichen Prüfung: 28.03.2013
zum Druck genehmigt, Kiel, den
gez

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Einleitung | 2 |
| 2 | Material und Methoden | 5 |
| 2.1 | Startle-Reaktion und Präpulsinhibition (PPI) | 5 |
| 2.2 | Studiendesign..... | 8 |
| 2.2.1 | Patientenkollektiv | 8 |
| 2.2.2 | Versuchsablauf | 9 |
| 2.3 | Messung..... | 11 |
| 2.4 | Auswertung | 13 |
| 2.5 | Genehmigung durch die Ethikkommission | 15 |
| 3 | Ergebnisse | 16 |
| 3.1 | Patientenkollektiv | 16 |
| 3.2 | Präpulsinhibition..... | 20 |
| 4 | Diskussion | 29 |
| 4.1 | Methodenkritik..... | 29 |
| 4.1.1 | Beurteilung des Patientenkollektivs..... | 29 |
| 4.1.2 | Studiendesign | 30 |
| 4.1.3 | Beurteilung des durchgeführten Versuchsaufbaus..... | 31 |
| 4.1.4 | Bewertung der EMG-Auswertung..... | 32 |
| 4.1.5 | Bewertung der Datenpräsentation und Statistik | 32 |
| 4.2 | Wertung der vorliegenden Ergebnisse | 33 |
| 5 | Zusammenfassung | 38 |
| 6 | Literatur | 40 |
| 7 | Anhang | 44 |
| 7.1 | Studienbeschreibung zur Vorlage bei der Ethikkommission..... | 44 |
| 7.2 | Informationsbrief an die Eltern..... | 45 |
| 7.3 | Einverständniserklärung zur Teilnahme | 46 |
| 7.4 | Fremdbeurteilungsbogen für Diagnose AD(H)S..... | 47 |
| 7.5 | Selbstbeurteilungsbogen für Diagnose AD(H)S | 49 |
| 8 | Danksagung | 51 |
| 9 | Lebenslauf | 52 |

1 Einleitung

„Er gaukelt und schaukelt, er trappelt und zappelt auf dem Stuhle hin und her.“

Wer kennt sie nicht, die Geschichte vom Zappel-Phillip?

Schon 1845 hat der Frankfurter Arzt Heinrich Hoffmann unter dem Pseudonym Reimerich Kinderlieb (Kinderlieb 1845) die Symptome der Diagnose Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (AD(H)S) in seinem „Struwelpeter“ beschrieben. Heute ist die AD(H)S die häufigste emotionale, kognitive und motorische Verhaltensstörung der Kindheit und Jugend (Goldman et al. 1998; Jensen et al. 1999). Sie ist gekennzeichnet durch Unaufmerksamkeit, Impulsivität und motorische Unruhe (Wilens et al. 2002). Zudem leiden die Kinder unter einer geringen Frustrationsschwelle, an Tagträumen sowie an häufig wechselnden Aktivitäten und haben Schwierigkeiten, Probleme strukturiert zu organisieren (Wilens et al. 2002). Jungen sind dreimal häufiger betroffen als Mädchen (Barkley and Biederman 1997; Brown et al. 2001).

Die Diagnose der AD(H)S steht auf drei Säulen: der Aufmerksamkeitsstörung, der Hyperaktivität und der Impulsivität (Döpfner et al. 2008). In der Praxis gibt es unterschiedliche Tests und Fragebögen, um die einzelnen Komponenten der Störung zu beurteilen. Es gibt keine Norm, in welchem Alter welche Tests in welchen zeitlichen Abständen durchgeführt werden müssen. Dies führt zu einer gewissen Uneinigkeit der Diagnosestellung. Zusätzlich erschwerend erscheint die Tatsache, dass es sich um eine insgesamt sehr heterogene Gruppe betroffener Kinder handelt mit ganz unterschiedlicher Ausprägung der verschiedenen Symptome.

Die Neurobiologie der AD(H)S ist weitestgehend noch ungeklärt (Kaufmann et al. 2009). Es gibt mehrere unterschiedliche Erklärungsansätze und therapeutische Modelle. In einem Modell wird beispielsweise angenommen, dass Methylphenidat die Konzentration der Katecholamine inklusive Dopamin und Norepinephrin steigert, indem es deren Wiederaufnahme blockiert (Seeman and Madras 1998). Obwohl man die genauen Wirkmechanismen von Methylphenidat bei dieser Störung nicht kennt und somit nicht erklären kann, warum es wirkt, ist es dennoch die am häufigsten verordnete medikamentöse Therapie zur Behandlung der AD(H)S mit nachgewiesener Wirkung (Tucha et al. 2006).

Neben den zahlreichen Symptomen ist eine interessante Beobachtung bei der AD(H)S, dass sie häufig mit einer monosymptomatischen Enuresis assoziiert ist (Ornitz et al. 1992). Die Pathophysiologie der monosymptomatischen Enuresis ist ebenso wie die der AD(H)S bis heute noch nicht vollständig verstanden (Sumner et al. 2006).

Studien an Kindern mit Enuresis konnten eine reduzierte Reflexhemmung (Präpulsinhibition (PPI)) in Startle-Versuchen nachweisen, die durch eine gleichzeitig vorliegende AD(H)S noch stärker ausgeprägt, jedoch bei AD(H)S ohne Enuresis nicht nachweisbar war (Ornitz et al. 1999). Die Messung der PPI der akustischen Startle-Reaktion ist eine anerkannte Methode, um die Mechanismen des so genannten „sensorimotor Gatings“ nachzuweisen (Feifel et al. 2009). Beim „sensorimotor Gating“ handelt es sich um eine zentrale Reflexkontrolle auf Hirnstammebene, die bedeutungslose Informationen von bedeutsamen unterscheidet und diese herausfiltert und somit unterdrückt. Auf diese Weise werden nur wichtige Informationen im Gehirn verarbeitet (Schwabe et al. 2009). So wird beispielsweise die akustische Information über ein vorbei fliegendes Flugzeug keinen Einfluss auf laufende Tätigkeiten, wie zum Beispiel Fahrrad fahren, haben. Bei Kindern mit AD(H)S erscheint genau diese Funktion defizitär, da diese Kinder scheinbar nicht zwischen „wichtigen“ und „unwichtigen“ Informationen unterscheiden können. Ein Kind mit AD(H)S könnte so zum Beispiel durch das Flugzeug derart abgelenkt werden, dass es sich nicht mehr auf das Fahrradfahren konzentrieren kann.

Die PPI ist Teil eines Reifungsprozesses, der bei verschiedenen Erkrankungen verzögert verläuft (Feifel et al. 2009). Bei Kindern mit Enuresis zeigte sich durch eine dDAVP-Therapie (1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin) eine Verbesserung der PPI (Schulz-Juergensen et al. 2007). Einzelne Patienten zeigen neben einer Enuresis auch eine AD(H)S dessen Symptome sich interessanterweise ebenfalls unter der dDAVP-Therapie bessern (S. Schulz-Juergensen, pers. Mitteilung). Auch umgekehrt wurde durch Behandlung einer AD(H)S eine Verringerung der Symptomatik einer monosymptomatischen Enuresis beobachtet (Shatkin 2004). Es liegt die Vermutung nahe, dass es Gemeinsamkeiten in der Pathogenese der AD(H)S und der monosymptomatischen Enuresis gibt. Das führt zur Frage, ob nicht auch bei Kindern mit AD(H)S oder zumindest einem Teil von ihnen die medikamentöse Therapie mit

Methylphenidat eine Verbesserung der PPI zeigt und auf diese Weise ein besseres Verständnis der Wirkmechanismen dieses Medikaments erlangt werden kann.

In dieser Dissertation soll daher die Hypothese geprüft werden, ob bei Kindern mit AD(H)S oder auch nur bei einem Teil dieses Kollektivs die Methylphenidat-Therapie einen Einfluss auf die PPI hat. Eine Bestätigung dieser Hypothese hätte Konsequenzen für das Verständnis dieser Störung und ihrer Therapie.

2 Material und Methoden

Die Fragestellung wurde in der vorliegenden Arbeit im Rahmen einer prospektiven, randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Cross-Over Studie bearbeitet. Dazu wurde bei Kindern mit diagnostizierter AD(H)S die Reflexkontrolle durch Messung der PPI im akustischen Startle-Versuch mit und ohne Methylphenidat getestet.

Bevor auf das Studiendesign eingegangen wird, scheint es sinnvoll zunächst die Startle-Reaktion und die PPI zu erläutern.

2.1 Startle-Reaktion und Präpulsinhibition (PPI)

Die Startle-Reaktion ist ein elementarer Schreckreflex, welcher sowohl beim Menschen als auch bei einer Vielzahl von Tieren vorkommt. Bei der Startle-Reaktion handelt es sich um ein schnelles Zucken der Gesichts- und Körpermuskeln auf einen schnellen und intensiven akustischen, taktilen oder visuellen Reiz. Das Startle-Muster besteht aus Lidschluss und Kontraktionen der Gesichts-, Nacken- und Körpermuskulatur, wie Abbildung 1 zeigt. Dabei handelt es sich um eine protektive Funktion des Körpers zum Schutz vor Feinden mit Flucht oder eventuellen Angriff. Man befindet sich in diesem Augenblick in einer sogenannten flight or fight-Situation (Landis and Hunt 1939). Abbildung 2 illustriert die neuronale Verschaltung der Startle-Reaktion.

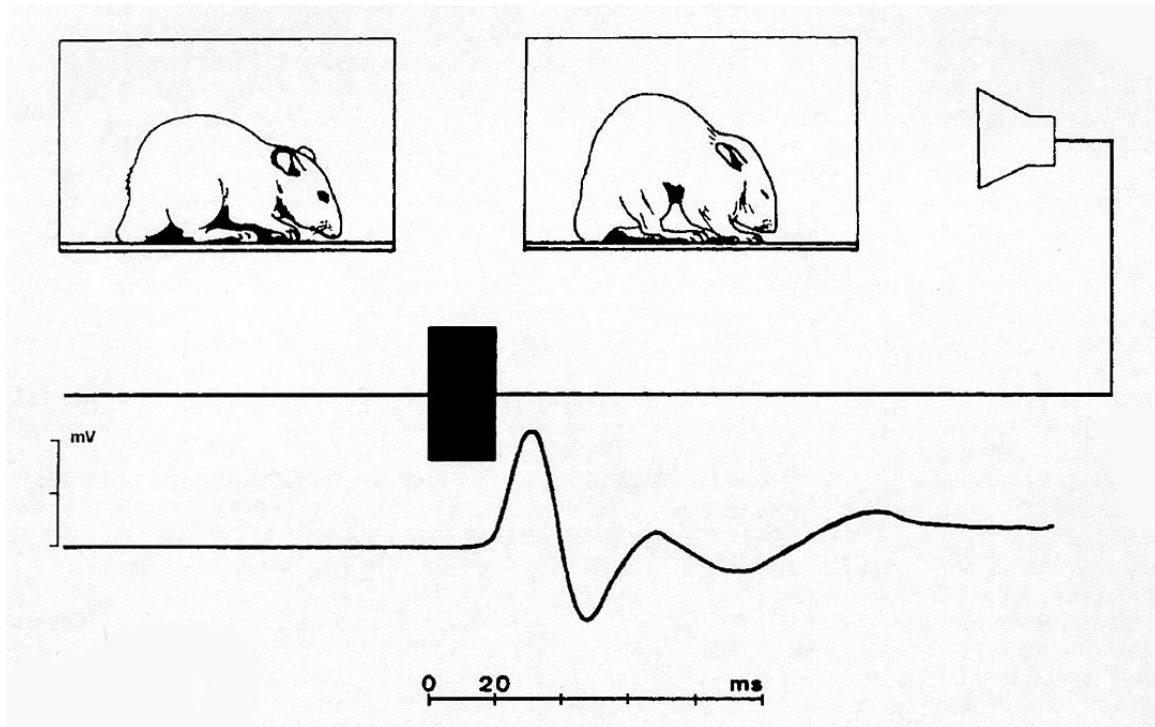


Abbildung 1: Startle-Reflex bei der Ratte (modifiziert aus „The neurobiology of startle“ von Koch, 1999)

Appliziert man einen akustischen Reiz (mittlerer Balken) dann kommt es zu einer Startle-Antwort. Dargestellt ist die Reaktion des ganzen Körpers in Form von Kontraktion der Gesichts-, Nacken- und Körpermuskulatur sowie Lidschluss (siehe obere Abbildung). Der untere Ausschlag stellt die Startle-Antwort in mV ca. 30 msec nach akustischem Signal im EMG der Nackenmuskulatur dar.

Diese Reaktion beziehungsweise die Amplitude der Startle-Reaktion kann durch eine sogenannte Präpulsinhibition (PPI) reduziert werden. Als PPI bezeichnet man eine Hemmung des Startle-Reflexes durch einen akustischen, visuellen oder taktilen Reiz, der 30 – 500 msec vor dem eigentlich auslösenden Reiz auftritt und selbst keine Reaktion auslöst (Hoffman and Ison 1980). Der neuronale Kreislauf, der die PPI reguliert, beinhaltet limbische und kortico-striato-thalamische Strukturen, wobei der Nucleus accumbens eine zentrale Rolle bei der Modulation spielt (Fendt et al. 2001; Pothuizen et al. 2005).

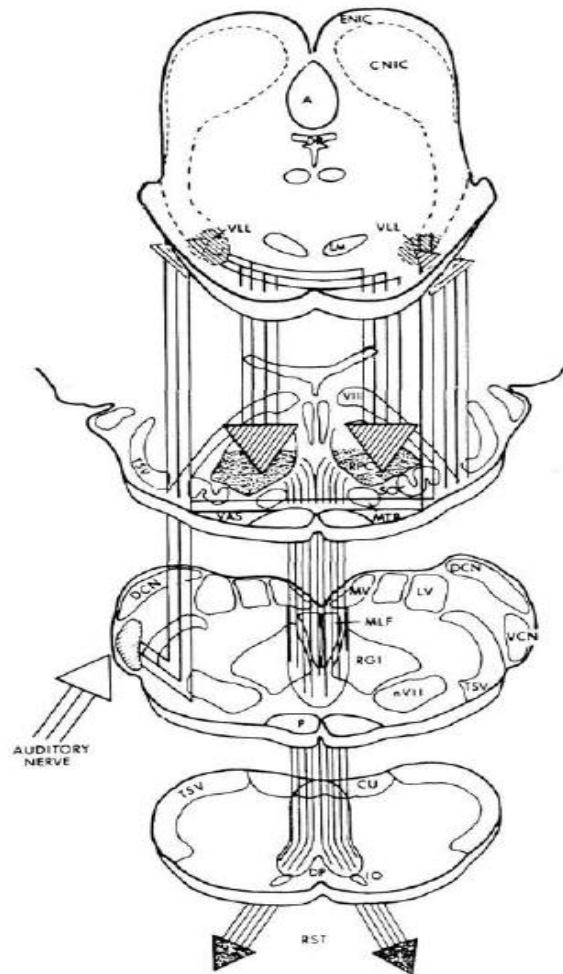


Abbildung 2: Hirnstammreflex der akustischen Startle-Reaktion (modifiziert aus „Pharmacological and anatomical analysis of fear conditioning using the fear-potentiated startle paradigm“ von Davis, 1986)

Über den Hörnerv aufgenommene Informationen werden über den Nucleus cochlearis ventralis weiter geleitet über den lateralen Lemniscus an den Nucleus reticularis pontis. Die Reflexantwort breitet sich dann weiter über den Tractus reticulospinalis bis zu den motorischen Zellen des Vorderhorns aus, was zur motorischen Startle-Antwort in Form von Muskelkontraktion führt.

Gemessen wird die Inhibition in Prozent des nicht inhibierten Signals. Die PPI ist von mehreren Faktoren abhängig, wie zum Beispiel von Medikamenten, dem Grad der Müdigkeit und auch dem Alter. Je älter ein Kind ist, desto höher ist die durchschnittliche Inhibition (Meir 2009) (Siehe Abbildung 3).

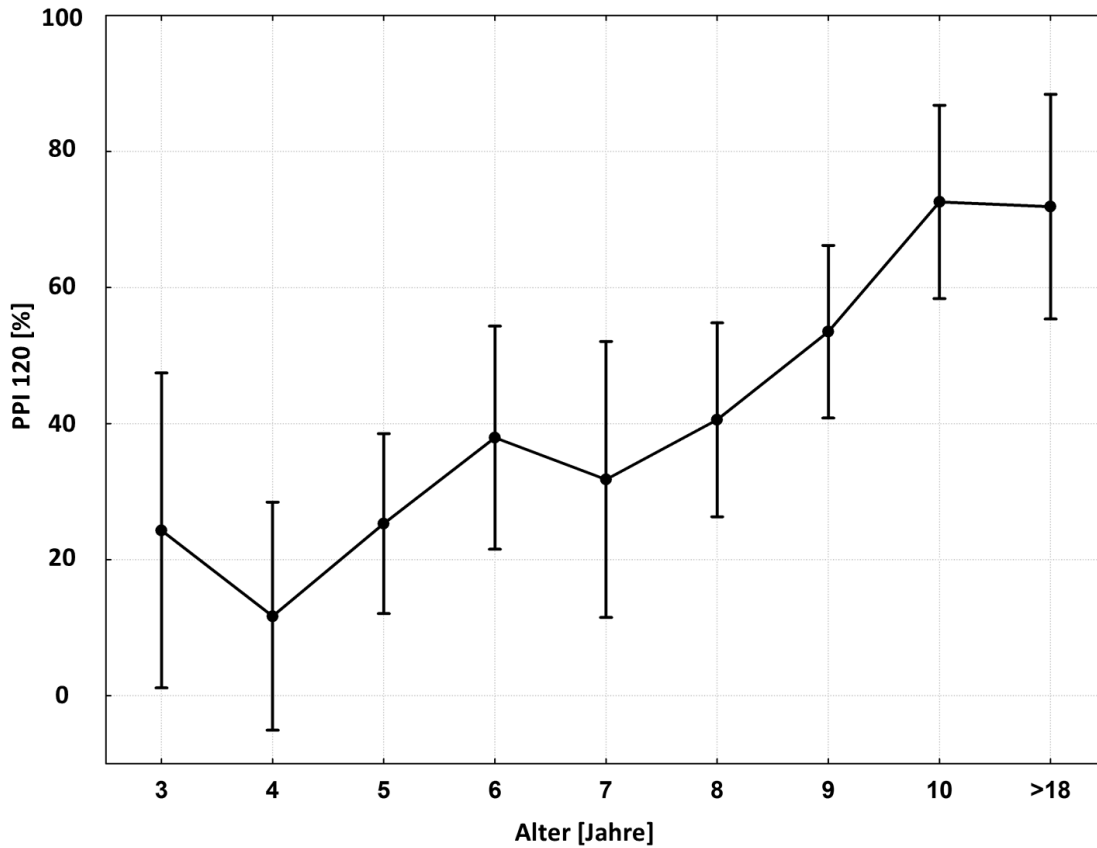


Abbildung 3: Altersabhängigkeit der PPI 120 (modifiziert nach Meir 2009)

Die Punkte beschreiben den Mittelwert der jeweiligen PPI einer Altersgruppe. Die Querstriche geben das 95%-Konfidenzintervall an.

2.2 Studiendesign

2.2.1 Patientenkollektiv

Vor Beginn der Untersuchung wurde die Probandenzahl auf 30 bis 35 Kinder festgelegt. Rekrutiert wurden Kinder, bei denen eine AD(H)S diagnostiziert worden war und die deshalb bereits mit Methylphenidat behandelt wurden.

Die Rekrutierung erfolgte über die Kinderarztpraxis Dres. Baumgarten-Walczak und Chavez-Kattau (Lange Brückstraße 9, 24211 Preetz), die Kinderarztpraxis Dres. Wüstemann, Schroeter und von Bismarck (Goethestraße 4, 24116 Kiel) sowie über

die psychologische Ambulanz der Klinik für allgemeine Pädiatrie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel (Arnold-Heller-Straße 3, 24105 Kiel).

Die Einschlusskriterien für die Untersuchung waren folgendermaßen definiert:

1. Die Kinder sollten nicht älter als 16 Jahre sein.
2. Die Diagnose AD(H)S musste durch einen Kinderarzt mit den zurzeit üblichen Testverfahren diagnostiziert worden sein.
3. Die Kinder mussten bereits unter laufender medikamentöser Therapie mit Methylphenidat sein.

2.2.2 Versuchsablauf

In den oben genannten Praxen wurde nach geeigneten Kindern gesucht. Bei Kindern mit der Diagnose AD(H)S wurden die Einschlusskriterien überprüft. Erfüllte ein Kind diese Kriterien, wurden Kind und Eltern über die Untersuchung informiert und aufgeklärt. Wenn die Eltern sich bereit erklärten, ihr Kind an der Untersuchung teilnehmen zu lassen, erhielten sie eine Einverständniserklärung (siehe Anhang). Diese musste vor Beginn der Untersuchungen unterzeichnet werden. Fragen wurden während des gesamten Untersuchungszeitraumes beantwortet.

Gemessen wurden okuläre Startle-Reaktionen auf akustische Stimuli. Die Probanden wurden einmal unter Methylphenidat und einmal unter Placebo getestet. Dabei wurde jeweils ein Orbicularis-oculi-EMG (Elektromyografie) abgeleitet.

Die Studie beinhaltete für jedes Kind zwei Termine. An den Testtagen wurde nur die Studienmedikation eingenommen. Auf die eigene musste dementsprechend verzichtet werden. Die erste Medikation (Röhrchen A) wurde per Post verschickt. Die zweite Medikation (Röhrchen B) erhielten die Probanden am Tag der ersten Testung. Bei der Medikation beider Tage handelte es sich einerseits um Methylphenidat (in der vom Kinderarzt verschriebenen Dosierung) in Tablettenform und andererseits um ein Placebo, ebenfalls in Tablettenform. Die Tabletten waren weder im Geschmack, Geruch noch mit bloßem Auge voneinander zu unterscheiden.

Keiner der in den Versuchsaufbau involvierten Personen wusste, um welche Substanz es sich jeweils handelte. Die Kinder sollten die Tabletten jeweils 45 Minuten vor Beginn der Testung einnehmen. Es wurden zwei verschiedene Medikamentenröhrchen (A für den ersten Termin und B für den zweiten Termin) mit dem Verum und mit dem Placebo bestückt. Per Los wurde entschieden, ob sich das Verum beziehungsweise das Placebo in Röhrchen A oder Röhrchen B befand (siehe Abbildung 4).

Erst nach komplett abgeschlossener Datenerhebung wurde die Verschlüsselung aufgehoben und mit der Auswertung der Daten begonnen.

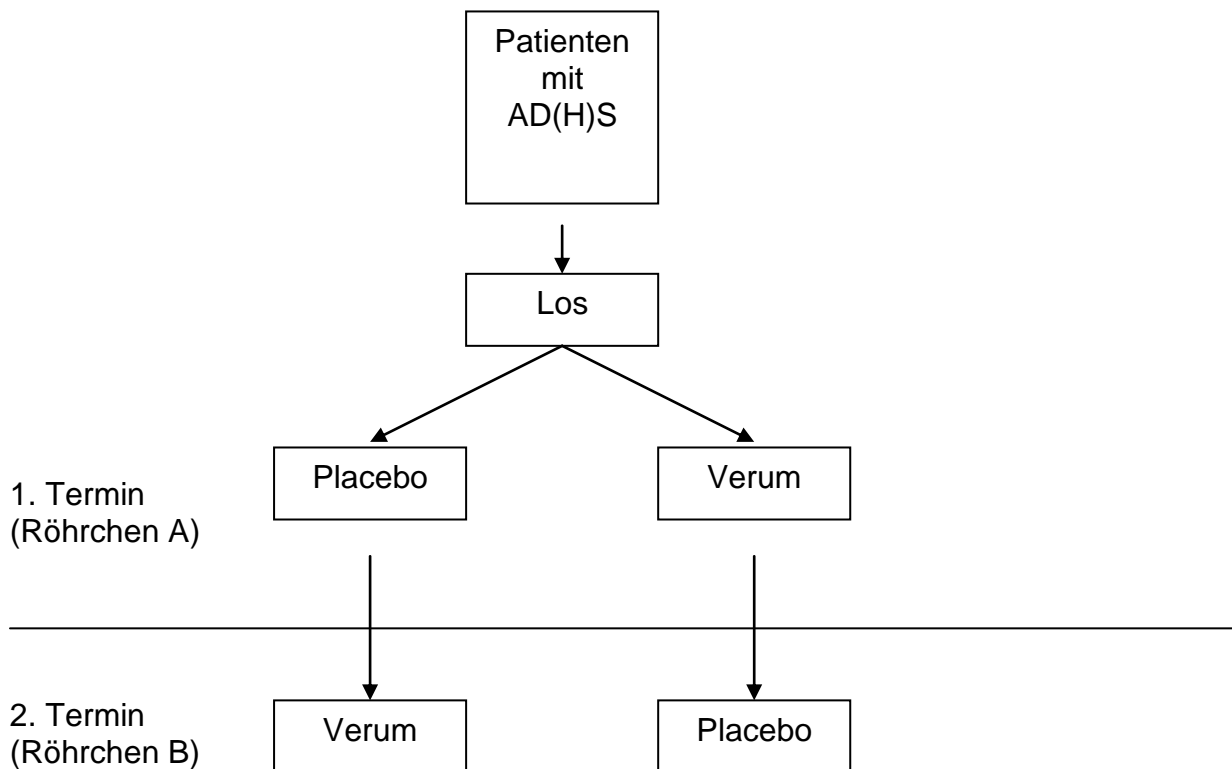


Abbildung 4: schematische Darstellung der Medikamenteneinnahme

Jedem Kind mit einer AD(H)S wurde für den ersten Termin ein Röhrchen A mit der Post geschickt. Per Los wurde entschieden, ob es mit dem Verum oder mit dem Placebo bestückt war. Für den zweiten Termin erhielten die Kinder ein Röhrchen B. Enthielt das erste Röhrchen beispielsweise das Placebo, so enthielt das Röhrchen B das Verum und umgekehrt.

2.3 Messung

Die Messung gestaltete sich wie folgt. Der Proband wurde vor einem Bildschirm platziert. Für die Ableitung des EMGs wurden Silber/Silber-Chlorid-Elektroden verwendet, die mit SYNAPSE®-Elektrodengel gefüllt und auf die Haut geklebt wurden. Abbildung 5 zeigt die Position der Elektroden für die Ableitung des EMGs des Musculus orbicularis oculi unter dem linken Auge. Eine befindet sich im Abstand von 0,5 cm unter dem Unterlidrand unterhalb der Pupille, die zweite versetzt um 1 cm lateral und 0,4-0,8 cm kranial bogenförmig zu der Ersten. In der Stirnmitte befindet sich die Referenzelektrode. Der Elektrodendurchmesser beträgt für das Paar unter dem Auge 4 mm innen und 8 mm außen, für die Referenzelektrode auf der Stirn 8 mm innen und 12 mm außen.

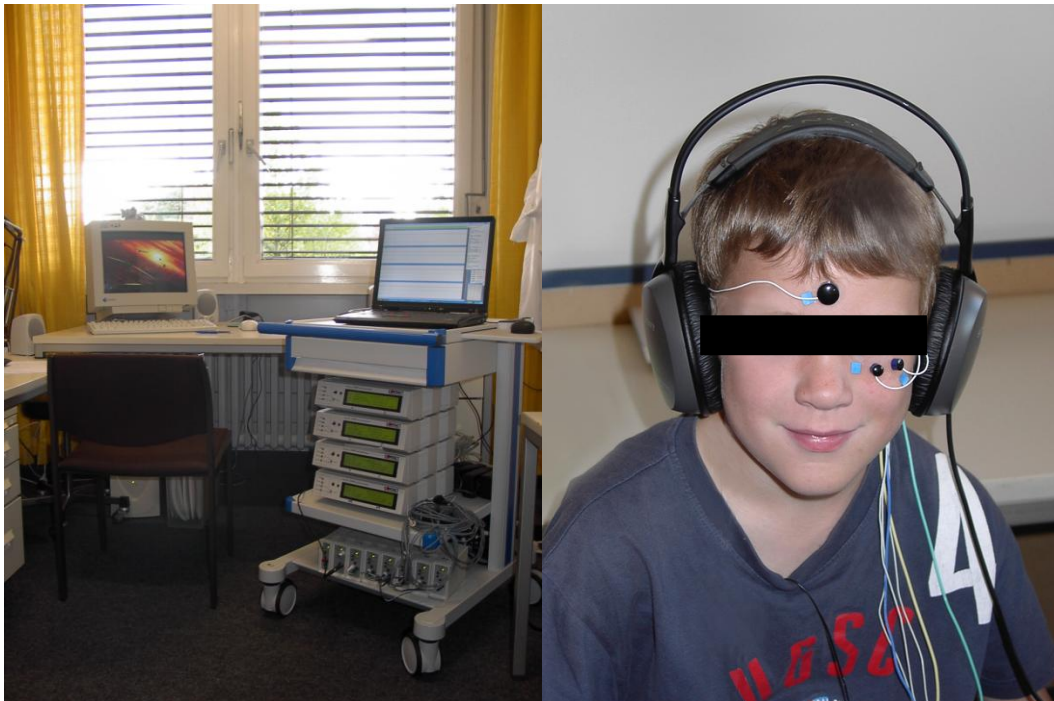


Abbildung 5: Arbeitsraum mit Messgerät und Laptop; Anlage der Klebeelektroden

Links: Raum der Messung in der Klinik für allgemeine Pädiatrie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel mit Laptop und Messgerät

Rechts: Kind mit Klebeelektroden unter dem linken Auge (Musculus orbicularis oculi) sowie Referenzelektrode auf der Stirn und Kopfhörer

Das abgeleitete EMG wurde auf einem Bildschirm sichtbar gemacht (siehe Abbildung 6). Entlang einer Geraden stellen sich Kontraktionen des Musculus orbicularis oculi

als Ausschläge dar. Die optimale Position der Klebeelektroden wurde überprüft. Dabei mussten die Ausschläge klein und der Gerade angenähert sein. Jedes Augenzwinkern zeigte einen Ausschlag.

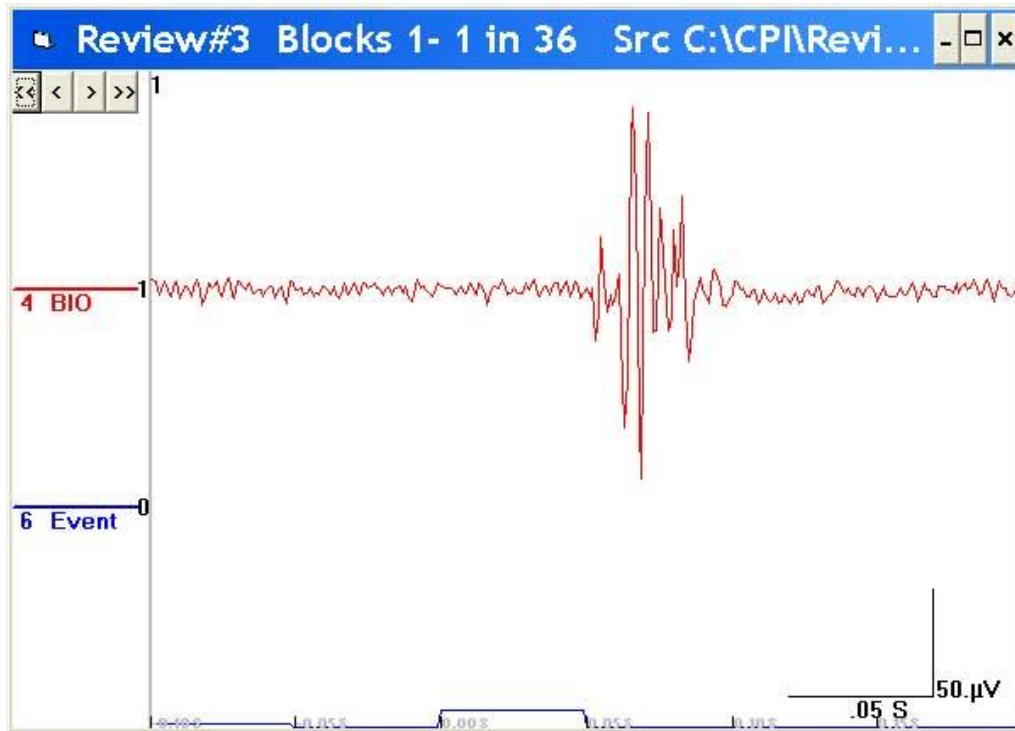


Abbildung 6: Ausschlag eines EMGs eines Musculus orbicularis oculi bei schnellem Lidschluss

Deutlich sichtbarer Ausschlag in einem abgeleiteten EMG des linken Musculus orbicularis oculi, nachdem ein Proband die Augen schnell geschlossen hatte.

Im Vorfeld der Testung wurde mit den Probanden geübt, die Ausschläge des EMGs möglichst klein zu halten. Dabei sollten die Probanden ihr Gesicht soweit möglich entspannt lassen. Nachdem die Probanden sich an die Klebeelektroden gewöhnt hatten, wurde ihnen ein Kopfhörer aufgesetzt, über den sie bei der Testung zwei verschiedene akustische Stimuli zu hören bekamen. Erzeugt wurden die Stimuli von einem Soundgenerator der Firma Contact Precision[®]. Dabei handelte es sich zum einen um ein 95 dB „Knacken“ („white noise“) mit der Länge von 50 ms und zum anderen um eine Kombination aus dem „Knacken“ mit einem um 120 ms vorangehenden 65 dB Ton von 1000 Hz mit einer Länge von 25 ms (siehe Abbildung 7).

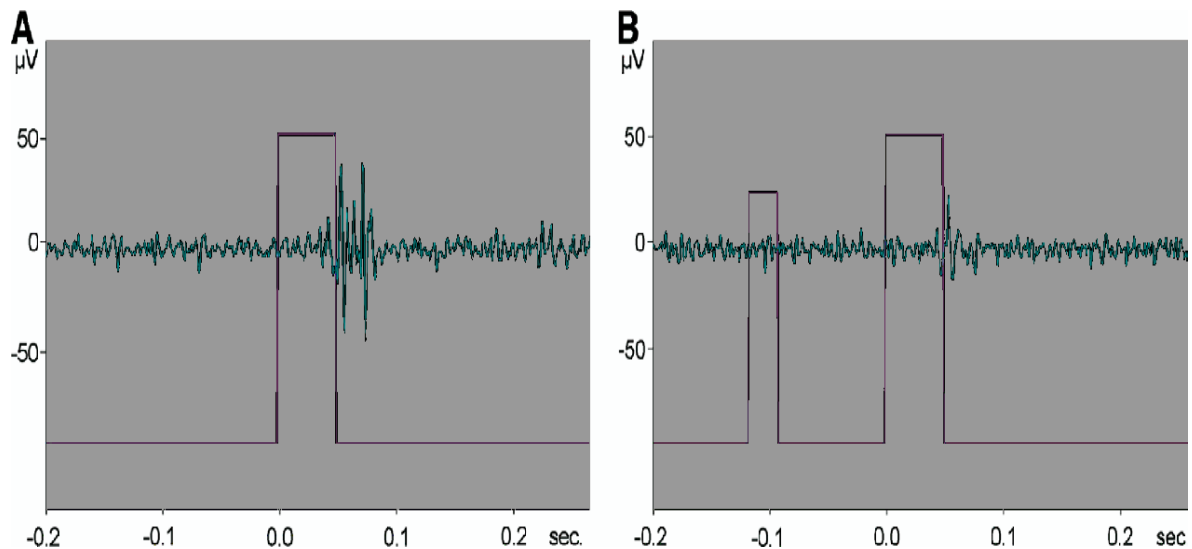


Abbildung 7: Startle-Reaktion mit und ohne PPI

a: „white noise“ (95 dB „Knacklaut“) mit nachfolgender Kontraktion des Musculus orbicularis oculi

b: 65 dB Ton von 1000 Hz gefolgt von „white noise“ mit verringerter Kontraktion des Musculus orbicularis oculi als Ausdruck der stattgefundenen Inhibition

Die letztere Geräuschkombination soll die PPI auslösen. Die zeitliche Ab- und Reihenfolge beider Stimuli wurde per Zufallsprinzip vom Computer gewählt, um einen Gewöhnungseffekt zu verhindern.

Nach den Vorbereitungen folgte die Testung. Während einer stumm geschalteten Szene aus dem Zeichentrickfilm „Ice Age“ hörten die Probanden jeweils 20 „white noises“ und 20 Kombinationen aus 65 dB Tönen und „white noises“. Die EMG-Ausschläge wurden aufgezeichnet und gespeichert.

Dieser Aufbau wurde an beiden Terminen identisch durchgeführt.

2.4 Auswertung

Vor der Auswertung der Daten wurden Kriterien festgelegt, die eine gültige Messung definieren sollten. Alle Messungen wurden nach diesen Kriterien beurteilt.

1. Die Startle-Reaktionen mussten sich deutlich von der Nulllinie unterscheiden, damit die Startle-Messung insgesamt in die Auswertung eingeschlossen wurde.

2. Eine Startle-Reaktion wurde als Ausschlag im EMG definiert, der zwischen 20 ms und 80 ms nach dem Stimulus beginnt („Onset Latency“) und nicht zur Nulllinie zurückkehrt. Innerhalb von 20-105 ms musste sein Maximum erreicht sein („Peak Amplitude“). Fand eine Kontraktion des Musculus orbicularis oculi oder ein Lidschluss in diesem Zeitfenster statt, wurde er als Startle-Reaktion gewertet. Enthielt eine Startle-Antwort mehrere Peaks, wurde der höchste Peak gewertet. Die maximale Amplitude wurde aus der Differenz der „Peak“-Amplitude und der EMG-Grundaktivität in einem Zeitfenster 200 ms vor dem Stimulus ermittelt.
3. Eine einzelne Startle-Reaktion innerhalb einer Messung wurde nicht gewertet und für ungültig erklärt, wenn innerhalb der 200 ms vor dem Startle-Stimulus oder in den 20 ms danach eine deutliche Augenbewegung oder ein Blinzeln im EMG sichtbar war.

Erfüllte eine Messung die oben genannten Kriterien, wurde die PPI berechnet.

Das Maximum der Startle-Amplitude wurde für jeden Stimulus als größter Ausschlag des Orbicularis oculi-EMGs durch die Software (Psylab[®]) ermittelt.

Hierzu wurden jeweils die auswertbaren Maximalamplituden der Stimuli ohne und mit Präpuls gemittelt (Mittelwert M) und die Inhibition über die prozentuale Reduktion der gemittelten Maximalamplituden errechnet.

In die Berechnung des Mittelwerts gingen nur die gültigen Startle-Reaktionen ein.

Formel zur Berechnung der PPI:

$$PPI = (1 - (M(\text{„Amplituden der Präpuls-Reaktionen“}) / M(\text{„Amplituden der Startle-Reaktionen“}))) \times 100 [\%]$$

Bei der Mitteilung der Messwerte werden die Werte als Mediane mit Spannweite und 95%-Konfidenzintervall angegeben.

Die Ergebnisse wurden mit dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen verglichen. Der Signifikanzbereich wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05 festgelegt.

2.5 Genehmigung durch die Ethikkommission

Die Studie, deren Aufbau und Ablauf sowie die Elternaufklärung und die Einverständniserklärung (siehe Anhang) wurden von der Ethikkommission der Christian-Albrecht-Universität zu Kiel geprüft. Es gab keine Einwände gegen die Durchführung.

3 Ergebnisse

Im Zeitraum von Mai 2006 bis August 2007 nahmen 32 Kinder an der Studie teil. Im Anschluss an die Datenerhebung wurde die Verschlüsselung aufgehoben und mit der Auswertung der Daten begonnen.

Insgesamt konnten 13 Kinder nicht in die Auswertung einbezogen werden: Es zeigten sich bei insgesamt sechs Kindern besonders schwach ausgeprägte Startle-Reaktionen, die kaum unterscheidbar von der Nulllinie und somit nicht auswertbar waren (Non-Responder). Eines dieser Kinder ist im Verlauf zusätzlich psychiatrisch auffällig geworden. Bei drei Probanden waren die Ergebnisse nicht auswertbar, da bei großem Grundrauschen die plausiblen Startle-Ausschläge nicht identifizierbar waren. Aufgrund einer Fehlfunktion des Stimulationsprogramms lagen bei einem Kind die PPI systematisch 180 ms bis 400 ms vor dem Stimulus. Bei zwei weiteren Kindern lagen die PPIs bei 145 ms bis 460 ms beziehungsweise 140 ms bis 380 ms nach dem Stimulus.

Zudem musste im Verlauf nach Durchsicht der Akten bei zwei Probanden die Diagnose geändert werden. Das erste Kind litt unter einer Lernbehinderung ohne AD(H)S und das zweite Kind, wie bereits erwähnt, wurde im klinischen Verlauf psychiatrisch auffällig.

Insgesamt konnte bei 19 Kindern die Auswertung durchgeführt werden. Bei einem Kind muss noch erwähnt werden, dass nur die ersten vier PPIs im geplanten Intervall von 20 ms bis 80 ms lagen und somit nur diese PPIs in die Auswertung mit einbezogen wurden.

3.1 Patientenkollektiv

Bei den 19 Kindern handelte es sich um 4 Mädchen und 15 Jungen.

Alter: Der Altersmedian des Gesamtkollektivs lag bei 12 Jahren, das Altersminimum bei 7 Jahren, das Altersmaximum bei 16 Jahren. Bei den Jungen lag der Median ebenfalls bei 12 Jahren, das Altersminimum bei 7 Jahren und das Altersmaximum bei 16 Jahren. Für die Mädchen lag der Median bei 12,5 Jahren, wobei das Altersminimum bei 11 Jahren und das Altersmaximum bei 14 Jahren lag (siehe Tabelle 1).

Ergebnisse

Gewicht: Der Gewichtmedian betrug 39 kg, wobei das Minimum bei 28 kg und das Maximum bei 68,5 kg lagen. Bei den Jungen lag der Median bei 38 kg, das Minimum bei 28 kg und das Maximum bei 67 kg. Bei den Mädchen lag der Median bei 65,5 kg, das Minimum bei 34 kg und das Maximum bei 68,5 kg (siehe Tabelle 1).

Körpergröße: Für die Körpergröße lag der Median bei 157 cm. Das Größenminimum lag bei 134 cm und das Größenmaximum bei 179 cm. Bei den Jungen lag der Median bei 151,5 cm, das Minimum bei 135 cm und das Maximum bei 179 cm. Bei den Mädchen lag der Median bei 162 cm, das Minimum bei 134 cm und das Maximum bei 165 cm (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: medianes Alter (in Jahren), medianes Gewicht (in kg) und mediane Körpergröße (in cm) der Probanden mit Angabe des Minimums und Maximums

| | | Median | Minimum | Maximum |
|----------------------------|---------|---------------|----------------|----------------|
| Alter (in Jahren) | gesamt | 12 | 7 | 16 |
| | Jungen | 12 | 7 | 16 |
| | Mädchen | 12,5 | 11 | 14 |
| | | | | |
| Gewicht (in kg) | gesamt | 39 | 28 | 68,5 |
| | Jungen | 38 | 28 | 67 |
| | Mädchen | 56,5 | 34 | 68,5 |
| | | | | |
| Körpergröße (in cm) | gesamt | 157 | 134 | 179 |
| | Jungen | 151,5 | 135 | 179 |
| | Mädchen | 162 | 134 | 165 |

AD(H)S: Von den 19 Probanden wurde bei 16 Kindern die Diagnose ADHS (mit Hyperaktivität) gestellt. Drei dieser Kinder waren Mädchen. Bei den restlichen drei Kindern wurde die Diagnose ADS (ohne Hyperaktivität) gestellt. Zwei davon waren Jungen, so dass in unserer Verteilung die Jungen meist eine zusätzliche Hyperaktivität zeigten (siehe Tabelle 2).

Dosierung: Das Häufigkeitsmittel des Methylphenidats lag bei 10 mg. Insgesamt 14 Kinder erhielten diese Dosierung (davon 12 Jungen und 2 Mädchen). Zwei Jungen erhielten eine Dosis von 5 mg, ein weiterer eine Dosis von 15 mg. Eines der

Mädchen erhielt 7,5 mg Methylphenidat und ein Mädchen nahm regelmäßig 20 mg Methylphenidat zu sich (siehe Tabelle 2).

Die niedrigste Dosierung pro kg Körpergewicht betrug 0,11 mg/kg Körpergewicht, die höchste Dosierung lag bei 0,38 mg/kg Körpergewicht. Der Median betrug 0,22 mg/kg Körpergewicht sowohl für das Gesamtkollektiv, als auch für die Jungen und Mädchen allein. Bei den Jungen betrug die geringste Dosierung 0,13 mg/kg Körpergewicht und die höchste Dosis 0,38 mg/kg Körpergewicht. Bei den Mädchen war die niedrigste Dosis 0,11 mg/kg Körpergewicht und die höchste verabreichte Dosis 0,3 mg/kg Körpergewicht (siehe Tabelle 4).

Randomisierung: Aufgrund der Randomisierung fand bei sieben Kindern die erste Testung unter Placebo statt, während bei zwölf Kindern zuerst Methylphenidat verabreicht wurde (siehe Tabelle 3).

Tabelle 2: Bestehende Medikation des Gesamtkollektivs nach Diagnose (ADHS vs. ADS) und Dosierung (in mg) sowie der Jungen und Mädchen allein

| | | gesamt (Anzahl) | Jungen (Anzahl) | Mädchen (Anzahl) |
|--------------------------|-------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Diagnose | ADHS | 16 | 13 | 3 |
| | ADS | 3 | 2 | 1 |
| | | | | |
| Dosierung (in mg) | 5 | 2 | 2 | 0 |
| | 7,5 | 1 | 0 | 1 |
| | 10 | 14 | 12 | 2 |
| | 15 | 1 | 1 | 0 |
| | 20 | 1 | 0 | 1 |

Tabelle 3: Randomisierung des Gesamtkollektivs sowie Jungen und Mädchen allein (erste Testung in Placebo und Verum)

| | | gesamt (Anzahl) | Jungen (Anzahl) | Mädchen (Anzahl) |
|--|----------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Randomisierung (bei erster Testung) | Placebo | 7 | 6 | 1 |
| | Verum | 12 | 9 | 3 |

Tabelle 4: Medikamentendosierung (in mg / kg Körpergewicht) des Gesamtkollektivs, sowie Jungen und Mädchen allein

| | | Median | Minimum | Maximum |
|----------------------|----------------|---------------|----------------|----------------|
| Dosis (mg/kg) | gesamt | 0,22 | 0,11 | 0,38 |
| | Jungen | 0,22 | 0,13 | 0,38 |
| | Mädchen | 0,22 | 0,11 | 0,3 |

Komorbiditäten: Bei zwei Kindern zeigte sich zusätzlich zur AD(H)S eine Rolandi-Epilepsie. Bei einem der Kinder wurde zusätzlich eine Depression diagnostiziert. Eine zusätzliche Legasthenie wurde dreimal berichtet.

Eines der Kinder hatte anamnestisch Probleme mit einer monosymptomatischen Enuresis bis zum zwölften Lebensjahr. Ein weiteres Kind hat bis zum fünften Lebensjahr eingenässt.

Familiäre Häufung: In unserer Probandenpopulation war ein Geschwisterpaar vertreten.

Insgesamt wurde in zehn Familien angegeben, dass die AD(H)S auch bei anderen Familienmitgliedern vorkomme. Meistens jedoch wurde dies nur angenommen, da keine Diagnosestellung durch einen Arzt erfolgt war. Besonders häufig wurde vermutet, dass der Vater der Familie ebenfalls erkrankt sei (in vier Familien). In einer Familie war die Diagnose beim Vater gestellt worden. Zwei Familien vermuteten, dass die Mutter ebenfalls an der AD(H)S leide. Aber auch andere Verwandtschaftsgrade wurden angegeben, wie zum Beispiel Cousin mütterlicher- aber auch väterlicherseits und die Tante, die die Zwillingsschwester einer der verdächtigten AD(H)S-positiven Mütter ist.

In einer Familie konnte keine Aussage über etwaige Verwandte getroffen werden, da das Kind adoptiert worden war.

3.2 Präpulsinhibition

Der Median der PPI des Gesamtkollektivs unter Placebo liegt bei 51,7% (Range 11,2%-82,9%). Unter Methylphenidat beträgt die durchschnittliche PPI 52,4% (Range 2,2%-90,2%). Der Unterschied ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0,49$ somit nicht signifikant (siehe Abbildung 8).

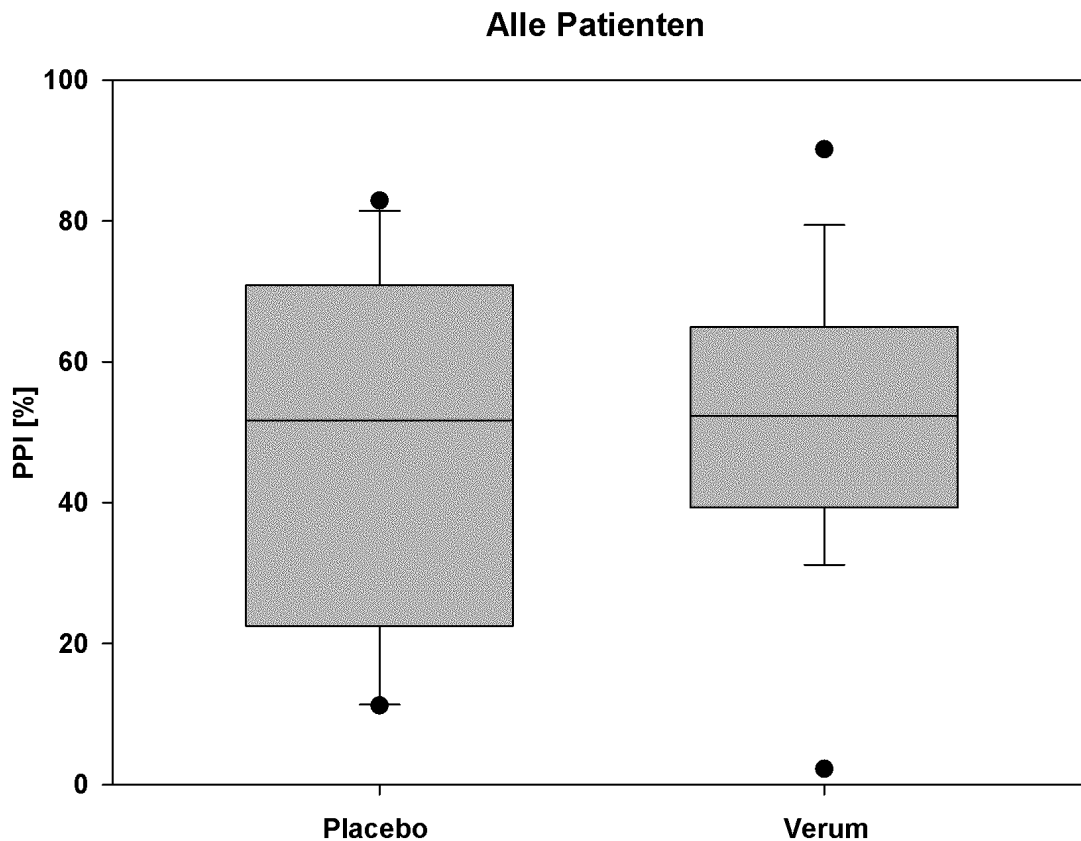


Abbildung 8: PPI aller Kinder mit und ohne Verum

Links: PPI unter Placebo mit Median (erkennbar als horizontaler Strich in der Box. Die obere Boxgrenze entspricht 75%, die untere Grenze entspricht 25%. Die „Whiskers“ geben oben 90% und unten 10% an. Die Punkte entsprechen Ausreißern. Dies gilt für alle nachfolgenden Abbildungen.)

Rechts: PPI unter Verum mit Median

Schlüsselt man die gesamte Gruppe nach Geschlecht auf, zeigt sich bei den Jungen eine PPI unter Placebo von 48,2% (Range 11,2%-82,9%) und unter Verum von 52,4% (Range 2,2%-90,2%). Auch hier weist der p-Wert mit $p=0,151$ auf keinen signifikanten Unterschied hin (siehe Abbildung 9).

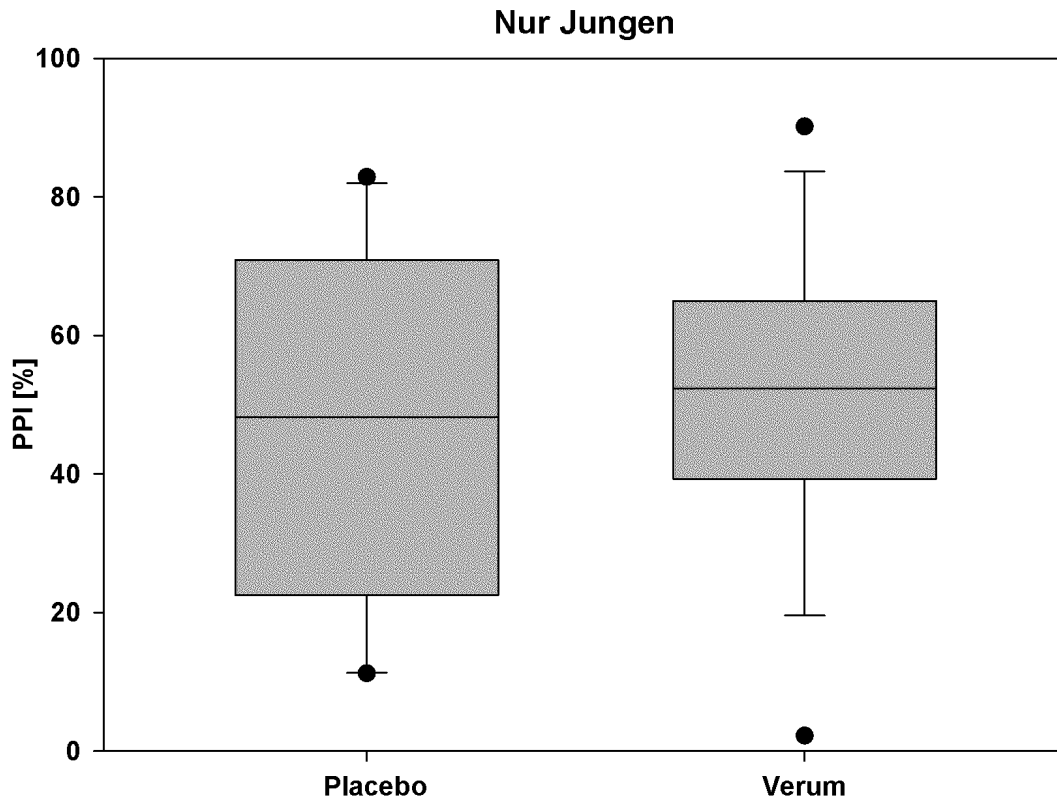


Abbildung 9: PPI der Jungen mit und ohne Verum

Links: PPI unter Placebo mit Median

Rechts: PPI unter Verum mit Median

Der Median der PPI unter Placebo bei den Mädchen beträgt 65,3% (Range 30,7%-74,3%). Der Median der PPI unter Verum zeigt einen Wert von 54,1% (Range 31,5%-69,3%). Der Unterschied ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0,25$ ebenfalls nicht signifikant (siehe Abbildung 10).

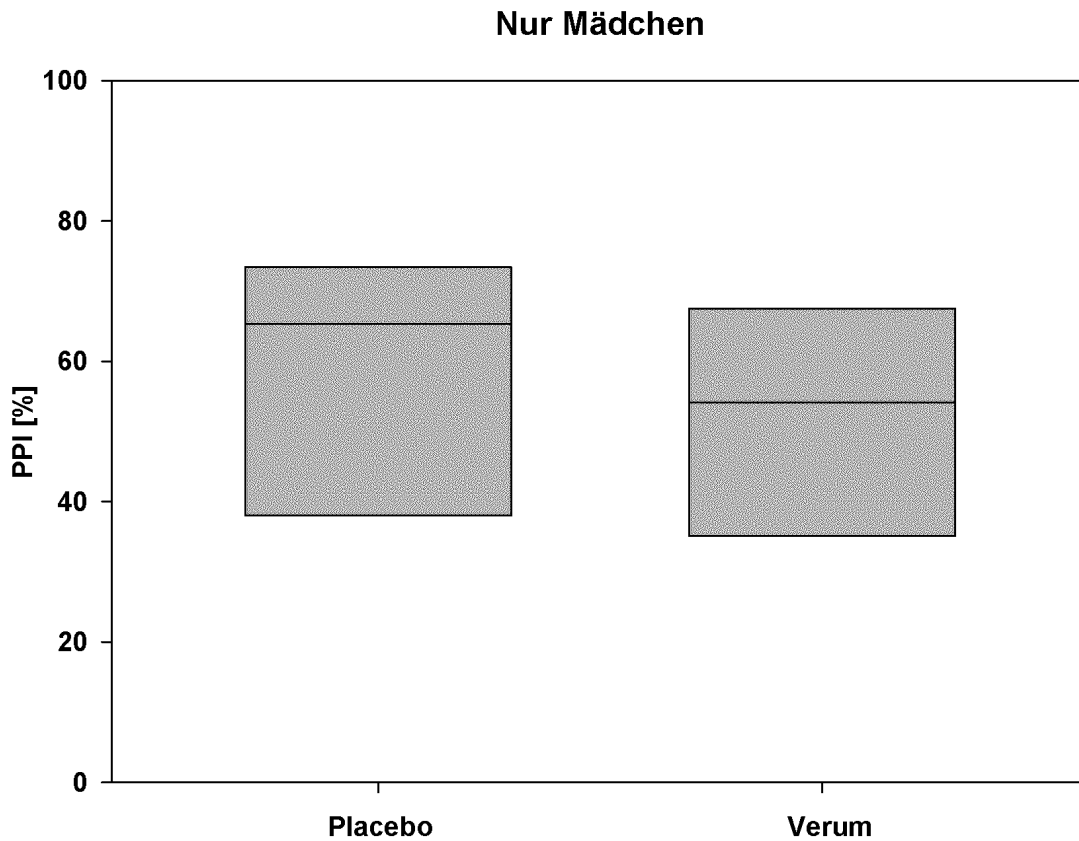


Abbildung 10: PPI der Mädchen mit und ohne Verum

Links: PPI unter Placebo mit Median (aufgrund der geringen Probandenzahl entfallen die „Whiskers“ und Ausreißer)

Rechts: PPI unter Verum mit Median

Bei der Subgruppenanalyse mit Augenmerk auf die Kinder, die an einer ADS mit Hyperaktivität leiden (ADHS), zeigt sich erneut kein signifikanter Unterschied ($p=0,98$). Unter Placebo betrug die PPI 56,1% (Range 11,2%-82,9%), unter Verum 52,6% (Range 2,2%-90,2%) (siehe Abbildung 11).

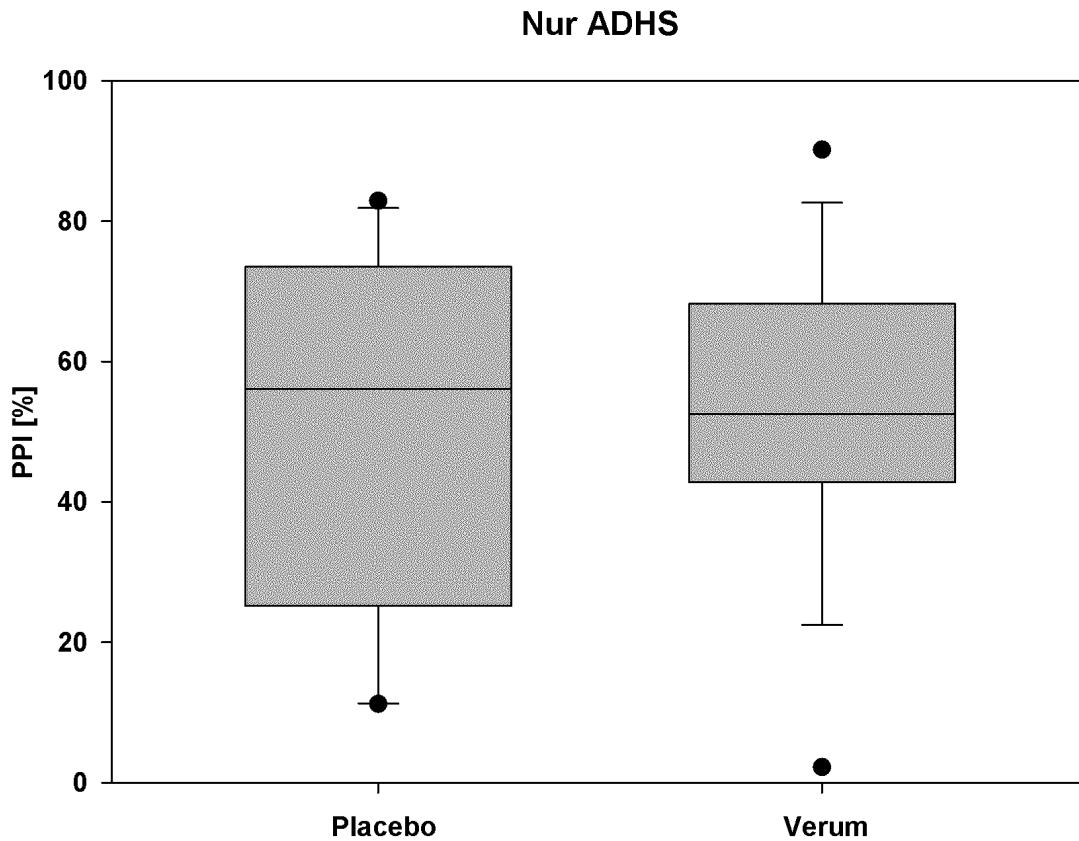


Abbildung 11: PPI aller Kinder mit zusätzlicher Hyperaktivität mit und ohne Verum

Links: PPI unter Placebo mit Median

Rechts: PPI unter Verum mit Median

Ebenso verhält es sich bei den Kindern, die keine Symptome einer Hyperaktivität zeigen (ADS). Hier beträgt die PPI unter Placebo 30,2% (Range 22,5-30,7%) und unter Verum 33,4% (Range 31,5%-58,9%). Auch in dieser Subgruppe ist der Unterschied nicht signifikant ($p=0,25$) (siehe Abbildung 12).

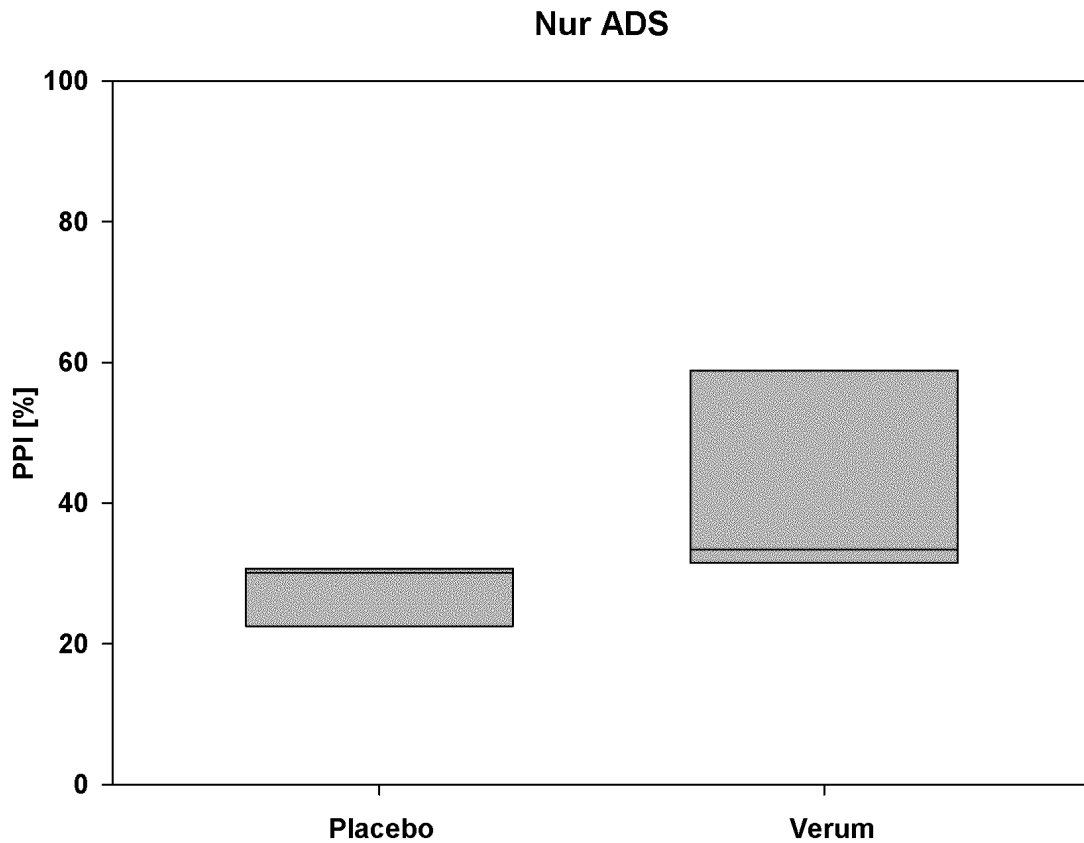


Abbildung 12: PPI aller Kinder ohne Hyperaktivität mit und ohne Verum

Links: PPI unter Placebo mit Median

Rechts: PPI unter Verum mit Median

Der Vergleich der individuellen PPI-Werte mit der altersbezogenen Normalverteilung zeigt teilweise Werte im Normalbereich, teilweise deutlich erniedrigte Werte (siehe Abbildung 13).

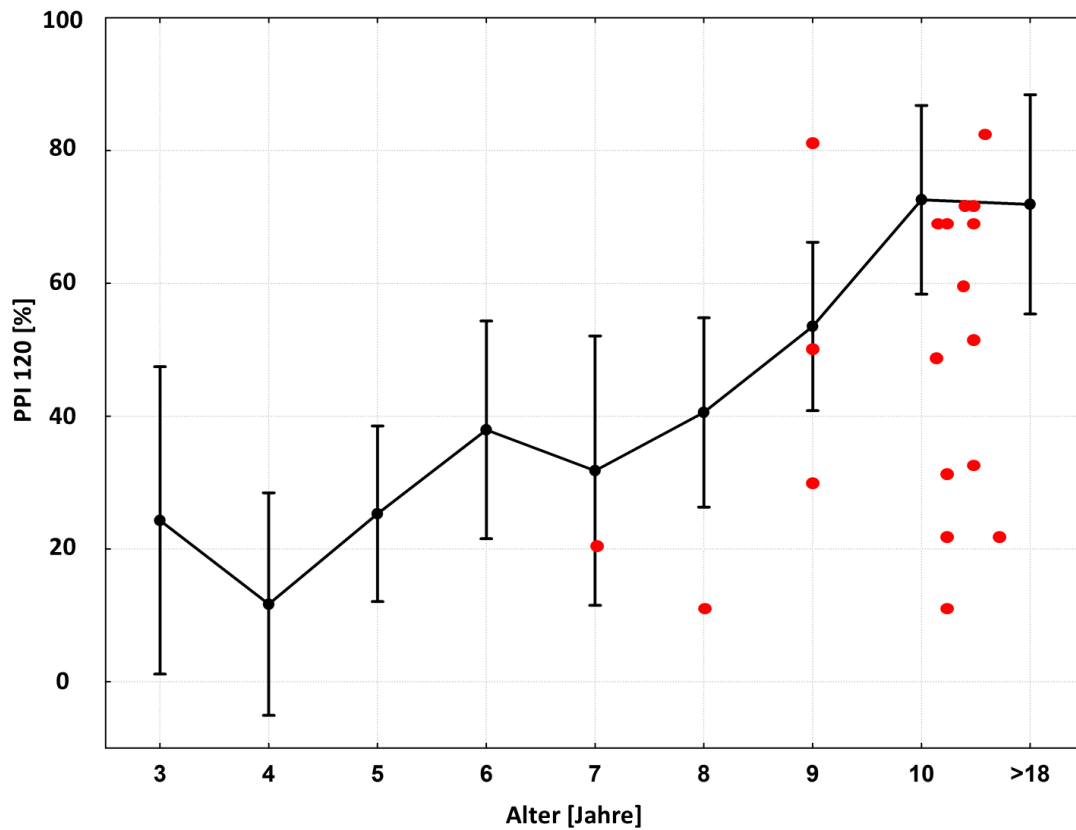


Abbildung 13: Vergleich des normalen Altersmedians der PPI mit den einzelnen PPIs aller Probanden

Schwarz: Werte der PPI nach Alter (modifiziert nach Meir, 2009)

Rot: Einzelwerte der PPI der Probanden unter Placebo

Teilt man daraufhin das Gesamtkollektiv in Subgruppen ober- und unterhalb des Medians der PPI (Basis-PPI unter Placebo), ergibt sich eine Gruppe mit normaler Basis-PPI und eine Gruppe mit deutlich erniedrigter PPI (siehe Abbildung 14). Es ergeben sich aus der Teilung je zwei Gruppen mit neun Probanden, wobei der Proband mit dem Medianwert entfällt.

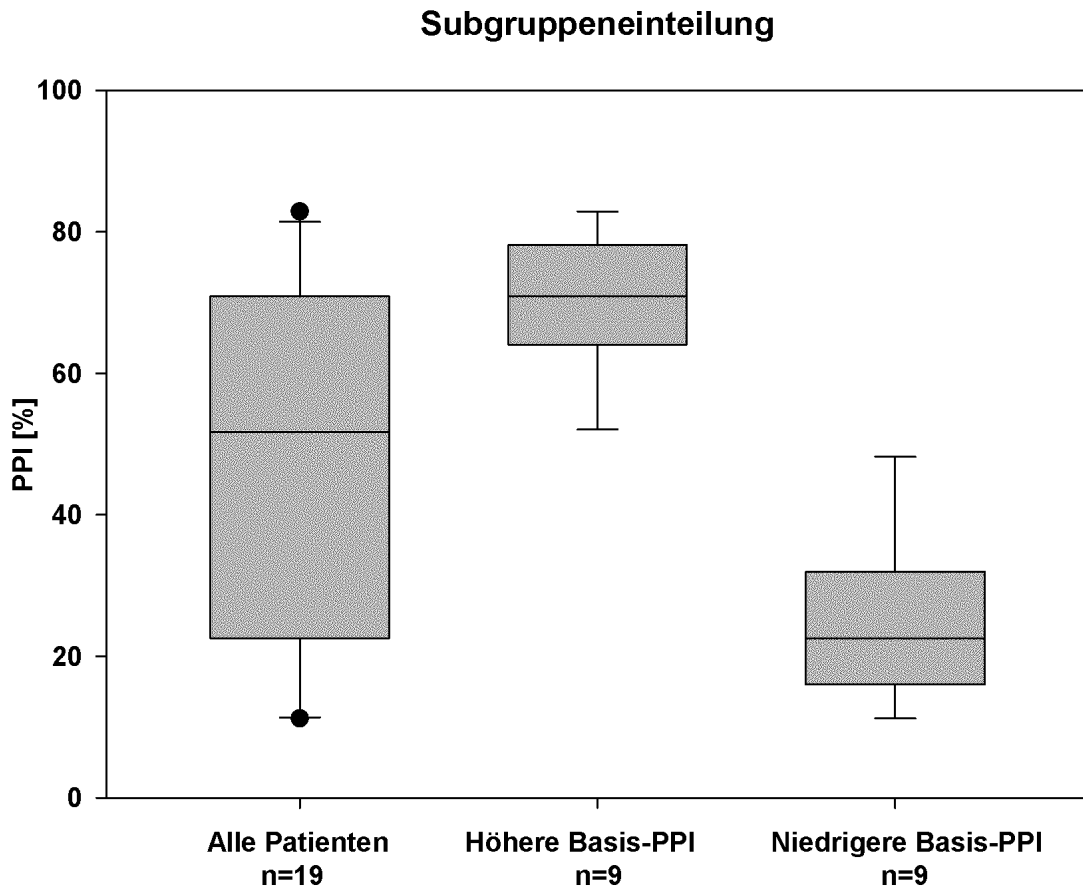


Abbildung 14: PPI aller Kinder sowie der Kinder mit höherer und niedrigerer Basis-PPI unter Placebo

Links: PPI aller Kinder unter Placebo mit Median

Mitte: PPI aller Kinder mit hoher Basis-PPI unter Placebo mit Median

Rechts: PPI aller Kinder mit niedriger Basis-PPI unter Placebo mit Median

In beiden Gruppen zeigen sich jeweils unterschiedliche Veränderungen der PPI durch die Behandlung mit dem Verum.

Die Subgruppe mit höherer Basis-PPI zeigt einen Median der PPI von 70,9% (Range 52,1%-82,3%), der unter Verum sogar auf 65% abnimmt (Range 46,0%-90,2%). Der Unterschied ist mit $p=0,164$ nicht signifikant (siehe Abbildung 15).

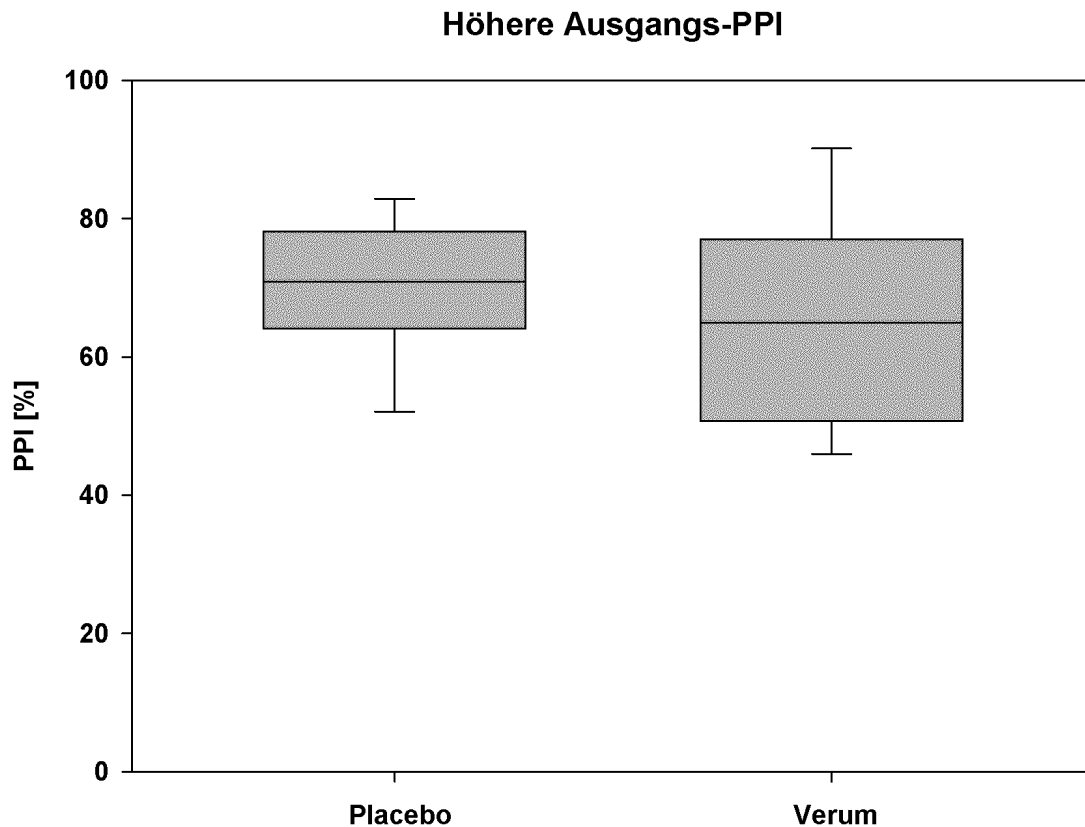


Abbildung 15: PPI aller Kinder mit einer Basis-PPI über 51,7% (unter Placebo) mit und ohne Verum

Links: PPI unter Placebo mit Median

Rechts: PPI unter Verum mit Median

Betrachtet man aber die Subgruppe mit niedriger Basis-PPI zeigt sich ein Median unter Placebo von 22,5% (Range 11,2%-48,2%). Unter Verum beträgt die PPI 39,3% (Range 2,2%-60,3%). Bei einem p-Wert von 0,039 ist dieser Unterschied signifikant (siehe Abbildung 16).

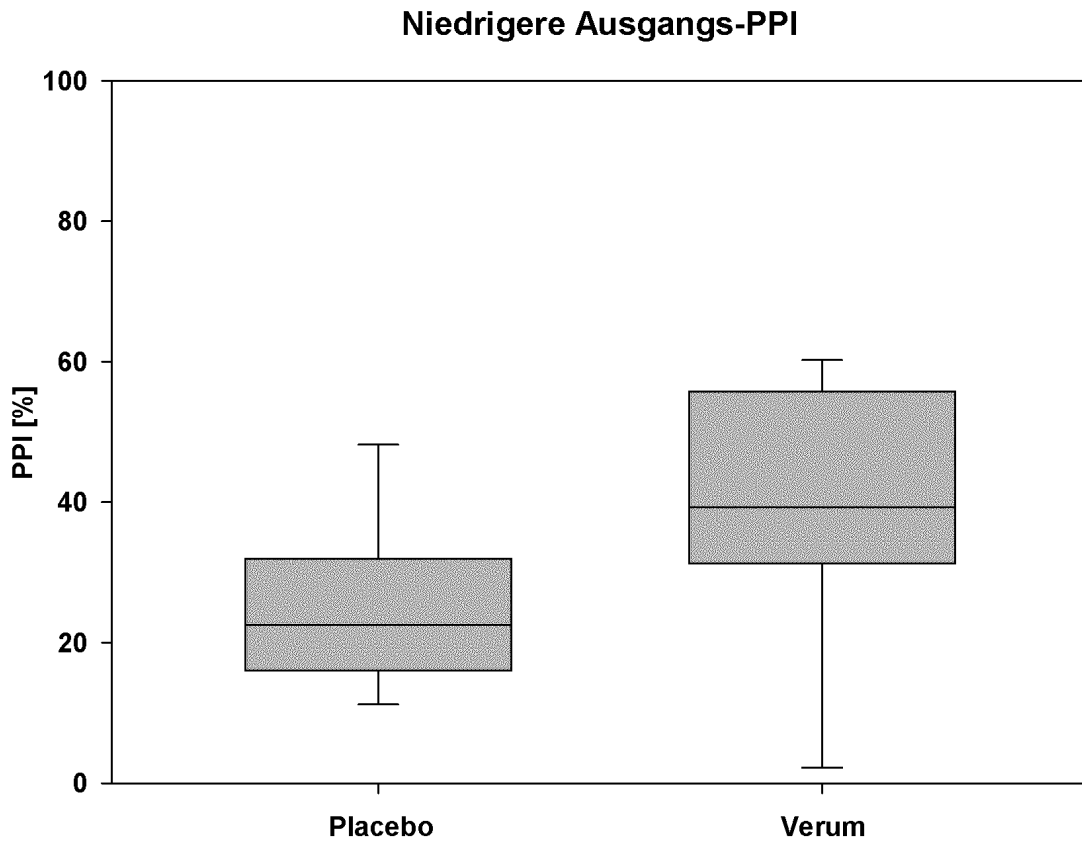


Abbildung 16: PPI aller Kinder mit einer Basis-PPI unter 51,7% (unter Placebo) mit und ohne Verum

Links: PPI unter Placebo mit Median

Rechts: PPI unter Verum mit Median

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob Methylphenidat einen steigernden Einfluss auf die PPI im Startle-Versuch bei Kindern mit AD(H)S hat. Nach Auswertung der erhobenen Daten kann die Frage folgendermaßen beantwortet werden:

Der Vergleich des Gesamtkollektivs zwischen Placebo und Methylphenidat bei Kindern mit AD(H)S im Startle-Versuch zeigt in Bezug auf die PPI keine Unterschiede. Es kann auch kein Trend in einer der Subgruppen (ADHS vs. ADS; Jungen vs. Mädchen) festgestellt werden. Betrachtet man allerdings die Kinder mit tendenziell niedrigerer Basis-PPI (unter Placebo), so kann man durch Methylphenidat eine signifikante Verbesserung der PPI nachweisen.

Die Bedeutung dieser Ergebnisse soll im folgenden Abschnitt unter Berücksichtigung der vorliegenden Literatur kritisch betrachtet und diskutiert werden.

4.1 Methodenkritik

Vor der Bewertung der Ergebnisse soll zunächst auf eventuelle Schwächen in der Methodik näher eingegangen werden.

4.1.1 Beurteilung des Patientenkollektivs

Die Gruppe der Kinder mit einer AD(H)S ist sehr heterogen. Es gibt drei Säulen der Diagnose: die Aufmerksamkeitsstörung, die Hyperaktivität und die Impulsivität (Döpfner et al. 2008). In der Praxis müssen zwei von drei Kriterien erfüllt sein, damit die Verdachtsdiagnose gestellt werden kann. Dafür gibt es in der Praxis zahlreiche Fragebögen und Tests zur Sicherung dieser Verdachtsdiagnose. Neben dem Selbstbeurteilungsbogen (SBB) gibt es den Fremdbeurteilungsbogen (FBB), der sowohl von den Eltern als auch von Lehrern ausgefüllt werden sollte (siehe Anhang). Dort werden für alle drei Kriterien Fragen erhoben und ausgewertet. Zusätzlich gibt

es andere unterstützende Testverfahren, wie zum Beispiel Konzentrationstests (D2-Test oder BP-Test) und Intelligenztests (Kaufmann-Test, Culture Fair Test (CFT) und den Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder (HAWIK)). Bedauerlicherweise gibt es zurzeit keine festen Normen, die für die jeweiligen Altersstufen die jeweiligen Testverfahren vorschreiben. Dadurch hängt die Diagnose mehr vom Ermessen des diagnosestellenden Arztes sowie vom zur Verfügung stehenden Zeitrahmen während der Sprechstunden ab. Andere mögliche Einflussfaktoren der Diagnosestellungen können neben der Erfahrung des Arztes auch die Vorstellungen und Wünsche der Eltern und Lehrer sein. Durch standardisierte vorgegebene Testverfahren könnte die Diagnose einheitlicher gestellt werden.

Der Grad der Ausprägung der einzelnen Merkmale (Aufmerksamkeit, Hyperaktivität, Impulsivität) macht die Heterogenität der Patientengruppe aus, da sie von Kind zu Kind stark variieren. Jedes Kind hat seine eigene unterschiedliche Ausprägung, da die Merkmale bei der Diagnose graduell vorliegen. Korrekterweise müsste man die Diagnose in verschiedene Subgruppen einteilen, da sie insgesamt keine einheitliche Entität darstellen. Nachträglich muss festgestellt werden, dass bedauerlicherweise die durch die Arztpraxen rekrutierten Probanden keine einheitlich homogene Gruppe darstellen, womit nicht gerechnet werden konnte.

Erschwerend kommt hinzu, dass bedauerlicherweise nach Sichtung und Bewertung aller Ergebnisse nur ein geringer Anteil der Kinder in die Auswertung mit einbezogen werden konnte, wodurch die „Power“ der Untersuchung reduziert wurde. Es ist anzunehmen, dass dadurch die Untersuchung weniger repräsentativ ist.

4.1.2 Studiendesign

Bei jedem Kind wurden zwei Messungen an zwei unterschiedlichen Tagen durchgeführt. Um eine Beeinflussung der Ergebnisse seitens der Eltern, der Patienten und der Prüferin zu vermeiden, wurde die Studie als doppelblinde Cross-Over Studie durchgeführt. Die Messungen wurden bei einem Teil der Probanden zuerst unter Placebo und anschließend unter Verum durchgeführt, während die anderen Probanden die Substanzen in umgekehrter Reihenfolge erhielten, wobei die Reihenfolge per Los festgelegt wurde. Die verabreichten Tabletten waren weder in Form, Farbe, Geruch oder Geschmack voneinander unterscheidbar. Es ist allerdings

nicht ganz auszuschließen, dass die Aufrechterhaltung der Verblindung in einigen Fällen unsicher war, da eventuell abweichendes auffällig typisches Verhalten der Kinder auf mögliche Placeboeinnahme hinweisen konnte. Die Kinder sollten an den Testtagen auf ihre eigene Medikation verzichten. Die ausgeteilte Studienmedikation sollte 45 Minuten vor Testung eingenommen werden, da man nach dieser Zeit von einem Wirkeintritt bei Methylphenidat ausgehen kann. Hier ist sicher nicht ganz auszuschließen, dass eine mögliche Fehlerquelle besteht, da die häusliche Tabletteneinnahme nicht überwacht werden konnte.

Zusammenfassend kann man sagen, dass trotz dieser möglichen Unsicherheit das Studiendesign wenige Fehlerquellen bietet.

4.1.3 Beurteilung des durchgeführten Versuchsaufbaus

Die durchgeführten Aufzeichnungen fanden entweder in einem Raum der Klinik für allgemeine Pädiatrie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel oder einem Raum der kinderärztlichen Praxis in Preetz statt.

Während der Messung nahmen die Probanden eine bequeme Sitzhaltung vor einem PC-Bildschirm ein. Zur Minimierung eventuell bestehender Ängste wurden den Probanden detailliert der Ablauf der Messung sowie die Geräte erläutert.

Um Gewöhnungseffekte zu vermeiden, wurde den Kindern kein Testlauf gewährt. Ihnen wurde lediglich im Vorfeld ein Tonbeispiel demonstriert, um eine gewisse Vorstellung zu vermitteln, was sie im weiteren Ablauf erwarten wird.

Die Anlage der Klebeelektroden erfolgte in Anlehnung eines Versuchsaufbaus einer von Ornitz (Ornitz et al. 1992) durchgeführten Studie. Die Klebeelektroden wurden stets von ein und derselben Prüferin angebracht. Hier wurde stets auf die korrekte Anlage geachtet. Zur Überprüfung der korrekten Lage der Klebeelektroden wurde kontrolliert, ob auf dem PC-Bildschirm die Ausschläge des abzuleitenden Ruhe-EMGs annähernd der Nulllinie entsprachen. War dies der Fall, konnte von einer korrekten Anlage ausgegangen werden. Hier ließ sich letzten Endes nicht sicher ausschließen, dass es durch abweichende Anlage der Elektroden zu gewissen Messungenauigkeiten kam. In einigen Fällen ist anzunehmen, dass das EMG-Signal

durch elektromagnetische Störwellen gestört wurde, was das Ausscheiden der Kinder mit zu breiter Nulllinie erklärt.

Die Kinder wurden angehalten, während der Messung das Grimassieren zu vermeiden, was von allen Probanden gut befolgt wurde. Während der Messungen wurde den Kindern ein und derselbe stumm geschaltete Ausschnitt aus dem Film „Ice Age“ demonstriert.

4.1.4 Bewertung der EMG-Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte durch das Softwareprogramm Psylab[®]. Die Maximalamplituden der Stimuli ohne und mit Prä-Puls wurden gemittelt. Durch die prozentuale Reduktion der gemittelten Maximalamplituden wurde die Inhibition errechnet.

Im Anschluss wurden die Datensätze manuell auf mögliche Fehlerquellen hin untersucht und die fehlerhaften Datensätze ausgeschlossen, was dazu führte, dass mehrere Kinder aus der Auswertung ausgeschlossen werden mussten.

Zusammenfassend kann man sagen, dass bei der EMG-Auswertung mögliche Fehler entdeckt und behoben worden sind.

4.1.5 Bewertung der Datenpräsentation und Statistik

Bei der Auswertung wurden verteilungsfreie Methoden verwendet, die mögliche Unterschiede zwischen den Gruppen eventuell unterschätzen aber auf der anderen Seite „Ausreißer“ nicht überbewerten. In Anbetracht der geringen Gruppengröße, der Heterogenität des Kollektivs und der Daten erscheint diese Herangehensweise sinnvoll.

Zusammenfassend und nach gründlicher Analyse des Studienaufbaus, der Datenerhebung und Auswertung muss man annehmen, dass zwei Fehler zu veränderten Ergebnissen geführt haben könnten: Zum einen scheint die Annahme berechtigt, dass die geringe Anzahl der ausgewerteten Kinder nicht repräsentativ ist. Zum anderen hätten die Einschlusskriterien enger definiert werden müssen, um dem

Problem der Heterogenität dieser Diagnose gerecht zu werden und somit ein repräsentativeres Ergebnis zu erzielen.

4.2 Wertung der vorliegenden Ergebnisse

Trotz der oben genannten Einschränkungen, welche erstens die inhomogene Probandengruppe und zweitens die geringe Fallzahl darstellen, sollen die vorliegenden Ergebnisse diskutiert werden.

Zur Diagnosesicherung der AD(H)S gibt es zwei verschiedene Klassifikationssysteme: zum einen die Klassifikation ICD-10 („Hyperkinetische Störungen“, F90), zum anderen DSM-IV („Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen“, 314.XX). Im deutschsprachigen Raum werden die beiden Ausdrücke synonym verwendet, wobei meist der Ausdruck der AD(H)S verwendet wird (Romanos et al. 2008).

In einer gepoolten Metaanalyse wird die Prävalenz der AD(H)S weltweit mit 5,29% angegeben, wobei die Häufigkeit nach ICD-10 etwas geringer als nach DSM-IV ist, was daran liegt, dass nach ICD-10 nur ein Subtyp verschlüsselt wird. Für Europa kann eine Prävalenz von etwa 5% angegeben werden (Polanczyk et al. 2007).

Betrachtet man die Diagnosekriterien, die unterschiedliche Ausprägung der einzelnen Symptome und die daraus resultierenden heterogenen Erscheinungsformen der AD(H)S, so kann man zwei große Subgruppen voneinander trennen. Zum einen gibt es die Gruppe ADHS, in der die Hyperaktivität eine Rolle spielt und zur Ausprägung kommt, zum anderen die Gruppe ADS, in der die Hyperaktivität keine Bedeutung hat. Es gibt darüber hinaus multiple Mischtypen. Man kann annehmen, dass es sich insgesamt um ein sehr heterogenes Patientenkollektiv handelt (Wilens et al. 2002).

Betrachtet man die Geschlechter, lässt sich feststellen, dass Jungen dreimal häufiger betroffen sind als Mädchen (Barkley and Biedermann, 1997; Brown et al. 2001). Mädchen gelten eher als „verträumt“ und zeigen häufig keine Hyperaktivität (Staller and Faraone 2006). Interessanterweise werden die meisten Studien, die AD(H)S betreffen, nur an Jungen durchgeführt (Ornitz 1999; Hawk et al. 2003). Eine Studie beispielsweise untersucht auch Mädchen im Startle-Versuch allerdings ohne Startlemodifikation (Tantillo et al. 2002). Bei dieser Studie ist auch eine andere

Zielsetzung verfolgt worden. Bei Kindern mit AD(H)S wurde untersucht, wie Sport sich unter anderem auf die akustische Startle-Reaktion ausübt. Obwohl Mädchen insgesamt weniger häufig betroffen sind, sollten sie bei Studien nicht außer Acht gelassen werden, um ein besseres Verständnis für die AD(H)S und ihre Subgruppen zu erhalten.

Betrachtet man das in dieser Arbeit untersuchte Probandenkollektiv, so bestehen einige Begleiterkrankungen, welche durchaus eine gesteigerte Komorbidität mit der AD(H)S besitzen.

In der Literatur wird beispielsweise eine gesteigerte Komorbidität zwischen einer monosymptomatischen Enuresis und der AD(H)S gezeigt. Eine Studie von Ornitz et al zeigte, dass 30,2% der Kinder mit einer AD(H)S gleichzeitig an einer Enuresis litten (Ornitz et al. 1992). In dieser Studie war lediglich ein Kind von der monosymptomatischen Enuresis betroffen, so dass die Komorbidität von ca. 30% nicht bestätigt werden konnte.

Auch für das Tourette-Syndrom wird eine gesteigerte Komorbidität mit der AD(H)S angegeben (Pauls et al. 1993). Keines der hier untersuchten Kinder litt unter dem Tourette-Syndrom. Hier muss allerdings auch erneut an die geringe Fallzahl erinnert werden bei zugleich geringer Prävalenz des Tourette-Syndroms von ca. 1% (Rizzo et al. 2010), so dass es nicht überrascht, kein betroffenes Kind getestet zu haben.

Zwei getestete Probanden litten unter einer Form der Epilepsie, der sogenannten Rolando-Epilepsie. In der Literatur wird eine Inzidenz von Epilepsien bei Kindern mit einer AD(H)S von 6,1% (Richter et al. 2002) bis 30,1% (Hughes et al. 2000) angegeben. 5,6% aller Kinder mit AD(H)S zeigten im EEG typische „Rolando spikes“ (Holtmann et al. 2003).

Ebenso wird eine gesteigerte Inzidenz für Legasthenie bei Kindern mit einer AD(H)S angegeben. In einer Studie mit 5718 Kindern zeigten 51% der Jungen mit einer AD(H)S zusätzlich eine Legasthenie. Bei Mädchen lag die Inzidenz mit 46,7% ähnlich hoch (Yoshimasu et al. 2010). In dem hier getesteten Patientenkollektiv wurde anamnestisch bei drei Jungen eine zusätzliche Legasthenie angegeben. Ein gezielter Fragebogen zur sicheren Diagnosestellung könnte in zukünftigen Studien hilfreich sein, da ein höherer Prozentsatz bei den Kindern angenommen werden kann.

Obwohl Methylphenidat das meist rezeptierte Medikament bei der AD(H)S ist, weiß man erstaunlich wenig über seine Wirkmechanismen bei dieser Erkrankung (Tucha

et al. 2006). Es wird angenommen, dass Methylphenidat die Konzentration der Katecholamine inklusive Dopamin und Norepinephrin steigert, indem es deren Re-Uptake blockiert (Seeman and Madras 1998). Doch hauptsächlich wird das dopaminerge System beeinflusst (DuPaul et al. 1998). Verschiedene bildgebende und genetische Studien haben gezeigt, dass Abnormalitäten im dopaminergen und im frontostriatalem System die neurobiologischen Substrate der AD(H)S darstellen (Castellanos et al. 1996 b; LaHoste et al. 1996). Sowohl Dopamin als auch Norepinephrin sind in Prozessen der Aufmerksamkeit und deren Inhibition beteiligt (Heilman et al. 1991). Auch Biederman und Staller postulieren, dass hauptsächlich Dopamin eine Rolle in der Pathophysiologie der AD(H)S spielt (Biederman 2005; Staller and Faraone 2007). Trotz mangelnden Wissens über die Wirkmechanismen, wurde die Wirksamkeit von Methylphenidat dennoch in verschiedenen Studien belegt (Schachar and Tannock (1993).

Vor dem Hintergrund, dass der AD(H)S eine erhöhte Ablenkbarkeit zugrunde liegt und der Annahme, dass die PPI des Startle-Reflexes ein Marker für die Fähigkeit zum Fokussieren auf wesentliche Informationen ist, liegt die Vermutung nahe, in Anlehnung an die Kinder mit einer monosymptomatischen Enuresis, dass auch die PPI der Kinder mit einer AD(H)S unter medikamentösem Einfluss verbessert werden kann.

In den erzielten Ergebnissen konnte allerdings für das Gesamtkollektiv keine signifikante Verbesserung der PPI durch Methylphenidat beobachtet werden. Diese Beobachtung geht einher mit einer Studie von Hawk (Hawk et al. 2003). Dort konnte gezeigt werden, dass Jungen, die unter einer AD(H)S litten, keine Verbesserung ihrer PPI auf unbeachtete Stimuli unter Methylphenidat zeigten.

Sowohl Ornitz et al., als auch Castellanos et al., sehen keine erniedrigte PPI bei Kindern mit einer AD(H)S allein (Ornitz et al. 1992; Castellanos et al. 1996 a). Ornitz et al sahen allerdings eine stärker erniedrigte PPI bei Kindern, die zusätzlich zu ihrer AD(H)S eine Enuresis hatten (Ornitz et al. 1992). Castellanos et al untersuchten Kinder, die neben einer AD(H)S an einem Tourette-Syndrom litten. Auch dort zeigte sich eine stark erniedrigte PPI. Untersuchte man aber Kinder, die nur an einer AD(H)S litten, ließ sich keine erniedrigte PPI darstellen (Castellanos et al. 1996 a).

Im Vergleich zu den im gleichen Labor von Meir (Meir 2009) erhobenen Normalwerten zeigte sich jedoch in dem hier untersuchten Kollektiv unter Placebo eine im Median erniedrigte PPI (51,7% vs. 73% für den Altersmedian 12 Jahre).

Diese ist jedoch nicht auf eine homogene Erniedrigung der PPI zurückzuführen, sondern Ausdruck der bei einem Teil der Patienten deutlich erniedrigten PPI (siehe Abbildung 13).

Auf der Grundlage dieser Beobachtung erfolgte die Einteilung in Subgruppen ober- und unterhalb des Medians der Basis-PPI unter Placebobedingungen (siehe Abbildung 14). Hierbei fällt nun auf, dass die PPI der Subgruppe mit höherem Basiswert dem Altersnormwert entspricht, während die andere Subgruppe deutlich erniedrigte PPIs zeigt. Dies wurde in der Literatur für die AD(H)S bisher noch nicht beschrieben. Für Kinder mit einer Enuresis gibt es interessanterweise bereits solche Beobachtungen. Kinder mit einer monosymptomatischen Enuresis zeigten im Vergleich zu Kindern mit einer nicht monosymptomatischen Enuresis eine normwertige PPI. Die PPI der Kinder mit nicht monosymptomatischen Enuresis war, verglichen mit dem Altersdurchschnitt, verringert (Meir and Eggert 2011).

Bei der weiteren Analyse der Subgruppen fällt auf, dass scheinbar nur die Kinder mit niedriger Basis-PPI eine Verbesserung ihrer PPI unter Methylphenidat zeigen (siehe Abbildung 16). Die Kinder mit höherer bzw. normaler Basis-PPI scheinen keinen Einfluss der PPI auf die Medikation zu zeigen (siehe Abbildung 15). In Anlehnung an die Daten der Enuretiker (Meir and Eggert 2011) könnte man daraus den Rückschluss ziehen, dass es sich eventuell um zwei unterschiedliche Krankheitsbilder bzw. unterschiedliche Ausprägungen handeln könnte. Dieser Überlegung bestätigt die bereits angenommene Heterogenität innerhalb der Diagnose AD(H)S.

Zur Pathogenese stellt sich dann die Frage, ob lediglich bei den Kindern mit einer verringerten PPI ein Problem des „sensorimotor Gatings“ und damit der zentralen Reflexkontrolle besteht. Bei den anderen Kindern mit normaler PPI könnte die Ursache der Störung eine andere sein. Daraus resultiert die Frage, ob die jeweiligen Subgruppen ein unterschiedliches klinisch objektivierbares Therapieansprechen auf Methylphenidat zeigen. Alle untersuchten Probanden bzw. deren Eltern waren subjektiv mit dem Therapieansprechen zufrieden. Der Therapieerfolg wurde allerdings nicht objektiv bewertet.

In weiteren Studien könnte man gezielt die Kinder mit normalen und erniedrigten Basis-PPIs voneinander trennen und den Versuchsaufbau wiederholen, um

eventuelle Unterschiede bezüglich der individuellen klinischen Ausprägung sowie des Therapieansprechens zu untersuchen und somit ein besseres Verständnis der Erkrankung zu erhalten.

Aufgrund der geringen Fallzahl konnten in dieser Arbeit bedauerlicherweise nur begrenzt repräsentative Aussagen bezüglich der Subgruppen getroffen werden. Es kommt erschwerend hinzu, dass die hier eingeschlossenen Patienten nicht mit einheitlichen Diagnoseverfahren untersucht worden waren. Hierzu wäre eine weitere prospektiv angelegte Studie sinnvoll, bei der die Patienten primär aufgrund ihrer PPI eingeteilt werden und dann Unterschiede in Merkmalsausprägung und Therapieansprechen einheitlich erfasst werden.

Abschließend lässt sich sagen, dass die aufgestellte Hypothese nur in Teilen bestätigt werden konnte.

5 Zusammenfassung

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (AD(H)S) stellt die häufigste emotionale, kognitive und motorische Verhaltensstörung der Kindheit und Jugend dar (Goldman et al. 1998; Jensen et al. 1999). Sie ist häufig mit einer monosymptomatischen Enuresis assoziiert (Ornitz et al. 1992). Bei Kindern mit einer Enuresis konnte eine reduzierte Reflexhemmung im Sinne eines eingeschränkten „sensorimotor Gatings“ nachgewiesen werden (Ornitz et al. 1992), das möglicherweise einen gemeinsamen Pathomechanismus mit der AD(H)S darstellt. Mittels der sogenannten Präpulsinhibition (PPI) der akustischen Startle-Reaktion kann die Reflexhemmung bestimmt werden (Hoffman and Ison 1980). Unter einer dDAVP-Therapie konnte bei diesen Kindern eine Verbesserung der PPI gesehen werden (Schulz-Juergensen et al. 2007), ebenso zeigten einzelne Patienten mit der Komorbidität AD(H)S eine parallele Verbesserung ihrer Symptomatik (S. Schulz-Juergensen, pers. Mitteilung). Das führt zur Frage, ob die Therapie mit Methylphenidat auch bei Kindern mit einer AD(H)S zu einer Verbesserung des „sensorimotor Gatings“ mit Steigerung der PPI führt.

In dieser Arbeit wurde daher der Einfluss von Methylphenidat bei Kindern mit einer AD(H)S auf die PPI untersucht.

Dafür wurde bei insgesamt 32 Kindern mit einer AD(H)S der akustische Startle-Versuch mit und ohne Methylphenidat an zwei unterschiedlichen Tagen durchgeführt. Nach Sichtung der Daten konnten bedauerlicherweise nur 19 Kinder in die Auswertung einbezogen werden.

Es zeigte sich nach Auswertung der Daten, dass sich die Hypothese für die Gesamtgruppe nicht bestätigen ließ. Der Median der PPI des Gesamtkollektivs unter Placebo lag bei 51,7% und unter Verum bei 52,4%. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0,49$ ist dieses Ergebnis nicht signifikant. Auch die Unterteilung der Gruppe in verschiedene Subgruppen (ADHS vs. ADS, Jungen vs. Mädchen) zeigte keine Unterschiede, was vermutlich auch an der sehr kleinen Fallzahl lag. Betrachtet man bei großer Streuung der Basis-PPI unter Placebo allerdings die Subgruppe mit erniedrigter Basis-PPI, so konnte durch Methylphenidat eine Verbesserung der PPI bei den Kindern mit verringerter Basis-PPI gezeigt werden (22,5% vs. 39,3%). Dieses Ergebnis ist mit einem p-Wert von 0,039 signifikant. Bei den Patienten mit normaler Basis-PPI kam es zu keiner signifikanten Änderung. Die Ergebnisse zeigen

Parallelen zu Kindern mit einer Enuresis (monosymptomatische Enuresis vs. nicht monosymptomatischen Enuresis). Auch dort konnten je nach Subgruppe unterschiedliche PPIs gezeigt werden (Meir and Eggert 2011), so dass man in Anlehnung an diese Daten vermuten kann, dass der AD(H)S unterschiedliche Ursachen zugrunde liegen können.

Abschließend lässt sich sagen, dass die aufgestellte Hypothese nur in Teilen bestätigt werden konnte. Möglichweise ist eine genauere Differenzierung der Diagnose AD(H)S erforderlich, um auch klinisch Subgruppen zu definieren und so ein besseres Verständnis der zugrundeliegenden Pathomechanismen zu erlangen.

6 Literatur

Barkley, R.A., Biederman, J. (1997): Toward a broader definition of the age-of-onset criterion for attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36, 1204-1210

Biederman, J. (2005): Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biol Psychiatry*, 57, 1215-1220

Brown, R.T., Freeman, W.S., Perrin, J.M., Stein, M.T., Amler, R.W., Feldman, H.M., Pierce, K., Wolraich, M.L. (2001): Prevalence and assessment of attention-deficit/hyperactivity disorder in primary care settings. *Pediatrics*, 107, E43

a Castellanos, F.X., Fine, E.J., Kaysen, D., Marsh, W.L., Rapoport, J.L., Hallett, M. (1996): Sensorimotor gating in boys with Tourette's syndrome and ADHD: preliminary results. *Biol Psychiatry*, 39, 33-41

b Castellanos, F.X., Giedd, J.N., Marsh, W.L., Hamburger, S.D., Vaituzis, A.C., Dickstein, D.P., Sarfatti, S.E., Vauss, Y.C., Snell, J.W., Lange, N., Kaysen, D., Krain, A.L., Ritchie, G.F., Rajapakse, J.C., Rapoport, J.L. (1996): Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 53, 607-616

Davis, M. (1986): Pharmacological and anatomical analysis of fear conditioning using the fear-potentiated startle paradigm. *Behav Neurosci*, 100, 814-824

Döpfner, M., Breuer, D., Wille, N., Erhart, M., Ravens-Sieberer, U., BELLA study group (2008): How often do children meet ICD-10/DMS-IV criteria of attention deficit/hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder? Parent-based prevalence rates in a national sample-results of the BELLA study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 17 Suppl 1, 59-70

DuPaul, G.J., Barkley, R.A., Connor, D.F. (1998): Stimulants. in: Barkley RA (ed) *Attention-deficit hyperactivity disorder: a handbook for diagnosis and treatment*. Guilford, New York, 510-551

Feifel, D., Minassian, A., Perry, W. (2009): Prepulse inhibition of startle in adults with ADHD. *J Psychiatr Res*, 43, 484-489

Fendt, M., Li, L., Yeomans, J.S. (2001) : Brain stem circuits mediating prepulse inhibition of the startle reflex. *Psychopharmacology*, 156, 216-224

Goldman, L.S., Genel, M., Bezman, R.J., Slanetz, P.J. (1998): Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *JAMA*, 279, 1100-1107

Hawk, L.W. Jr, Yartz, A.R., Pelham, W.E. Jr, Lock, T.M. (2003): The effects of methylphenidate on prepulse inhibition during attended and ignored prestimuli among boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychopharmacology*, 165, 118-127

- Heilman, K.M., Voeller, K.K., Nadeau, S.E. (1991): A possible pathophysiologic substrate of attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol*, 6 Suppl, S76-S81
- Hoffman, H.S., Ison, J.R. (1980): Reflex modification in the domain of startle: I. Some empirical findings and their implications for how the nervous system processes sensory input. *Psychol Rev*, 87, 175-189
- Holtmann, M., Becker, K., Kentner-Figura, B., Schmidt, M.H. (2003): Increased frequency of rolandic spikes in ADHD children. *Epilepsia*, 44, 1241-1244
- Hughes, J.R., DeLeo, A.J., Melyn, M.A. (2000): The electroencephalogram in attention deficit-hyperactivity disorder: emphasis on epileptiform discharges. *Epilepsy Behav*, 1, 271-277
- Jensen, P.S., Kettle, L., Roper, M.T., Sloan, M.T., Dulcan, M.K., Hoven, C., Bird, H.R., Bauermeister, J.J., Payne, J.D. (1999): Are stimulants overprescribed? Treatment of ADHD in four U.S. communities. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 38, 797-804
- Kaufmann, R., Goldberg-Stern, H., Shuper, A. (2009): Attention-deficit disorder and epilepsy in childhood: incidence, causative relations and treatment possibilities. *J Child Neurol*, 24, 727-733
- Kinderlieb, R. (1845): *Lustige Geschichten und drollige Bilder für Kinder von 3–6 Jahren*
- Koch, M. (1999): The neurobiology of startle. *Prog Neurobiol*, 59, 107-128
- LaHoste, G.J., Swanson, J.M., Wigal, S.B., Glabe, C., Wigal, T., King, N., Kennedy, J.L. (1996): Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*, 1, 121-124
- Landis, C., Hunt, W.A. (1939): *The startle pattern*. Farrar and Rinehart, New York
- Meir, J. (2009): *Über die Bedeutung der zentralen Reflexkontrolle bei Kindern mit einer Enuresis. „Med. Diss.“*, Kiel
- Meir, J., Eggert, P. (2011): Prepulse inhibition of the startle reflex for differentiation of enuresis in children. *Pediatr Nephrol*, 26, 939-943
- Ornitz, E.M., Hanna, G.L., de Traversay, J. (1992): Prestimulation-induced startle modulation in attention-deficit hyperactivity disorder and nocturnal enuresis. *Psychophysiology*, 29, 437-451
- Ornitz, E.M., Russell, A.T., Hanna, G.L., Gabikian, P., Gehricke, J.G., Song, D., Guthrie, D. (1999): Prepulse inhibition of startle and the neurobiology of primary nocturnal enuresis. *Biol Psychiatry*, 45, 1455-1466
- Pauls, D.L., Leckman, J.F., Cohen, D.J. (1993): Familial relationship between Gilles de la Tourette's syndrome, attention deficit disorder, learning disabilities, speech disorders and stuttering. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 32, 1044-1050

Polanczyk, G., de Lima, M.S., Horta, B.L., Biederman, J., Rohde, L.A. (2007): The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*, 164, 942-948

Pothuizen, H.H., Jongen-Rêlo, A.L., Feldon, J. (2005): The effects of temporary inactivation of the core and the shell subregions of the nucleus accumbens on prepulse inhibition of the acoustic startle reflex and activity in rats. *Neuropsychopharmacology*, 30, 683-696

Richter, L.P., Shevell, M.I., Rosenblatt, B.R. (2002): Epileptiform abnormalities in children with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Pediatr Neurol*, 26, 125-129

Rizzo, R., Gulisano, M., Cali, P.V., Curatolo, P. (2010): ADHD and epilepsy in children with Tourette syndrome: a triple comorbidity? *Acta Paediatr*, 99, 1894-1896

Romanos, M., Schwenck, C., Walitza, S. (2008): Diagnostik der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung im Kindes- und Jugendalter. *Nervenarzt*, 79, 782-790

Schachar, R., Tannock, R. (1993): Childhood hyperactivity and psychostimulants: a review of extended treatment studies. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 3, 81-97

Schulz-Juergensen, S., Rieger, M., Schaefer, J., Neusuess, A., Eggert, P. (2007): Effect of 1-desamino-8-D-arginine vasopressin on prepulse inhibition of startle supports a central etiology of primary monosymptomatic enuresis. *J Pediatr*, 151, 571-574

Schwabe, K., Polikashvili, N., Krauss, J.K. (2009): Deficient sensorimotor gating induced by selective breeding in rats is improved by entopeduncular nucleus lesions. *Neurobiol Dis*, 34, 351-356

Seeman, P., Madras B.K. (1998): Anti-hyperactivity medication: methylphenidate and amphetamine. *Mol Psychiatry*, 3, 386-396

Shatkin, J.P. (2004): Atomoxetine for the treatment of pediatric nocturnal enuresis. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 14, 443-447

Staller, J., Faraone, S.V. (2006): Attention-deficit hyperactivity disorder in girls: epidemiology and management. *CNS Drugs*, 20, 107-123

Staller, J.A., Faraone, S.V. (2007): Targeting the dopamine system in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Rev Neurother*, 7, 351-362

Sumner, C.R., Schuh, K.J., Sutton, V.K., Lipetz, R., Kelsey, D.K. (2006): Placebo-controlled study of the effects of atomoxetine on bladder control in children with nocturnal enuresis. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 16, 699-711

Tantillo M., Kesick C.M., Hynd, G.W., Dishman, R.K. (2002): The effects of exercise on children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Med Sci Sports Exerc*, 34, 203-212

Tucha, O., Prell, S., Mecklinger, L., Bormann-Kischkel, C., Küber, S., Linder, M., Walitza, S., Lange, K.W. (2006): Effects of methylphenidate on multiple components of attention in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychopharmacology*, 185, 315-326

Wilens, T.E., Biederman, J., Spencer, T.J. (2002): Attention deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Annu Rev Med*, 53, 113-131

Yoshimasu, K., Barbaresi, W.J., Colligan, R.C., Killian, J.M., Voigt, R.G., Weaver, A.L., Katusic, S.K. (2010): Gender, attention-deficit/hyperactivity disorder, and reading disability in a population-based birth cohort. *Pediatrics*, 126, e788-795

7 Anhang

7.1 Studienbeschreibung zur Vorlage bei der Ethikkommission

Untersuchungen zur Neurophysiologie bei Aufmerksamkeits-Defizits-Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS)

Studienbeschreibung zur Vorlage bei der Ethikkommission

Ziel: Die Untersuchungen sollen Wirkungen des in der Therapie erprobten Medikamentes Methylphenidat auf das Zentralnervensystem neurophysiologisch untersuchen und eine Hypothese zur Pathophysiologie des ADHS überprüfen.

Hintergrund: Die Überschneidungsmenge der Patienten mit ADHS und primärer Enuresis nocturna (PNE) liegt bei ca. 30% (Baeyens et al 2004). Frühere Untersuchungen bei Kindern haben eine Abschwächung der Inhibierbarkeit von Startle-Reflexe durch Vorimpulse (PPI) gezeigt (Ornitz et al. 1999). Dieser Befund war leicht ausgeprägt bei ADHS alleine, stärker bei PNE alleine und am stärksten bei der Kombination beider Diagnosen.

Die Pre-pulse-Inhibition wird als ein Indikator für die Wirksamkeit von Gating-Mechanismen gesehen, die die Verarbeitung von in- und extrinsischen Impulsen steuern. Eine fehlende Kontrolle über diese Impulse könnte das ADHS pathophysiologisch erklären.

Methodik: 25 Patienten (Knaben und Mädchen im Alter zwischen 6 und 12 Jahren) mit ADHS unter laufender Therapie mit Methylphenidat sollen doppelblind, randomisiert, cross-over nach einem Tag Methylphenidat vs. Placebo untersucht werden. Es stehen für das Medikament geeignete, optisch und geschmacklich nicht unterscheidbare Placebo-Tabletten zur Verfügung. Die Kinder kommen im Laufe des frühen Nachmittags (13.00 – 15.00 Uhr) in die Kinderklinik oder die Kinderarztpraxis und die Messung erfolgt ca. 45 Minuten nach Tabletteneinnahme. Gemessen werden Startle Reaktionen (nativ und mit Vorimpulsen) auf akustische Stimuli über Kopfhörer. Es wird das Orbicularis oculi EMG (geklebte Napfelektroden unterhalb des Auges) abgeleitet.

Begründung der ethischen Unbedenklichkeit: Die gesamte Untersuchungsmethodik ist nichtinvasiv. Durch die „Behandlungspause“ wird die Therapie des ADHS mit Methylphenidat nicht gefährdet, möglich ist lediglich eine kurzfristige Zunahme der Symptomatik. Einige Kinder werden ohnehin nur in der Woche behandelt mit Behandlungspause am Wochenende.

Anlagen: - Elterninformationsbrief (wird vorab an die Eltern verschickt)
- Einverständniserklärung

7.2 Informationsbrief an die Eltern



UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein

Campus Kiel
Klinik für Allgemeine Pädiatrie
Direktor: Prof. Dr. Martin Schrappe
Nephrologische Ambulanz
Ansprechpartner: Prof. Dr. Paul Eggert
Tel: 0431 / 597-1652
Fax: 0431 / 597-2025
Internet: www.uni-kiel.de/pediatrics

Liebe Eltern!

Wir möchten Ihnen eine klinische Untersuchung vorstellen, die von der Universitätskinderklinik in Kiel und der kinderärztlichen Gemeinschaftspraxis V. Bismarck, Schröter und Wüstemann durchgeführt wird und bitten Sie, mit Ihrem Kind daran teilzunehmen.

Ihr Kind wird wegen eines ADHS mit Methylphenidat behandelt. Während der Behandlungserfolg dieses Medikaments eine gesicherte Tatsache ist, sind Ursache und Entstehung des ADHS noch weitgehend unklar. Es gibt jedoch Untersuchungsergebnisse bei Kindern mit ADHS, die zeigen, dass deren unbewusste Kontrolle über Schreckreaktionen eingeschränkt ist. Dieses könnte einige der Probleme dieser Kinder erklären: Das Gehirn ist vielen Reizen relativ „ungeschützt“ ausgesetzt und reagiert mit einer Überforderungsreaktion, dem ADHS. Wir möchten nun gerne untersuchen, ob unter der Behandlung mit Methylphenidat eine bessere Kontrolle von Schreckreaktionen zu beobachten ist. Damit könnten wir einen wesentlichen Schritt zum Verständnis des ADHS machen.

Der Versuchsablauf ist folgender:

Die Untersuchung wird an zwei Tagen durchgeführt. Am Tage der ersten Untersuchung bekommt Ihr Kind statt der gewohnten Medikation eine andere Tablette, die entweder Methylphenidat oder aber keinen Wirkstoff enthält (Placebo). Diese Tablette sollte ca. 45 Minuten vor der Untersuchung eingenommen werden. Weder Sie oder Ihr Kind, noch die Untersucherin wissen, ob die Tablette den Wirkstoff enthält oder nicht. Das ist wichtig, um die Untersuchung nicht durch Erwartungen zu beeinflussen (Placeboeffekt).

Bei der Untersuchung werden über kleine Klebeelektroden Muskelzuckungen am Auge gemessen. Während der Messung hört Ihr Kind über einen Kopfhörer Töne und guckt einen Ausschnitt aus einem Zeichentrickfilm. Bei diesem ersten Termin erhalten Sie dann von uns neue Tabletten, die wieder Methylphenidat oder das Placebo enthalten. Dieses Medikament nimmt ihr Kind wieder 45 Minuten vor der zweiten Messung anstelle des üblichen Medikaments. Die zweite Untersuchung läuft dann genauso ab wie die erste. Danach ist für Ihr Kind (und für Sie) die Untersuchung beendet. Der Zeitaufwand für beide Untersuchungen beträgt maximal eine Stunde. Die Studie ist von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät genehmigt und absolut unbelastend.

Es wäre schön, wenn Sie und Ihr Kind uns unterstützen wollen. Als kleine Belohnung gibt es einen Kinogutschein.

Vielen Dank!

cand. med. Anja Thiemann
Dr. med Sebastian Schulz Jürgensen
Dr. med. Manuela Schröter
Dr. med Solveig v. Bismarck
Dr. med. Michael Wüstemann
Prof. Dr. med. Paul Eggert (Tel. 0431/597-1810)

Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein
Anstalt des
öffentlichen Rechts

Vorstandsmitglieder:
Prof. Dr. Bernd Kremer, Prof. Dr. Dieter
Jocham, Dipl.-Kfm. Ginter Zwilling,
Dipl.-Kff. (FH) Barbara Schulte

Bankverbindungen:
Sparkasse Kiel, Kto-Nr. 100206, BLZ 21050170
Dresdner Bank L_beck, Kto-Nr. 300041200
BLZ 23080040



7.3 Einverständniserklärung zur Teilnahme

Muster

(Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel – Stand 10/00)

Einverständniserklärung

Titel der Studie:

Vor- und Nachname der Patientin/des Patienten

Ich bin ausreichend in mündlicher und schriftlicher Form über die Ziele und Methoden, die möglichen Risiken und den Nutzen der Studie informiert worden. Ich habe die Elterninformation gelesen und den Inhalt verstanden.

Ich hatte ausreichend Gelegenheit, die Studie mit dem Arzt zu besprechen und Fragen zu stellen. Alle meine Fragen und Bedenken wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet.

Ich weiß, daß die Studienteilnahme meines Kindes freiwillig ist und daß ich jederzeit ohne Angabe von Gründen meine Zusage zur Teilnahme zurückziehen kann und daraus für die weitere Behandlung keine Nachteile entstehen.

Ich bin damit einverstanden, daß im Rahmen der Studie die Daten meines Kindes über *Alter, Geschlecht, Gewicht und Körpergröße aufgezeichnet und anonymisiert / pseudonymisiert (d.h. ohne Namensnennung) – (zutreffendes bitte aufführen und evt. variieren) zur Auswertung der Ergebnisse verwendet werden. Alle im Rahmen der Studie erhobenen Daten werden strikt vertraulich gemäß dem Datenschutz behandelt.*

Einer wissenschaftlichen Auswertung der anonymisierten Daten und einer möglichen Veröffentlichung der Ergebnisse stimme ich zu.

Ich gebe hiermit meine freiwillige Zustimmung zur Teilnahme meines Kindes an dieser Studie. Eine Kopie dieser Einwilligung und eine Kopie der Elterninformationsschrift habe ich erhalten.

Unterschrift der Mutter/Erziehungsberechtigten

Datum

Unterschrift des Vaters/ Erziehungsberechtigten

Datum

Unterschrift der Ärztin/des Arztes

Datum

7.4 Fremdbeurteilungsbogen für Diagnose AD(H)S

DISYPS-II

Beurteilungsbogen für Eltern, Lehrer/-innen und Erzieher/-innen (FBB-ADHS)

Name des Kindes/Jugendlichen:

Alter:

Datum:

beurteilt von: Vater Mutter Lehrer/-in Erzieher/-in

anderer Person:

Kreuzen Sie bitte für jede Beschreibung die Zahl an, die angibt, **wie zutreffend** diese Beschreibung für das Kind bzw. die/den Jugendliche/-n ist.

Wenn nicht bekannt, bitte 0 ankreuzen.

1. Beachtet bei den Schularbeiten, bei anderen Tätigkeiten oder bei der Arbeit häufig Einzelheiten nicht oder macht häufig Flüchtigkeitsfehler.
2. Hat bei Aufgaben oder Spielen oft Schwierigkeiten, die Aufmerksamkeit längere Zeit aufrecht zu erhalten (dabei zu bleiben).
3. Scheint häufig nicht zuzuhören, wenn andere sie/ihn ansprechen.
4. Kann häufig Aufträge von anderen nicht vollständig durchführen und kann Schularbeiten, andere Arbeiten oder Pflichten am Arbeitsplatz häufig nicht zu Ende bringen.
5. Hat häufig Schwierigkeiten, Aufgaben und Aktivitäten zu organisieren.
6. Hat eine Abneigung gegen Aufgaben, bei denen sie/er sich länger konzentrieren und anstrengen muss (z. B. Hausaufgaben). Vermeidet diese Aufgaben oder macht sie nur widerwillig.
7. Verliert häufig Gegenstände, die sie/er für bestimmte Aufgaben oder Aktivitäten benötigt (z. B. Spielsachen, Hausaufgabenhefte, Stifte, Bücher oder Werkzeug).
8. Lässt sich oft durch ihre/seine Umgebung (äußere Reize) leicht ablenken .
9. Ist bei Alltagstätigkeiten häufig vergesslich (z. B. vergisst Schulsachen oder Kleidungsstücke).
10. Zappelt häufig mit Händen und Füßen oder rutscht häufig auf dem Stuhl herum.
11. Steht oft im Unterricht oder in anderen Situationen auf, in denen Sitzen bleiben erwartet wird.
12. Hat häufig Schwierigkeiten, ruhig zu spielen oder sich mit Freizeitaktivitäten ruhig zu beschäftigen.
13. Läuft häufig herum oder klettert permanent, wenn es unpassend ist.
14. Beschreibt ein häufig auftretendes starkes Gefühl der inneren Unruhe (besonders bei Jugendlichen).
15. Zeigt durchgängig eine extreme Unruhe, die durch die Umgebung oder durch Aufforderungen nicht dauerhaft beeinflussbar ist.
16. Ist häufig «auf Achse» oder handelt oft, als wäre sie/er angetrieben.
17. Platzt häufig mit der Antwort heraus, bevor Fragen zu Ende gestellt sind.
18. Kann häufig nur schwer warten, bis sie/er an der Reihe ist (z. B. bei Spielen oder in einer Gruppe).
19. Unterbricht oder stört andere häufig (z. B. platzt in die Unterhaltung oder Spiele anderer hinein).
20. Redet häufig übermäßig viel.

Wie zutreffend ist die Beschreibung?

| gar nicht | ein wenig | weitgehend | besonders |
|-----------|-----------|------------|-----------|
|-----------|-----------|------------|-----------|

| | | | |
|---|---|---|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 |
|---|---|---|---|

Bitte umkreisen Sie jetzt jene Beschreibungen, die Probleme beschreiben, welche Sie als besonders belastend erleben.

Bitte wenden

| | Wie zutreffend ist die Beschreibung? | | | |
|---|--------------------------------------|-----------|------------|-----------|
| | gar nicht | ein wenig | weitgehend | besonders |
| A1. Die beschriebenen Verhaltensprobleme sind insgesamt sehr belastend. (Falls keine Probleme, bitte 0 ankreuzen.) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| A2. Bei Schulkindern und berufstätigen Jugendlichen : Die beschriebenen Verhaltensprobleme beeinträchtigen die schulische oder berufliche Leistungsfähigkeit erheblich. Bei Vorschulkindern : Die beschriebenen Verhaltensprobleme beeinträchtigen die Fähigkeit des Kindes erheblich, intensiv und ausdauernd zu spielen oder sich selbst zu beschäftigen. (Falls keine Probleme, bitte 0 ankreuzen.) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| A3. Die beschriebenen Verhaltensprobleme beeinträchtigen die Beziehungen zu Erwachsenen (Eltern, Erziehern, Lehrern) erheblich. (Falls keine Probleme, bitte 0 ankreuzen.) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| A4. Die beschriebenen Verhaltensprobleme beeinträchtigen die Beziehungen zu anderen Kindern bzw. Jugendlichen erheblich. (Falls keine Probleme, bitte 0 ankreuzen.) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Beantworten Sie bitte zusätzlich folgende Fragen (B1 bis B5), wenn zumindest eines der beschriebenen Verhaltensprobleme für das Kind bzw. die/den Jugendliche/-n zutrifft. | | | | |
| B1. Die beschriebenen Verhaltensprobleme treten in der Familie auf. | 0 | 1 | 2 | 3 |
| B2. Die beschriebenen Verhaltensprobleme treten im Kindergarten bzw. in der Schule auf. | 0 | 1 | 2 | 3 |
| B3. Die beschriebenen Verhaltensprobleme treten außerhalb der Familie und des Kindergartens bzw. der Schule auf (z. B. Freizeitgruppen oder wenn das Kind zu Besuch ist). | 0 | 1 | 2 | 3 |
| B4. Die beschriebenen Verhaltensprobleme haben vor dem Alter von 7 Jahren begonnen. | 0 = stimmt nicht 1 = stimmt | | | |
| B5. Die beschriebenen Verhaltensprobleme bestehen seit mindestens 6 Monaten. | 0 = stimmt nicht 1 = stimmt | | | |
| Bitte beantworten Sie abschließend noch die folgenden 6 Fragen. | | | | |
| K1. Achtet bei Hausaufgaben auf die Details. Ist sehr exakt und genau. | 0 | 1 | 2 | 3 |
| K2. Kann sich gut in etwas festbeißen bis es erledigt ist. | 0 | 1 | 2 | 3 |
| K3. Hat Spaß an Beschäftigungen, bei denen sie/er sich konzentrieren muss. | 0 | 1 | 2 | 3 |
| K4. Bringt ihre/seine Aufgaben zügig zu Ende. | 0 | 1 | 2 | 3 |
| K5. Kann sich ruhig, intensiv und lange mit einer Sache beschäftigen. | 0 | 1 | 2 | 3 |
| K6. Überlegt, bevor sie/er handelt. | 0 | 1 | 2 | 3 |

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

7.5 Selbstbeurteilungsbogen für Diagnose AD(H)S

DISYPS-II

Beurteilungsbogen für Kinder und Jugendliche – 11 bis 18 (SBB-ADHS)

Name: Alter: Geschlecht: Datum:

Schultyp/Art der Berufsausbildung: Klasse:

Kreuze bitte für jede Beschreibung die Zahl an, die angibt, wie zutreffend die Beschreibung für dich ist.

| | Wie zutreffend ist die Beschreibung? | | | |
|--|--------------------------------------|-----------|------------|-----------|
| | gar nicht | ein wenig | weitgehend | besonders |
| 1. Ich beachte bei den Schularbeiten, bei anderen Tätigkeiten oder bei der Arbeit häufig Einzelheiten nicht oder mache häufig Flüchtigkeitsfehler. | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 2. Ich habe bei Aufgaben oder Spielen oft Schwierigkeiten, die Aufmerksamkeit längere Zeit aufrechtzuerhalten (dabei zu bleiben). | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 3. Ich kann häufig nicht zuhören, wenn andere mich ansprechen. | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 4. Ich kann häufig Aufträge von anderen nicht vollständig durchführen und kann Schularbeiten, andere Arbeiten oder Pflichten am Arbeitsplatz häufig nicht zu Ende bringen. | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 5. Ich habe häufig Schwierigkeiten, Aufgaben und Aktivitäten zu organisieren. | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 6. Ich habe eine Abneigung gegen Aufgaben, bei denen ich mich länger konzentrieren und anstrengen muss (z. B. Hausaufgaben). Ich vermeide diese Aufgaben oder mache sie nur widerwillig. | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 7. Ich verliere häufig Gegenstände, die ich für bestimmte Aufgaben oder Aktivitäten benötige (z. B. Spielsachen, Hausaufgabenhefte, Stifte, Bücher oder Werkzeug). | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 8. Ich lasse mich oft durch die Umgebung leicht ablenken. | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 9. Ich bin im Alltag häufig vergesslich (z. B. vergesse Schulsachen oder Kleidungsstücke). | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 10. Ich zappele häufig mit Händen und Füßen oder rutsche häufig auf dem Stuhl herum. | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 11. Ich stehe oft im Unterricht oder in anderen Situationen auf, in denen Sitzenbleiben erwartet wird. | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 12. Ich habe häufig Schwierigkeiten, ruhig zu spielen oder mich mit Freizeitaktivitäten ruhig zu beschäftigen. | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 13. Ich laufe häufig herum oder klettere permanent, wenn es unpassend ist. | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 14. Ich habe häufig ein starkes Gefühl der inneren Unruhe. | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 15. Ich habe immer eine extreme Unruhe, die durch andere (Eltern, Lehrer) kaum begrenzt werden kann. | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 16. Ich bin häufig «auf Achse». | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 17. Ich platze häufig mit der Antwort heraus, bevor Fragen zu Ende gestellt sind. | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 18. Ich kann häufig nur schwer warten, bis ich an der Reihe bin (z. B. bei Spielen oder in einer Gruppe). | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 19. Ich unterbreche oder störe andere häufig (z. B. platze in die Unterhaltung oder Spiele anderer hinein). | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 20. Ich rede häufig übermäßig viel. | 0 | 1 | 2 | 3 |

Bitte umkreise jetzt jene Beschreibungen, die Probleme beschreiben, welche du als besonders belastend erlebst.

Bitte wenden

Bitte beantworte abschließend noch folgende Fragen.

K1. Ich achte bei Hausaufgaben gut auf die Details. Ich bin exakt und genau.

K2. Ich kann mich gut in etwas festbeißen, bis es erledigt ist.

K3. Ich habe Spaß an Beschäftigungen, bei denen ich mich konzentrieren muss.

K4. Ich bringe meine Aufgaben zügig zu Ende.

K5. Ich kann mich ruhig, intensiv und lange mit einer Sache beschäftigen.

K6. Ich überlege zuerst, bevor ich handele (etwas tue).

Wie zutreffend ist die Beschreibung?

gar nicht
ein wenig
weitgehend
besonders

0 1 2 3

0 1 2 3

0 1 2 3

0 1 2 3

0 1 2 3

0 1 2 3

Vielen Dank für deine Mitarbeit!

8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Paul Eggert für die Vergabe des Themas und die gute, geduldige Betreuung.

Herrn Dr. Sebastian Schulz-Jürgensen danke ich für seine Unterstützung insbesondere im Hinblick auf die Möglichkeit, die statistischen Aspekte dieser Arbeit mit ihm diskutieren zu können.

Ich danke den Praxen Dres. Baumgarten-Walczak und Chavez-Kattau sowie Dres. Wüstemann, Schroeter und von Bismarck und der psychologischen Ambulanz der Klinik für allgemeine Pädiatrie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel für die hilfreiche Unterstützung bei der Rekrutierung der Probanden.

Für das Korrekturlesen und die dauerhafte Unterstützung danke ich von Herzen Jörg Kramer, Dr. Nadia C. Mikhaimer, Peer Malik Zillmann und Dr. Benjamin Pakula.

9 Lebenslauf

Persönliche Angaben

Geb. 01.03.1978 in Hamburg
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung

| | |
|-------------|---|
| 1984 – 1988 | Grundschule Klein Flottbeker Weg, Hamburg |
| 1988 – 1997 | Gymnasium Othmarschen, Hamburg |
| 1997 | Abitur |

Sonstige Berufsbildung

| | |
|---------------|--|
| 10/97 – 09/99 | Lehramtstudium an der Universität Hamburg, Mathematik und Englisch |
| 11/99 – 10/02 | Johann Hermann Lubinus Schule, Schule für Physiotherapie, Kiel |
| 10/02 | Staatsexamen |

Hochschulausbildung

| | |
|---------------|---|
| 10/02 – 12/08 | Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts Universität zu Kiel |
| 08/04 | Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |
| 12/08 | Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |

Praktisches Jahr

| | |
|---------------|--|
| 08/07 – 12/07 | Chirurgische Abteilung des Hospital Puerta del Mar, Cadiz, Spanien |
| 12/07 – 04/08 | Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, UK-SH Campus Kiel |
| 04/08 – 07/08 | Klinik für Innere Medizin, Rendsburg |

Beruflicher Werdegang

| | |
|------------|---|
| Seit 01/09 | Assistenzärztin in der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, UK-SH Campus Kiel |
|------------|---|