

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie
des Zentrums für Integrative Psychiatrie
(Direktorin: Frau Prof. Dr. Dr. Lioba Baving)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Einfluss von Methylphenidat auf das Belohnungslernen bei Kindern mit einer
Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Lea Sophie Niemann

aus Berlin

Kiel (2018)

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Dipl.-Psych. Alexander Prehn-Kristensen, Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Paul Christian Baier, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Tag der mündlichen Prüfung: 24.07.2019

Zum Druck genehmigt: Kiel, den 13.05.2019

gez.: Prof. Dr. Robert Göder, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
1.1 Einführung in das Thema.....	1
1.2 Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung.....	1
1.2.1 Grundlagen ADHS	1
1.2.2 Ätiopathogenese	2
1.2.3 Therapie der ADHS	4
1.3 Belohnungslernen	5
1.3.1 Grundlagen Belohnungslernen	5
1.3.2 Belohnungslernen bei ADHS.....	7
1.3.3 Einfluss von Methylphenidat auf das Belohnungssystem	10
1.4 Herleitung der Fragestellung	12
2 Methoden	13
2.1 Versuchsteilnehmer	13
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	13
2.1.2 Beschreibung der finalen Stichprobe	14
2.2 Material.....	16
2.2.1 Diagnostik	16
2.2.2 Medikation	18
2.2.3 Lernparadigma/ Geräte	18
2.3 Ablauf.....	21
2.4 Design.....	23
2.5 Statistische Auswertung.....	25
3 Ergebnisse	27
3.1 Manipulationsscheck	27
3.2 Hauptergebnisse	27
3.2.1 Rate richtiger Antworten.....	27
3.2.2 Reaktionszeiten	30
4 Diskussion	33
5 Zusammenfassung	38

6	Literaturverzeichnis	39
7	Anhang	47
8	Danksagung	56
9	Veröffentlichungen	57

Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriorer Cingulärer Cortex
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
ASD	Autismus-Spektrum-Störungen
CBCL	Child Behavior Checklist
CFT	Culture Fair Intelligenztest
DA	Dopamin
DAT-1	Dopamintransporter-1
DRD2	D ₂ -Rezeptoren
DRD4	D ₄ -Rezeptoren
DRD5	D ₅ -Rezeptoren
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DTD	Dynamic Transfer Deficit
EHI	Edinburgh Handedness Inventory
EHR	Evoked Heart Rate
GPI	Globus Pallidus Internus
K-SADS	Revised Schedule für Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children
LH	Lateraler Hypothalamus
ML-DA	Mesolimbisch-dopaminerges Pfad
MPH	Methylphenidat
MTA	Multimodal Treatment Study of Children with ADHD
NA	Noradrenalin
NAcc	Nucleus Accumbens
NET	Noradrenalintransporter
ODD	Oppositionelle Verhaltensstörung
PDS	Pubertal Development Scale
PET	Positronenemissionstopographie
PFC	Präfrontaler Cortex
SN	Substantia Nigra
VTA	Ventrale Tegmentale Region
ZIP	Zentrum für Integrative Psychiatrie

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Ein- und Ausschlusskriterien	14
Tabelle 2. Beschreibung der Stichprobe	15
Tabelle 3. Diagnosen nach DSM IV	16
Tabelle 4. Übersicht über die MPH Dosis in mg pro kg/KG	18
Tabelle 5. Übersicht über die Versionen des Piratenspiels	21
Tabelle 6. Übersicht über Dauer und Inhalt der verschiedenen Termine	23
Tabelle 7. Ausbalancierung der Patienten- und Kontrollgruppe	24
Tabelle 8. Übersicht der statistischen Hypothesen	25
Tabelle 9. Überprüfung der Ratewahrscheinlichkeit	27
Tabelle 10. Vergleich ADHS Off vs. Kontrolle: Rate richtiger Antworten.....	28
Tabelle 11. Vergleich ADHS On vs. Kontrollen: Rate richtiger Antworten.....	28
Tabelle 12. Vergleich ADHS On vs. Off: Rate richtiger Antworten.....	29
Tabelle 13. Vergleich ADHS Off vs. Kontrollen: Reaktionszeiten (in ms)	30
Tabelle 14. Vergleich ADHS On vs. Kontrollen: Reaktionszeiten (in ms)	31
Tabelle 15. Vergleich ADHS Off vs. On: Reaktionszeiten (in ms)	31

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Aufsteigende mesolimbische (links) und nigrostriatale (rechts) dopaminerge Pfade.....	6
Abbildung 2. Belohnungsversion der probabilistischen Lernaufgabe	19
Abbildung 3. Bestrafungsversion der probabilistischen Lernaufgabe	20
Abbildung 4. Beispiel eines Doppelblindplans.....	22
Abbildung 5: Lernrate während der Belohnungs- und Bestrafungssituation	29
Abbildung 6. Reaktionszeit während der Belohnungs- und Bestrafungssituation	32

1 Einleitung

1.1 Einführung in das Thema

Viele unserer menschlichen Handlungsweisen basieren auf positiven oder negativen Rückmeldungen, die wir im Laufe unseres Lebens erfahren haben. In der Literatur ist bereits gut dokumentiert, dass Dopamin der wichtigste Neurotransmitter für das Lernen aus Belohnung und Bestrafung ist. Es zeigte sich auch, dass Betroffene, die unter einem Mangel an Dopamin leiden, Probleme haben, durch positive oder negative Verstärkung ihr Verhalten zu beeinflussen. Diese Probleme zeigen sich ebenfalls bei Patienten mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS), einer Erkrankung, die unter anderem das dopaminerge Belohnungssystem betrifft. Häufig können die Hauptsymptome der ADHS durch eine Therapie mit Methylphenidat (MPH) gelindert werden, indem MPH die Verfügbarkeit von Dopamin in den geschädigten Regionen des Gehirns erhöht.

Es stellt sich nun die Frage, ob die positiven Effekte ebenfalls das Belohnungslernen betreffen. Dazu wird im empirischen Teil dieser Arbeit eine experimentelle Studie mit 41 Kindern vorgestellt, in der der Einfluss von MPH auf das Lernen aus Belohnung und Bestrafung bei Kindern mit einer ADHS im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden untersucht wird.

Langfristig könnte ein genaueres Wissen darüber, inwiefern MPH das Belohnungslernen verändert, zu verbesserten Therapiemöglichkeiten bei Kindern mit einer ADHS führen. Denkbar wären neben neuen Methoden in der Verhaltenstherapie auch Ansätze im schulischen Rahmen. Hier könnten gewünschte Verhaltensweisen gezielt durch Belohnungen gefördert und somit Lernsituationen effizienter gestaltet werden.

1.2 Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung

1.2.1 Grundlagen ADHS

Die ADHS stellt mit einer Prävalenz von 4,8 % in Deutschland (Schlack, Hölling, Kurth, & Huss, 2007) eine der häufigsten psychischen Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters dar. Die ADHS ist gekennzeichnet durch die Leitsymptome Hyperaktivität, Unaufmerksamkeit und Impulsivität. Nach internationalem Standard gelten zwei Klassifikationssysteme, anhand deren die ADHS diagnostiziert werden kann: Die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10; World Health Organization, 1992) und das diagnostische und statistische Manual psychischer Störungen (DSM-IV; American Psychiatric Association, 2000).

Um eine ADHS auf Grundlage dieser Klassifikationen diagnostizieren zu können, müssen die Symptome vor dem 6. bzw. 7. Lebensjahr beginnen und mindestens über einen Zeitraum von sechs Monaten anhalten. Seit 2013 gilt die aktualisierte Version, das DSM V (American Psychiatric

Association, 2013), nach dem die Symptome vor dem 12. Lebensjahr aufgetreten sein müssen. Die Patientengruppe in dieser Studie wurde jedoch nach den Kriterien des DSM IV diagnostiziert. Die Symptome dürfen nicht durch andere psychische Erkrankungen hervorgerufen werden und sind in mehr als einem Lebensbereich deutlich ausgeprägt. Oft führen sie zu einem Leidensdruck mit sozialer, schulischer oder beruflicher Funktionsbeeinträchtigung.

Bei Jungen ist die Störung mit einer Prävalenz von 7,9 % signifikant häufiger anzutreffen als bei Mädchen mit einer Prävalenz von 1,8 %. Die Prävalenz steigt von 1,5 % im Vorschulalter (3–6 Jahre) auf 5,3 % im Grundschulalter (7–10 Jahre) und 7,1 % im Alter von 11–13 Jahren. Ebenfalls ist ADHS mit einem niedrigeren sozialen Status assoziiert (Schlack et al., 2007).

Obwohl bei einem Teil der Patienten die Symptome im Erwachsenenalter vollständig remittieren, bleibt die Erkrankung in 65 % der Fälle mit teils veränderten Symptomen oder anderen Einschränkungen bestehen (Faraone, Biederman, & Mick, 2006). Auswirkungen der ADHS können sich unter anderem in geringeren akademischen Leistungen, psychiatrischen Komorbiditäten, einem späteren Substanzmissbrauch, einer erhöhten Kriminalität und einer erhöhter Mortalität zeigen (Klein et al., 2012; Thapar & Cooper, 2016).

Die ADHS verzeichnet ein sehr hohes Auftreten von komorbiden Störungen. Bei bis zu 52 % der Kinder werden weitere psychische Erkrankungen diagnostiziert (Jensen & Steinhausen, 2015). Die häufigsten Störungen sind hierbei oppositionelle Störungen, Störungen des Sozialverhaltens, Autismus-Spektrum-Störungen (ASD), affektive, vor allem depressive Störungen, Angststörungen, Tic-Störungen, Lernstörungen und Teilleistungsschwächen (Biederman, 2005; Jensen & Steinhausen, 2015; Thapar & Cooper, 2016). Zwillingsstudien haben hierbei gezeigt, dass es sich um eine gemeinsame Vererbung verschiedener Gene handelt, die die vermehrte Komorbidität der ADHS mit anderen neurologischen Entwicklungsstörungen, sowie ASD, erklärt (Lichtenstein, Carlstrom, Rastam, Gillberg, & Anckarsater, 2010).

1.2.2 Ätiopathogenese

Wie bei allen komplexen Erkrankungen ist auch bei der ADHS zu beachten, dass es keinen alleinstehenden Risikofaktor gibt. Vielmehr haben Untersuchungen gezeigt, dass es sich um eine multifaktoriell verursachte Erkrankung handelt (Thapar, Cooper, Eyre, & Langley, 2013).

Bekannt ist, dass es eine ausgeprägte genetische Grundlage gibt. In Studien wurde eine erhöhte Erkrankungsrate der ADHS nachgewiesen, wenn Eltern und Geschwister ebenfalls von der Erkrankung betroffen waren (Biederman, 2005). Demzufolge leiden erstgradige Verwandte von

Erkrankten zwei bis acht mal häufiger an einer ADHS als Verwandte von nicht Betroffenen (Faraone et al., 2005). Dies ist aber nicht als alleinige Ursache zu betrachten. Neben genetischen Ursachen ist ebenfalls das Zusammenwirken von Umweltrisiken relevant. Kinder mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht entwickeln später wesentlich häufiger eine ADHS (Botting, Powls, Cooke, & Marlow, 1997). Ebenso sind pränatale Einflüsse wie, Rauchen, Stress, Alkohol und Toxine während der Schwangerschaft, sowie Umwelttoxine und frühkindliche Vernachlässigung wichtige Risikofaktoren (Thapar & Cooper, 2016; Thapar et al., 2013).

Obwohl die genaue Ätiologie der ADHS nicht vollständig geklärt ist, deuten verschiedene Studien auf eine genetisch bedingte Dysfunktion katecholaminerger Signaltransmissionen als Ursache hin. Es konnte jedoch bisher kein einzelnes Gen identifiziert werden, welches eine überragende Rolle in der Entstehung der ADHS spielt. Vielmehr handelt es sich um kleine Veränderungen auf mehreren Genen, die die Ätiologie beeinflussen können. Es wird aktuell angenommen, dass diese genetischen Veränderungen zu Abweichungen in der Dichte und der Aktivität von Dopamintransportern und -rezeptoren und somit zu den Symptomen der ADHS führen. Aufgeführt werden hierbei unter anderem Polymorphismen in den Genen, die für D₄-Rezeptoren (DRD4), D₂-Rezeptoren (DRD2), D₅-Rezeptoren (DRD5) und Dopamintransporter (DAT-1) kodieren (Faraone & Biederman, 1998; Volkow et al., 2007; Wu, Xiao, Sun, Zou, & Zhu, 2012). Der Dopamintransporter-1 (DAT-1) ist dafür verantwortlich das Dopaminsignal zu beenden, indem er das ausgeschüttete Dopamin (DA) zurück in die Zelle aufnimmt. Durch eine erhöhte Expression des DAT-1 wird DA schneller aus dem synaptischen Spalt in die präsynaptische Endigung aufgenommen, woraus eine verminderte Dopaminkonzentration im synaptischen Spalt resultiert. In bildgebenden Studien zeigte sich, dass die Verfügbarkeit des DAT-1 insbesondere im Striatum erhöht ist (Krause, Dresel, Krause, la Fougere, & Ackenheil, 2003). Diese Hypothese wird unter anderem dadurch unterstützt, dass es zu einer Verbesserung der Symptome durch die first-line Medikation MPH kommt, indem MPH die Funktion des DAT-1 inhibiert und dadurch die Konzentration von verfügbarem DA in der Synapse erhöht (Sharma & Couture, 2014).

Zu den bedeutendsten neuropsychologischen Auffälligkeiten, die aus dem funktionellen Dopaminmangel hervorgehen, gehören Defizite der frontostriatalen Regelkreise. Hierbei sind wesentliche Bestandteile des Striatums und des präfrontalen Cortex (PFC) betroffen. Als wesentliche Auswirkungen der frontostriatalen Dysfunktion können Einschränkung der exekutiven Funktionen beobachtet werden, die in Störungen der Inhibitionskontrolle, der Emotion, des Arbeitsgedächtnisses, der Belohnungsverarbeitung und der motorischen Kontrolle resultieren (Barkley, 2006; Konrad, Neufang, Hanisch, Fink, & Herpertz-Dahlmann, 2006).

Einem weiteren Katecholamin, dem Noradrenalin (NA), wird ebenfalls eine Bedeutung zugemessen. So basiert die DA-Freisetzung im PFC unter anderem auf der Stimulation durch NA an α_2 -Rezeptoren (M. Wang et al., 2007). NA wirkt außerdem direkt am D_4 -Rezeptor und über NA-Rezeptoren an DA-Neuronen (Devoto, Flore, Pani, & Gessa, 2001). In Tierversuchen hat sich gezeigt, dass eine Blockade dieser Rezeptoren die Regulation der Aufmerksamkeit und Impulskontrolle verschlechtert hat (Ma, Arnsten, & Li, 2005). NA könnte außerdem Auswirkungen auf die Variabilität von Reaktionszeiten haben. So zeigten verschiedene Rechenmodelle, dass kortikale NA-Signale die Variabilität von Reaktionen beeinflussen (Aston-Jones & Cohen, 2005) und vor allem die Variabilität der Reaktionszeiten eher mit der Menge an NA, als an DA korreliert (Llorente et al., 2006).

1.2.3 Therapie der ADHS

Die Indikation zur Therapie der ADHS ergibt sich bei einem beeinträchtigten oder gestörten psychosozialen Funktionsniveau in Bereichen wie der Ausbildung oder sozialen Interaktionen und einem daraus resultierenden erhöhten Leidensdruck. Die Therapie sieht eine multimodale Behandlung vor. Diese kann aus Psychoedukation, Elternberatung/-training, Verhaltenstherapie, Pharmakotherapie oder aus Kombinationen verschiedener Ansätze bestehen. Die Psychoedukation von Eltern und Kindern ist die Grundlage jeder therapeutischen Interaktion (Döpfner & Lehmkuhl, 2002). Eine pharmakologische Therapie sollte eingeleitet werden, wenn sich stark ausgeprägte Symptome zeigen oder eine Verhaltenstherapie zur Linderung der Symptome nicht mehr ausreicht (Herdegen, 2008).

Zur Pharmakotherapie eignen sich zwei Wirkstoffklassen, welche unterschiedliche pharmakologische Ansätze aufweisen. Als Mittel der ersten Wahl werden betäubungsmittelpflichtige Psychostimulanzien wie MPH und D-L-Amphetamin eingesetzt. Die Wirksamkeit dieser Substanzen konnte in klinischen Studien gut belegt werden (Faraone, Biederman, Spencer, & Alvardi, 2006). Sie reduzieren die Symptome der ADHS bei ca. 70 % der Betroffenen (Wilens, 2008). Ihre Wirkung resultiert in der Inhibition des DAT-1 und des Noradrenalintransporters (NET) und einer daraus folgenden Erhöhung der intrasynaptischen Dopamin- und NoradrenalinKonzentration (Sharma & Couture, 2014). Es ist anzunehmen, dass geringere Dosen von MPH die Aufnahme von DA über den NET inhibieren. Denn auch der NET ist vor allem im PFC für die Wiederaufnahme von DA in die Präsynapse zuständig. Dies würde auch den Wirkmechanismus des Medikaments der zweiten Wahl, dem selektiven Noradrenalinwiederaufnahmehemmer Atomoxetin erklären (Hannestad et al., n.d.).

Die Wirkung von MPH auf die ADHS-Symptome spiegelt sich unter anderem in einer erhöhten Aufmerksamkeit, einer verminderten Impulsivität, einer verringerten motorischen Aktivität, einem

verbesserten Arbeitsgedächtnis und einem erhöhten Belohnungswert von Verstärkern wider. Außerdem soll es einen positiven Einfluss auf das Lernen geben (Jensen, Arnold, Richters, Severe, Vereen, 1999). In einer bildgebenden Studie konnte ein verstärkter Blutfluss im PFC, Caudatum und Thalamus durch die Gabe von MPH gezeigt werden. Weiterhin wurde beschrieben, dass MPH die extrazelluläre Verfügbarkeit von DA im Striatum und im frontostriatalen Kreislauf erhöht (N. D. Volkow et al., 2012; Nora D Volkow et al., 2001). Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass MPH die Funktion der frontostriatalen Schleife beeinflusst, die an der Ursache der Entstehung von ADHS beteiligt ist (Kim, Lee, Cho, & Lee, 2001; Rubia et al., 2014).

Ungefähr 10-30 % der Patienten reagieren nicht auf die gängige Medikation mit Psychostimulantien (Spencer, Biederman, & Wilens, 2004; Waxmonsky, 2005). In diesem Fall kann auf nicht aktivierende Medikamente wie das oben genannte Atomoxetin zurückgegriffen werden. Es blockiert die Wiederaufnahme von NA und DA im PFC und gleicht so das katecholaminerge Defizit aus (Bymaster et al., 2002).

In der wichtigsten Therapiestudie, der amerikanischen „Multimodal Treatment Study of Children with ADHD“ (MTA-Studie; MTA Cooperative Group, 1999), wurde die Wirksamkeit einer Pharmakotherapie und die einer Verhaltenstherapie verglichen und belegt. Demnach ist ein medikamentöses Management hinsichtlich der Kernsymptome, Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität wirkungsvoller als Verhaltenstherapie allein und als die standardisierte medikamentöse Therapie. Die Haupteffekte des MM resultieren vor allem aus einer individualisierten medikamentösen Einstellung und der begleitenden Beratung. Die Kombination aus Verhaltenstherapie und Pharmakotherapie zeigte keine statistisch relevante Verbesserung der ADHS-Symptome. Es konnten allerdings geringere Dosen an Medikamenten verabreicht werden und die Kombination könnte Vorteile für die Verbesserung nicht-ADHS begründeter Symptome oder Komorbiditäten bringen.

1.3 Belohnungslernen

1.3.1 Grundlagen Belohnungslernen

Belohnung ist eine zentrale Komponente für zielgerichtetes Lernen, angemessene Antworten auf Stimuli und die Entwicklung von zielführendem Verhalten. Auf neuronaler Ebene geschieht die Verarbeitung von Belohnung in einer Vielzahl von verschiedenen Regionen des Gehirns. Von besonderer Wichtigkeit ist dabei das dopaminerge Belohnungssystem. Das dopaminerge System spielt eine entscheidende Rolle bei der Vermittlung motivationeller Einflüsse. Es kann in den mesolimbischen dopaminergen Pfad (ML-DA) und den nigrostriatalen Pfad untergeteilt werden (siehe Abbildung 1). Der nigrostriatale Pfad projiziert von der Substantia Nigra (SN) auf das dorsale

Striatum. Er ist verantwortlich für die Modulation von Kognition und Verhalten (Perogamvros & Schwartz, 2012). Außerdem ist er für die Steuerung von Bewegungen verantwortlich. Diese Funktion spielt auch bei der Pathogenese des Morbus Parkinson eine wichtige Rolle. Der ML-DA Pfad entspringt der ventralen tegmentalern Region (VTA) und innerviert den lateralen Hypothalamus (LH), den Nucleus Accumbens (NAcc), die olfaktorischen Tuberkel, den Hippocampus, die Amygdala, den PFC, und den anterioren cingulären Cortex (ACC). Seine Funktion beruht hauptsächlich auf der Verarbeitung von Belohnung (Ikemoto, 2007), Emotionen, motivationalen Verhalten (Alcaro, Huber, & Panksepp, 2007) und Lernen (Adcock, Thangavel, Whitfield-Gabrieli, Knutson, & Gabrieli, 2006).

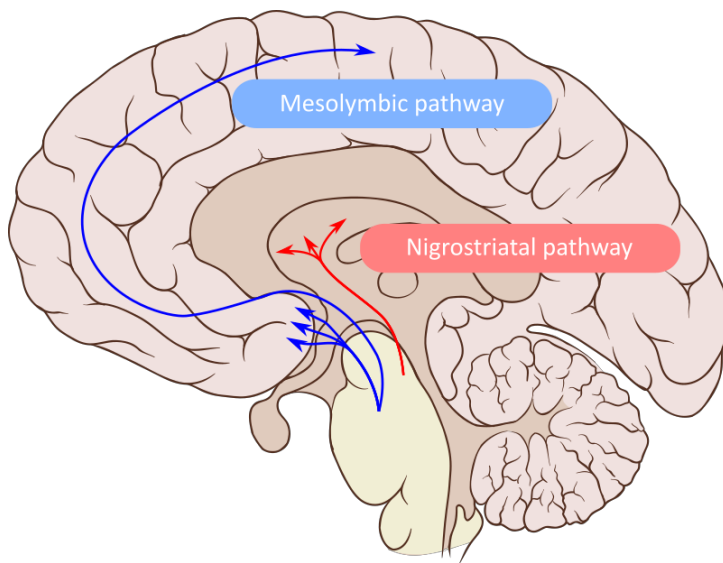


Abbildung 1. Aufsteigende mesolimbische (links) und nigrostriatale (rechts) dopaminerge Pfade

Derivat von: Brain human sagittal section by Patrick J. Lynch, medical illustrator used under CC BY 2.5 (<https://creativecommons.org/licenses/by/2.5>), via Wikimedia Commons [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Brain_human_sagittal_section.svg]

Bei der dopaminergen Transmission wird zwischen einer phasischen und einer tonischen DA-Freisetzung unterschieden. Als tonische Freisetzung wird eine regelmäßige, niederfrequente Ausschüttung von DA bezeichnet. Diese hat einen wichtigen Einfluss auf die Motivation (Ikemoto, 2007). Die phasische Freisetzung hingegen ist eine schnelle Freisetzung von großen Mengen DA in den synaptischen Spalt. Diese kann auch als „Dopaminburst“ bezeichnet werden. In Studien wurde die phasische Freisetzung von DA als Reaktion auf positive Verstärkung betrachtet und soll dementsprechend auch einen Einfluss auf das Belohnungslernen haben (Ikemoto, 2007; Tripp & Wickens, 2009).

Nach einem Modell von Frank et al. (Frank, Scheres, & Sherman, 2007) wird von zwei verschiedenen Signalwegen in den Basalganglien ausgegangen. „Go“-Neurone fördern die Ausführung eines Signals

aus dem frontalen Cortex, indem sie den Thalamus über den Globus Pallidus internus (GPI) inhibieren (Disinhibition). Die „NoGo“- Neurone haben eine gegensätzliche Aufgabe und verstärken die Inhibition des Thalamus, wodurch Signale aus dem frontalen Cortex nicht ausgeführt werden können. DA moduliert das Gleichgewicht dieser Signalwege, indem es die „Go“-Neurone über D₁-Rezeptoren aktiviert und die „NoGo“-Neurone über D₂-Rezeptoren inhibiert. Durch eine Belohnung und eine entsprechende phasische Ausschüttung von DA wird also die neuronale Aktivität der „Go“-Neurone über D₁-Rezeptoren aktiviert und führt so zu einer erhöhten synaptischen Plastizität im „Go“-Signalweg. Wird hingegen eine erwartete Belohnung nicht erhalten, so führt eine DA-Abnahme zu einer erhöhten Plastizität im „NoGo“-Signalweg. Als Konsequenz daraus wird das nicht-belohnte Verhalten in Zukunft unterdrückt und belohntes Verhalten verstärkt (Frank, Scheres, et al., 2007).

Elektrophysiologische Studien an Säugetieren haben weiterhin gezeigt, dass Neurone in der VTA und SN vor allem auf unerwartete Reize ansprechen (Hollerman & Schultz, 1998). Im Falle einer neuen oder unerwarteten Belohnung zeigen dopaminerge Neurone eine phasische Aktivierung. Dieser sogenannte „reward prediction error“ zeigt die Differenz zwischen der nicht erwarteten und der erhaltenen Belohnung. Fällt die Belohnung geringer aus als erwartet oder entfällt, so wird die DA-Aktivierung unterdrückt und sinkt sogar unter den Ausgangswert – den sogenannten „negative prediction error“. Die DA-Ausschüttung ist somit abhängig von der Vorhersage hinsichtlich der Belohnung und kann über gesteigerte oder reduzierte DA-Konzentrationen synaptische Verbindungen in den Basalganglien modulieren. Dies ist als Grundlage für lernbasiertes Verhalten anzusehen (Schultz, 2002).

1.3.2 Belohnungslernen bei ADHS

Ursprünglich wurde die ADHS als eine reine Störung der Aufmerksamkeit und Hyperaktivität angesehen. Erst kürzlich gab es Hinweise, dass die Störung auch ein Defizit in der Verarbeitung von Belohnung und Motivation beinhaltet und dies von ähnlichem Stellenwert sein könnte (Castellanos, 2009; Tripp & Wickens, 2008; Nora D Volkow et al., 2009). In einer Vielzahl von experimentellen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen Lernproblemen und einer ADHS beschrieben (Willcutt, Doyle, Nigg, Faraone, & Pennington, 2005). Als eine Erklärung für diese Problematik gilt der Umstand, dass Kinder mit ADHS Schwierigkeiten damit haben, ihr Verhalten an Veränderungen in der Umgebung anzupassen, da sie nicht adäquat auf positive oder negative Rückmeldungen reagieren können (Nigg & Casey, 2005). Sie sind dementsprechend nicht in der Lage, Gelerntes ausreichend in zukünftiges Verhalten zu integrieren. Einige Autoren haben hierbei einen Zusammenhang einer veränderten Sensitivität auf Verstärkung beschrieben (Sagvolden, Johansen, Aase, & Russell, 2005;

Sonuga-Barke, 2003; Tripp & Wickens, 2008). Die Störungen in der Verarbeitung von Belohnungen bestätigten sich ebenfalls in einer PET-Studie (Positronenemissionstopographie), die eine reduzierte Aktivität des dopaminergen Belohnungssystems bei Erwachsenen mit einer ADHS zeigte (Volkow et al., 2011). Eine weitere bildgebende Studie beschreibt eine verminderte Aktivität des ventralen Striatums bei Belohnungserwartung (Scheres, Milham, Knutson, & Castellanos, 2007). Das ventrale Striatum ist insbesondere am Belohnungslernen beteiligt (Cools, 2008; Schultz, Tremblay, & Hollerman, 2003). Wie bereits beschrieben, reagieren dopaminerge Neurone mit phasischen oder tonischen DA-Ausschüttungen auf Signale. Diese Aktivität findet neben dem Striatum auch in Teilen des frontalen und des orbitofrontalen Cortex (Tremblay & Schultz, 2000), des dorsalen anterioren Cingulums und des dorsolateralen PFC statt (Taylor, Stern, & Gehring, 2007). Diese Regionen sind laut bildgebender Studien bei Patienten mit einer ADHS ebenfalls verändert (Bush, 2011).

In den letzten Jahren wurden Auffälligkeiten beschrieben, die Patienten mit einer ADHS während des Lernens durch Belohnung gezeigt haben. Wichtige Erkenntnisse, die unter anderem Grundlage für die Entwicklung der hier vorliegenden Studie sind, lieferte das bereits zuvor beschriebene „Go“/„NoGo“-Modell von Frank et al. 2004. Hierbei wird davon ausgegangen, dass das Verhalten über zwei verschiedene Signalwege gesteuert wird. Es ist anzunehmen, dass größere Mengen DA im Striatum das Lernen durch Belohnung verbessern, während geringere Mengen von Dopamin das Lernen durch Bestrafung verbessern. Um diese Hypothese zu bestätigen, entwickelten Frank et al. (Frank, Seeberger, & O'Reilly, 2004) ein Computerspiel, welches Lernen aus positiven sowie negativen Rückmeldungen erforderte. Bei den Probanden handelte es sich um Patienten mit einer Morbus Parkinson-Erkrankung, bei denen aufgrund der Erkrankung ein dopaminerges Mangel bestand, sowie aus gesunden Senioren als Kontrollprobanden. Während der Testungen bekamen die Patienten entweder Medikamente, die die Ausschüttung von DA steigerten (L-Dopa) oder ein Placebo. Die Teilnehmer mussten sich während des Computerspiels zwischen zwei Symbolen entscheiden, die ihnen auf einem Computerbildschirm präsentiert wurden. Nach der Entscheidung erhielten sie eine positive oder negative Rückmeldung und konnten dementsprechend durch Versuch und Irrtum lernen, das richtige Symbol auszuwählen. Die Besonderheit lag darin, dass die Rückmeldung willkürlich war. Eines der Symbole führte in 80 % der Fälle zu einer positiven Rückmeldung, während ein anderes in 80 % der Fälle zu einer negativen Rückmeldung führte. Entsprechend der vorherigen Hypothese war anzunehmen, dass es den Teilnehmern, deren DA-Level medikamentös erhöht war, leichter fallen würde sich für das richtige Symbol („Go“-Signalweg) zu entscheiden. Da der „NoGo“-Signalweg aber durch das künstlich erhöhte DA-Level gestört wurde, würden die Teilnehmer schlechter durch Bestrafung lernen. Andererseits würden die Teilnehmer deren DA-Level erniedrigt war, besser durch Bestrafung lernen und hätten ein Defizit im Lernen aus

Belohnung. Um herauszufinden, ob die Teilnehmer mehr aus den positiven oder negativen Rückmeldungen gelernt haben, wurden sie anschließend mit neuen Kombinationen von Symbolen konfrontiert, die entweder das zuvor häufiger belohnte oder das zuvor häufiger bestrafte Symbol beinhalteten. Die Teilnehmer mussten sich erneut für ein Symbol entscheiden, nur wurde diesmal keine Rückmeldung gegeben. Hätten sie zuvor besser über den „Go“-Signalweg gelernt, so würden sie nun das häufiger belohnte Symbol wählen. Hätten sie besser über den „NoGo“-Signalweg gelernt, so würden sie versuchen das weniger häufig belohnte Symbol zu vermeiden und ein anderes wählen. Das Ergebnis dieser Studie belegte die zuvor aufgestellte Theorie. Die Teilnehmer, die L-Dopa erhielten waren besser darin, sich für das häufiger positiv belohnte Symbol zu entscheiden und schlechter darin, das weniger positiv belohnte Symbol zu vermeiden. Geringere DA-Level führten zu einer gegenteiligen Reaktion.

In einer nachfolgenden Studie (Frank, Santamaria, O'Reilly, & Willcutt, 2007) wurde der gleiche computerbasierte Versuch mit erwachsenen Teilnehmern durchgeführt, die an einer ADHS litten. Die Teilnehmer erhielten dabei entweder keine oder ihre Standardmedikation, die aus MPH, Pemoline oder Amphetaminen bestand und wurden mit gesunden Kontrollprobanden verglichen. Es wurde angenommen, dass die Teilnehmer mit einer ADHS aufgrund eines geringeren phasischen DA-Signals im Striatum schlechtere Leistungen im „Go“-Signalweg zeigen. Dieses Defizit würde sich durch eine DA-erhöhende Medikation verbessern, bzw. normalisieren und sich nicht in einer Verbesserung des „NoGo“-Signalwegs zeigen. Die Ergebnisse zeigten, dass die Teilnehmer ohne Medikation sowohl in der Aufgabe schlecht waren, das häufiger belohnte Symbol zu wählen, als auch das weniger häufig belohnte Symbol zu vermeiden. Bekamen sie ihre Medikation, verbesserten sich die Defizite im „Go“-Signalweg signifikant und es zeigten sich, den Erwartungen gemäß, keine Verbesserungen des „NoGo“-Signalwegs. Es konnte demnach bestätigt werden, dass die Teilnehmer mit einer ADHS besser durch Belohnungslernen als durch Bestrafungslernen gelernt haben. Des Weiteren wurden die Reaktionszeiten der Teilnehmer aufgezeichnet. Dies geschah aufgrund der Annahme, dass hohe tonische NA-Signale zu sprunghaften Entscheidungsfindungen und einer erhöhten Variabilität in den Reaktionszeiten der Teilnehmer führen (Castellanos et al., 2005). Hierbei zeigte sich, dass die Teilnehmer mit Medikation signifikant langsamere Reaktionszeiten als die Kontrollgruppe aufwiesen. Die langsameren Reaktionszeiten könnten den Teilnehmern unter Medikation ermöglicht haben, akkurater zu handeln.

Weitere Studien zeigten Veränderungen, die Kinder mit einer ADHS beim Umgang mit einer Belohnung und beim Zeitpunkt der Belohnungsgabe aufwiesen. So konnte fast einheitlich gezeigt werden, dass Patienten mit einer ADHS sofortige kleinere Belohnungen gegenüber verzögerten größeren Belohnungen vorziehen. Auch für den Fall, dass die sofortige Belohnung geringer ausfällt

oder auf lange Sicht unvorteilhaft für den Betroffenen ist (Luman, Tripp, & Scheres, 2010; Sonuga-Barke, 2003). Sagvolden et al. (Sagvolden et al., 2005) entwickelten eine Hypothese, nach der Kinder mit einer ADHS einen steileren und kürzeren Verzögerungs-Verstärkungs-Gradienten (delay-of-reinforcement) aufweisen. Dieser soll demnach durch ein geringeres Level an tonischer DA-Ausschüttung verursacht werden. Der steile Gradient bewirkt, dass eine Verstärkung ihren Effekt schnell verliert und eine zu große Zeitspanne zwischen Verstärker und Verhalten in impulsivem Verhalten resultiert. Auch diese Hypothese besagt, dass Kinder mit einer ADHS eine sofortige Belohnung gegenüber einer verspäteten Belohnung bevorzugen. Weiterhin findet ein Lernprozess nur dann statt, wenn eine Belohnung sofort und regelmäßig erfolgt (Luman et al., 2010).

Nach der „dynamic transfer deficit (DTD)“ Theorie von Tripp und Wickens, 2008, wird durch Fehler in der phasischen Aktivität die dopaminerge Antwort auf Belohnung vermindert. Das Modell beschreibt, dass bei mehrfachen Wiederholungen von Reizen und nachfolgenden Belohnungen, die dopaminergen Neurone sowohl beim Reiz als auch bei der anschließenden Belohnung aktiviert werden. Nach weiterer Wiederholung ist die DA-Ausschüttung auf den Reiz sogar höher als die tatsächliche DA-Ausschüttung beim Eintreffen der Belohnung. Es wurde also aus einer vorherigen Belohnung gelernt, auch für den Fall, dass eine Belohnung ausbleiben sollte. Die DTD-Theorie geht davon aus, dass die dopaminerge Aktivierung auf einen wiederholten Reiz bei Menschen mit einer ADHS gestört ist. Entsprechend können Kinder mit einer ADHS ein Ereignis weniger effektiv einer zukünftigen Belohnung zuordnen und haben Schwierigkeiten damit aus Belohnung zu lernen, sollte die Belohnung verspätet eintreffen oder gar entfallen (Luman et al., 2010).

1.3.3 Einfluss von Methylphenidat auf das Belohnungssystem

Wie bereits beschrieben, wurden positive Einflüsse von MPH bei Patienten mit einer ADHS auf das Lernen beobachtet. Ob sich diese Einflüsse auch auf Belohnungslernen beziehen, wurde bisher in wenigen Studien untersucht. In der bereits beschriebenen Studie von Frank et al. 2007, wurde der Hypothese nachgegangen, ob Medikamente wie u.a. auch MPH, Lernen durch positive oder negative Rückmeldungen bei erwachsenen ADHS-Probanden beeinflussen. Die Medikamente normalisierten in dieser Studie Lernen durch positive Rückmeldung, während Lernen durch negative Rückmeldung unverändert blieb. Diese Ergebnisse ließen sich laut Frank et al. auf erhöhte tonische DA-Level im Striatum zurückführen.

In einer Studie von Groen et al., 2009, wurde die Herzfrequenz von Kindern gemessen, während sie einen speziellen Test absolvierten, der mit einer Belohnung, Bestrafung oder keiner Rückmeldung endete. Es gab drei verschiedene Testgruppen: Gesunde Kontrollprobanden, Kinder mit einer ADHS, die MPH einnahmen und nicht-medizierte Kinder. Die Analysen der Herzfrequenzen zeigten, dass

gesunde Kontrollprobanden niedrigere Frequenzen bei negativen Rückmeldungen im Vergleich zu positiven Rückmeldungen aufwiesen. Dies war bei nicht-medizierten Kindern mit einer ADHS nicht nachzuweisen. Die Ergebnisse zeigten, dass MPH die Senkung der Herzfrequenz bei negativem Feedback normalisierte. Dies interpretierten die Autoren als verbesserte physiologische Antwort auf negative Rückmeldungen durch MPH. Kinder, die mit MPH behandelt werden, könnten demzufolge besser von den Rückmeldungen ihrer Handlungen profitieren, was ebenfalls von therapeutischem Nutzen wäre.

In einer weiteren Studie von Luman et al., 2015, wurde untersucht, ob instrumentelles Lernen bei Kindern mit einer ADHS beeinträchtigt ist und inwiefern sich dieses verändert, wenn die Kinder verschiedene Dosen an MPH erhielten. Dazu absolvierten 50 gesunde Kinder bzw. Kinder mit einer ADHS Aufgaben, deren Feedback sowohl probabilistisch, als auch komplett informativ war. Als abhängige Variable wurde hierbei die Genauigkeit und Schnelligkeit bestimmt. Es wurden dabei insbesondere die Verbesserungen des instrumentellen Lernens im Bezug auf die Unterschiede zwischen probabilistischem Feedback und informativem Feedback untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass die Kinder dieser Studie die Aufgaben schneller und genauer absolvieren, wenn sie zuvor MPH einnahmen. Dieser Effekt konnte insbesondere bei Hohen MPH-Dosen beobachtet werden. Die Verbesserung war unabhängig davon, ob die Rückmeldung informativ oder probabilistisch war. Die Kinder beider Gruppen schnitten in den Aufgaben mit informativem Feedback insgesamt besser ab als bei den Aufgaben mit probabilistischem Feedback. Das zeigte, dass es ihnen leichter fiel, mit einem informativen Feedback als mit einem komplexeren probabilistischen Feedback umzugehen. Entgegen der Erwartung, dass vor allem Kinder mit einer ADHS bei einem komplexen probabilistischen Feedback schlechter abschneiden, zeigten die Lernkurven von Kindern mit einer ADHS im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden keine Unterschiede.

Weiterhin konnte in einer PET-Studie (N. D. Volkow et al., 2012) ein Anstieg von DA im ventralen Striatum nach der Gabe von MPH beobachtet werden, dem Ort, der in besonderem Maße an der Verarbeitung von Belohnung beteiligt ist. Der DA-Anstieg konnte mit einer Verbesserung der Symptome assoziiert werden. Dies spricht gemäß den Autoren ebenfalls für die Relevanz des dopaminergen Belohnungssystems bei ADHS und könnte die therapeutischen Vorteile von MPH erklären.

1.4 Herleitung der Fragestellung

ADHS wird mit einer gestörten Dopaminaktivität assoziiert, die sich unter anderem im ventralen Striatum manifestiert. Dieser Ort ist insbesondere an der Belohnungsverarbeitung beteiligt. Durch eine erhöhte Dichte an DA-Transportern entsteht hierbei ein indirekter Mangel an DA. MPH, als Medikation der ersten Wahl, blockiert NA und DA-Transporter und führt so zu einer vermehrten Verfügbarkeit von DA im frontostriatalen System. Vorherige Studien zeigen, dass MPH die Leistung im schulischen Rahmen verbessert. Die Grundlage dieser Verbesserung könnte unter anderem in einer normalisierten Belohnungsverarbeitung begründet sein. Inwieweit MPH das Lernen aus Belohnung, bzw. Bestrafung beeinflusst, gilt es in der vorliegenden Studie herauszufinden. Wir vermuten, dass ein erhöhter DA-Spiegel das Lernen aus Belohnung verbessert, es jedoch zu keiner Verbesserung beim Lernen aus Bestrafung kommt. Diese Hypothese stützen wir auf die im vorherigen Abschnitt beschriebenen Studien. Erwachsene Probanden mit einer ADHS zeigten eine isolierte Verbesserung des Belohnungslernens nach Einnahme von MPH und anderen DA-stimulierenden Substanzen. Des Weiteren wurde dort die Belohnungsverarbeitung bei Kindern mit einer ADHS unter festen Dosen MPH untersucht und es wurde sich auf den Vergleich zwischen probabilistischem und voll informativem Feedback fokussiert.

Da es zum Einfluss von MPH auf die Belohnungsverarbeitung insbesondere bei Kindern bislang kaum Untersuchungen gibt, soll sich die vorliegende Studie ausschließlich auf solche beschränken. Zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse wird diese Studie im Vergleich zu anderen Studien auf ein probabilistisches Lernparadigma begrenzt. MPH wird des Weiteren in der zuvor für den Patienten ermittelten optimalen Dosis verabreicht.

2 Methoden

2.1 Versuchsteilnehmer

Die Teilnehmer der Patientengruppe waren stationäre oder ambulante Patienten der Tagesklinik und der kinderpsychiatrischen Station KJ 1 des Zentrum für integrative Psychotherapie, Kiel (ZIP). Es handelte sich um männliche Patienten, die im Rahmen des Aufenthalts an einem Doppelblindversuch mit MPH teilnahmen. Die gesunden männlichen Probanden für die Kontrollgruppe wurden über Aushänge in Cafés und Läden innerhalb Kiels sowie über Annoncen in lokalen Zeitungen rekrutiert. Einige stammten aus der Datenbank der Forschungsabteilung des ZIP Kiel.

Die Probanden beider Gruppen, sowie die dazugehörigen Erziehungsberechtigten wurden zu Beginn der Testungen mündlich und schriftlich über die Studie aufgeklärt und gaben daraufhin ihr schriftliches Einverständnis. Nach Abschluss der Testungen erhielten die Kinder der Kontrollgruppe, abhängig von der Anzahl der benötigten Testungstermine, einen Gutschein für ein Einkaufszentrum im Wert von 20-40€. Die Kinder beider Gruppen konnten sich während der Testung außerdem einen Gutschein oder Bargeld in Höhe von 5€ erspielen. Die Eltern bekamen die Möglichkeit sich die Fahrtkosten erstatten zu lassen.

Gemäß den ethischen Standards der Deklaration von Helsinki, lag ein positives Votum der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel vor.

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Wie in Tabelle 1 dargestellt, wurden in die Patientengruppe Kinder mit folgenden Diagnosen nach DSM IV einbezogen: 314.00 (Vorwiegend unaufmerksamer Typus) und 314.01 (Mischtypus). Es wurden folgende Komorbiditäten zugelassen: 312.88 (Störung des Sozialverhaltens), 313.81 (Störung mit Oppositionellem Trotzverhalten), 309.21 (Störung mit Trennungsangst), 307.22 (Chronisch motorische oder vocale Ticstörung), 307.6 (Enuresis). Da die Diagnose ADHS um den Faktor 4,3 häufiger bei Jungen gestellt wird (Schlack et al., 2007), wurden in dieser Studie ausschließlich Jungen im Alter zwischen 6 und 14 Jahren untersucht. Vor Beginn der Testungen wurde ein Intelligenztest durchgeführt, um Kinder mit einem IQ von unter 85 oder über 130 auszuschließen. Ausschlusskriterien beider Gruppen war ein Geburtsgewicht von unter 1500 Gramm, eine schwere Kopfverletzung in der Kindheit, die Einnahme von Medikamenten, der Beginn der Pubertät, sowie sonstige chronische Erkrankungen. Die Kinder der Kontrollgruppe durften keine Verwandten ersten Grades mit einer Diagnose der ADHS haben. Eine ASD führte ebenfalls zum Ausschluss aus dieser Studie.

An der Studie nahmen ursprünglich 52 Probanden teil. 11 Probanden wurden nach Abschluss der Diagnostiksituation oder während der Studie ausgeschlossen. In der Patientengruppe konnte bei zwei Patienten ADHS nur subklinisch diagnostiziert werden. Bei zwei Patienten befand sich der IQ unterhalb des zuvor festgelegten Rahmens. Ein Patient bekam aufgrund einer Epilepsie ein zentral wirksames Medikament. Bei einem weiteren Patienten stellte sich heraus, dass es während der Schwangerschaft zu einer Methadonsubstitution kam. Bei einem Patienten konnte die Diagnostiksituation nicht beendet werden und zwei Patienten brachen die Studie aus persönlichen Gründen ab. In der Kontrollgruppe schied ein Proband aufgrund eines zu hohen IQs aus. Ein weiterer wurde aufgrund der Einnahme eines zentral wirksamen Medikaments ausgeschlossen.

Tabelle 1. Ein- und Ausschlusskriterien

Merkmal	Diagnostik	Ein- oder Ausschlusskriterium
ADHS	KIDDIE-SADS-PL	ADHS (314.00; 314.01)
	CBCL	Komorbiditäten (312.88; 313.81; 309.21; 307.22; 307.6)
Intelligenz	CFT	$IQ \geq 85, \leq 130$
Händigkeit	EHI	Parallelisiert
Pubertätsstatus	PDS	Präpubertär ≤ 7
Alter		6-14 Jahre

K-SADS: Revised Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children; CBCL: Child Behavior Checklist; CFT: Culture Fair Intelligenztest; EHI: Edinburgh Handedness Inventory; PDS: Pubertal Development Scale

2.1.2 Beschreibung der finalen Stichprobe

Nach Überprüfung aller Ein- und Ausschlusskriterien ergab sich eine endgültige Stichprobe von 41 Jungen. 20 Probanden bildeten die Patientengruppe und 21 Probanden bildeten die gesunde Kontrollgruppe.

Die Patienten- und Kontrollgruppe wurde hinsichtlich Alter und Händigkeit ausbalanciert (siehe Tabelle 2). Anhand des Edinburgh Handedness Inventory (EHI) erwiesen sich 18 Patienten und 18 Kontrollen als Rechtshänder sowie 1 Patient und 3 Kontrollen als Linkshänder. Ein Patient war beidhändig. Fishers exakter Test ergab keinen signifikanten Unterschied der Gruppen in Bezug auf Händigkeit, exakter Test nach Fisher, zweiseitiger Test, p -Wert = .606.

In Tabelle 2 ist mittels eines t -Test dargestellt, dass sich die zwei Gruppen hinsichtlich des Alters und des Pubertätsstatus nicht signifikant voneinander unterschieden. Hinsichtlich der Intelligenz wurden in der Patientengruppe signifikant geringere IQ-Werte ($M = 100, SD = 16.5$) als in der Kontrollgruppe ($M = 110, SD = 9.98$) beobachtet [$t(29.062) = -2.15, p = .040$]. Die Child Behavior Checklist (CBCL) zeigte in allen Bereichen signifikant höhere Werte in der Patientengruppe, als in der Kontrollgruppe.

Tabelle 2. Beschreibung der Stichprobe

		ADHS		Kontrollen		t-Test		
		M	SD	M	SD	t	df	p
PDS Summe Eltern		3.28	0.83	3.29	1.10	-0.03	37	.980
PDS Summe Kind		3.55	1.15	3.52	1.17	0.07	39	.943
Alter in Jahren		9.49	2.03	9.53	2.04	-0.07	39	.944
Intelligenzquotient		100	16.5	110	9.97	-2.15	29.1	.040
CFT 20-R, 1. Teil ohne Testverlängerung								
CBCL (T-Werte):	Sozialer Rückzug	65.4	8.69	52.9	4.22	5.70	25.5	< .001
	Körperliche Beschwerden	59.5	8.71	52.3	4.45	3.23	26.2	.003
	Ängstlich-Depressiv	67.2	7.47	52.0	3.74	8.04	25.9	< .001
	Soziale Probleme	69.5	8.20	50.6	1.32	9.93	18.9	< .001
	Schizoid-zwanghaft	63.8	10.3	51.3	3.23	5.09	21.2	< .001
	Aufmerksamkeitsprobleme	74.6	5.97	51.0	2.00	16.4	21.7	< .001
	Dissoziales Verhalten	70.5	8.20	51.1	2.51	9.92	21.0	< .001
	Aggressives Verhalten	74.3	6.53	50.8	1.92	15.1	20.8	< .001
	Internalisierend	67.7	6.39	48.7	6.67	9.19	38.0	< .001
	Externalisierend	73.3	6.52	43.1	7.10	14.0	38.0	< .001
	Gesamtwert	74.8	4.65	44.9	6.13	17.3	38.0	< .001

Wie in Tabelle 3 dargestellt (für eine genaue Aufschlüsselung der Diagnosen, siehe Anhang I), wurden den Probanden der Patientengruppe anhand des K-SADS-PL folgende Diagnosen nach DSM IV zugeteilt: 17 Jungen erhielten die Diagnose 314.01 (Mischtypus), 3 Jungen erhielten die Diagnose 314.00 (Vorwiegend unaufmerksamer Typus). Teilweise litten die Kinder an weiteren Komorbiditäten. Die Kinder der Kontrollgruppe litten weder an physischen, noch an psychischen Erkrankungen.

Tabelle 3. Diagnosen nach DSM IV

Diagnose	Anzahl Patienten *
314.00 (Vorwiegend unaufmerksamer Typus)	3
314.01 (Mischtypus)	17
312.88 (Störung des Sozialverhaltens)	8
313.81 (Störung mit Oppositionellem Trotzverhalten)	14
309.21 (Störung mit Trennungsangst)	4
307.22 (Chronisch motorische oder vocale Ticstörung)	2
307.6 (Enuresis)	2

* teilweise litten die Patienten an mehreren Diagnosen

2.2 Material

2.2.1 Diagnostik

Während der ersten Kontaktaufnahme per Telefon wurden anhand eines selbstentwickelten Telefonfragebogens (siehe Anhang) die wichtigsten Ein- und Ausschlusskriterien erfasst. Kinder, die diesen Kriterien nicht entsprachen, wurden daraufhin bereits im Vorfeld von der Studie ausgeschlossen. Der Fragebogen erfasste unter anderem Themen wie Verhaltensauffälligkeiten, Händigkeit, Geburtsgewicht, Medikamenteneinnahme, körperliche Erkrankungen und schwere Kopfverletzungen in der Kindheit.

Um die Diagnose der Patienten zu sichern und um unerwartete psychische Störungen der Kontrollprobanden auszuschließen, wurde vor Beginn der Testungen eine deutsche Fassung des „Revised Schedule für Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children“ (K-SADS-PL; Delmo et al., 2000) durchgeführt. Das semistruktuelle Interview dient zum Screening von gegenwärtigen und vorangegangenen Episoden psychischer Störungen und richtet sich nach dem DSM IV. Die Fragen können mit „keine Informationen“, „nicht vorhanden“, „unterschwellig“ oder „überschwellig“ beantwortet werden. Das Interview wurde sowohl mit den Kindern als auch mit den Eltern durchgeführt, um anschließend eine zusammenfassende Beurteilung zu erhalten. Dabei wurde grundsätzlich mit einem Eingangsinterview begonnen, in dem Rahmendaten erhoben und Fragen zur Wohn- und Familiensituation, Schulbildung, zu sozialen Beziehungen und dem physischen sowie psychischen Gesundheitszustand gestellt wurden. Dieser Teil eignete sich unter anderem dazu eine Beziehung zwischen Interviewer und Interviewten aufzubauen. Anschließend erfolgte das Screening-Interview mit offenen Fragen zu den Hauptsymptomen der wichtigsten Diagnosen des DSM. Falls in diesem Interview Fragen mit der Antwort „überschwellig“ beantwortet wurden, standen fünf Erweiterungsinterviews zu affektiven Störungen, Angststörungen, Verhaltensstörungen und

Substanzgebrauch und anderen psychischen Störungen zur Verfügung. In dieser Studie wurde grundsätzlich bei jedem Teilnehmer das diagnostische Erweiterungsinterview Nr. 4 zum Thema Verhaltensstörungen durchgeführt. Die Kinder der Kontrollgruppe durften zur Teilnahme an der Studie keinen Diagnosen entsprechen. Die Kinder der Patientengruppe mussten den Kriterien zu den Diagnosen 314.00 und 314.01 entsprechen.

An allen teilnehmenden Probanden wurde je nach Alter der „Culture Fair Intelligenztest Revised Version-1-R“ (CFT-1-R) (5,3 bis 8,4 Jahre) oder der „Culture Fair Intelligenztest Revised Version-20-R“ (CFT-20-R) (8,5 bis 19 Jahre) (Weiß, 1998) durchgeführt. Der Intelligenztest dient zur Erfassung der sprachfreien Grundintelligenz und liegt der Intelligenztheorie von Cattell zugrunde (Cattell, 1967). Er besteht aus zwei Testteilen und drei bzw. vier Subtests, die figurale Aufgaben umfassen. In die Studie gingen die Ergebnisse des 1. Testteils ohne verlängerte Testzeit ein. Um sicher zu gehen, dass die Aufgaben verstanden werden, und um Probanden mit einer möglichen Hochbegabung auszuschließen, wurden Kinder mit einem Testergebnis (IQ) von unter 85 oder über 130 vor Beginn der Testungen von der Studie ausgeschlossen.

Die Eltern füllten außerdem die deutsche Fassung der „Child Behavior Checklist“ (CBCL; Achenbach, 1991) aus. Der zweiteilige Elternfragebogen dient im ersten Teil zur Erfassung von psychosozialen Kompetenzen durch drei Items zu den Kompetenzskalen: Aktivitäten, soziale Kompetenz und Schule. Im zweiten Teil gibt es acht Problemskalen zu den Bereichen: Sozialer Rückzug, körperliche Beschwerden, ängstliches/depressives Verhalten, dissoziatives Verhalten, aggressives Verhalten, soziale Probleme, schizoides/zwanghaftes Verhalten und Aufmerksamkeitsproblemen. Der Fragebogen eignet sich für Kinder und Jugendliche im Alter von 4 bis 18 Jahren und der Gesamtauffälligkeitwert umfasst 118 Items. Kinder, die einen Gesamt-t-Wert von ≥ 60 hatten, liegen laut Manual im klinisch auffälligen Bereich. Die Kinder der Kontrollgruppe durften diesen Wert daher nicht überschreiten.

Anhand des „Edinburgh Handedness Inventory“ (EHI; Oldfield, 1971) wurde die Händigkeit durch 10 Items, die verschiedene Tätigkeiten umfassen, festgestellt. Die Händigkeit war in diesem Fall nicht aus diagnostischen Zwecken notwendig, sondern diente zur anschließenden Parallelisierung der Patienten- und der Kontrollgruppe. Während der Testungen wurde die Händigkeit benötigt um die Computermaus auf die dominante Seite des Probanden zu legen und so Störvariablen zu verringern.

Mit der „Pubertal Development Scale“ (PDS; Watzlawik, 2009) wurde der Pubertätsstatus ermittelt. Da während der Pubertät nicht nur körperliche Veränderungen, sondern auch Änderungen der Gehirnstruktur und Gehirnfunktion vorstattengehen, wurden in diese Studie nur präpubertäre

Kinder mit einem Score < 7 eingeschlossen. Die fünf Entwicklungsstadien nach Tanner (Tanner, 1962) wurden hierbei anhand von vier Items zum Stand der körperlichen Entwicklung (Haarwuchs unter den Achseln und im Intimbereich, Bartwuchs, Stimmbruch und Schweißbildung) erfasst. Der Fragebogen wurde von den Kindern und zur Fremdeinschätzung von den Eltern ausgefüllt.

2.2.2 Medikation

Die Patienten der Studie bekamen MPH in unretardierter oder retardierter Form. Die Entscheidung über die Form und Dosis der Medikation wurde von dem behandelnden Facharzt für Kinder- und Jugendpsychiatrie getroffen. Die Einstellung der Medikation war vor Beginn der Studie abgeschlossen und es erfolgte die Gabe der zuvor optimal erprobten Dosis. Die Medikamenteneinnahme erfolgte jeweils 30 min vor der Testung. Da es sich jeweils um den zweiten Tag der Einnahme, bzw. nicht-Einnahme handelte, betrug der Zeitraum des „Washout“ bzw. der Anflutung 48h.

Es bekamen 15 Patienten unretardiertes MPH. Davon erhielten 9 Patienten 10 mg, 3 Patienten 15 mg und 3 Patienten 20 mg. 5 Patienten erhielten retardiertes MPH. Davon bekam ein Patient 20 mg und 4 Patienten 30 mg. Die Dosen pro kg Körpergewicht sind der Tabelle 4 zu entnehmen.

Tabelle 4. Übersicht über die MPH Dosis in mg pro kg/KG

	<i>N</i>	<i>Range</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
MPH unretardiert	15	0.28 - 0.74	0.39	0.12
MPH retardiert	5	0.53 – 0.82	0.72	0.10

2.2.3 Lernparadigma/ Geräte

Um das Lernen aus Belohnung und Bestrafung zu beurteilen, hat jeder Proband an einer Zwei-Alternativen Zwangsauswahlaufgabe mit probabilistischem Feedback teilgenommen. Eine probabilistische Lernaufgabe ist ein Test, bei dem sich der Proband zwischen zwei Symbolen entscheiden muss. Die Wertigkeit dieses Symbols wird anschließend über eine positive oder negative Rückmeldung erlernt. Wichtig ist dabei, dass ein Symbol nur zu einer bestimmten Wahrscheinlichkeit richtig ist. Das andere Symbol ist mit der verbleibenden Restwahrscheinlichkeit richtig.

In dieser Studie wurde eine veränderte Version des von Michael J. Frank und Kollegen entwickelten probabilistischen Lernparadigmas verwendet (Frank, Seeberger, & O'Reilly, 2004) von dem angenommen wird, dass es entscheidende Aspekte des dopaminergen Belohnungssystems widerspiegelt (Maia & Frank, 2011). In der Originalversion dieses Paradigmas wurden sechs japanische Schriftzeichen verwendet, die dem Probanden randomisiert in zweier-Paaren auf dem Bildschirm präsentiert wurden. Der Proband musste sich für eines dieser Zeichen entscheiden und bekam daraufhin eine verbale Rückmeldung („correct“, „incorrect“). Durch Versuch und Irrtum

lernten die Probanden im Laufe der Tests, das Symbol zu bevorzugen, welches häufiger positiv bewertet wurde. In einem zweiten Task wurde dann evaluiert, ob die Probanden besser über positive oder negative Rückmeldungen gelernt haben.

Für diese Studie wurde eine kindgerechte Version in Form eines „Piratenspiels“ entwickelt. Das Spiel wurde auf einem 15.5 Zoll Monitor mittels der Software „Presentation 16.3“ präsentiert. Anstelle von japanischen Schriftzeichen wurden Bilder von Inseln gezeigt. Den Kindern wurde gesagt, dass sie Seefahrer seien und einen Schatz auf einer der beiden Inseln finden und einen Schatz vor Piraten verstecken müssen. Je mehr Schätze sie finden könnten, bzw. je mehr Schätze sie erfolgreich vor den Piraten verstecken könnten, desto mehr Geld würden sie am Ende des Spiels erhalten.

Die Instruktionen für die Aufgaben wurden vor Beginn des Spiels auf dem Bildschirm präsentiert und von dem Versuchsleiter vorgelesen.

In der Belohnungsversion des Piratenspiels wurden die Kinder instruiert, Schätze auf Inseln zu suchen, die dort von Piraten versteckt wurden. Die Kinder spielten drei Spielrunden der Belohnungsversion mit jeweils 40 Trials. Eine der Inseln - „die richtige“ - wurde in 70% der Trials belohnt und 30% der Trials nicht belohnt. Die andere Insel - „die falsche“ - wurde in 30% der Trials belohnt und in 70% der Trials nicht belohnt. Im Laufe der 40 Trials einer Spielrunde sollten die Kinder aus Belohnung (Bild eines Schatzes, Geräusch jubelnder Kinder, + 1 Schatz) und Nicht-Belohnung (nichts passiert) lernen, die Insel zu bevorzugen, auf der häufiger Schätze zu finden waren. Pro Spielrunde wurden immer die gleichen beiden Insel-Bilder als Stimuli verwendet, wobei die Position auf dem Bildschirm (links vs. rechts) ausbalanciert wurde. Abbildung 2 zeigt den zeitlichen Ablauf eines Trials.

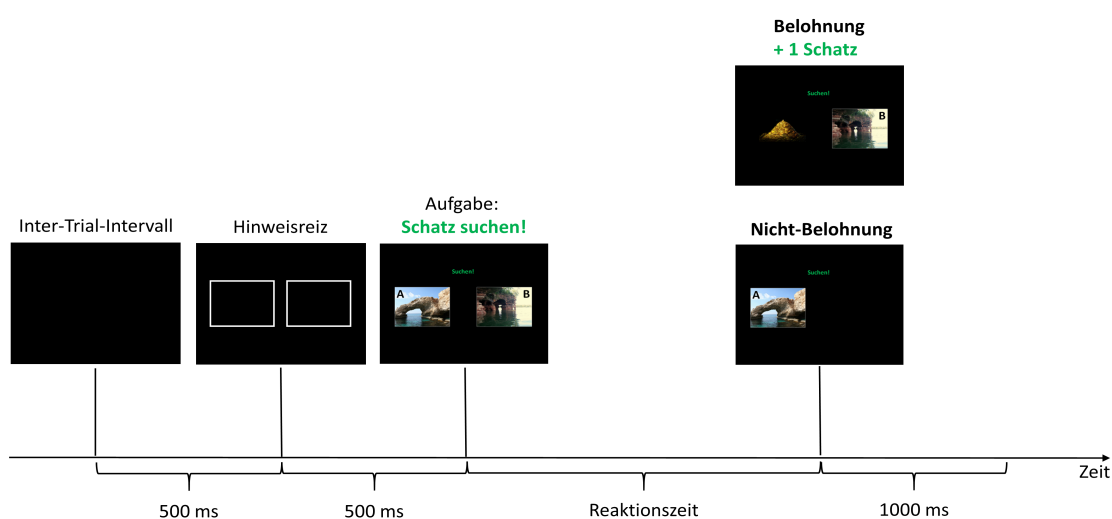


Abbildung 2. Belohnungsversion der probabilistischen Lernaufgabe

Nach der Auswahl den Schatz auf der Insel A oder B zu suchen, erscheinen im Belohnungsfall Goldmünzen und im Bestrafungsfall keine weiteren Rückmeldungen

In der Bestrafungsversion des Piratenspiels wurden die Kinder instruiert, selber Schätze auf Inseln zu verstecken und dabei Piraten zu vermeiden. Die Kinder spielten drei Spielrunden der Bestrafungsversion mit jeweils 40 Trials. Eine der Inseln - „die richtige“ - wurde in 70% der Trials nicht bestraft und 30% der Trials bestraft. Die andere Insel - „die falsche“ - wurde in 30% der Trials nicht bestraft und in 70% der Trials bestraft. Im Laufe der 40 Trials einer Spielrunde sollten die Kinder aus Bestrafung (Bild eines Totenkopfes, enttäuschte Stimme, -1 Schatz) und Nicht-Bestrafung (nichts passiert) lernen, die Inseln zu vermeiden, auf denen häufiger Piraten waren, die Schätze stehlen. Pro Spielrunde wurden immer die gleichen beiden Insel-Bilder als Stimuli verwendet, wobei die Position auf dem Bildschirm (links vs. rechts) ausbalanciert wurde. Abbildung 3 zeigt den zeitlichen Ablauf eines Trials.

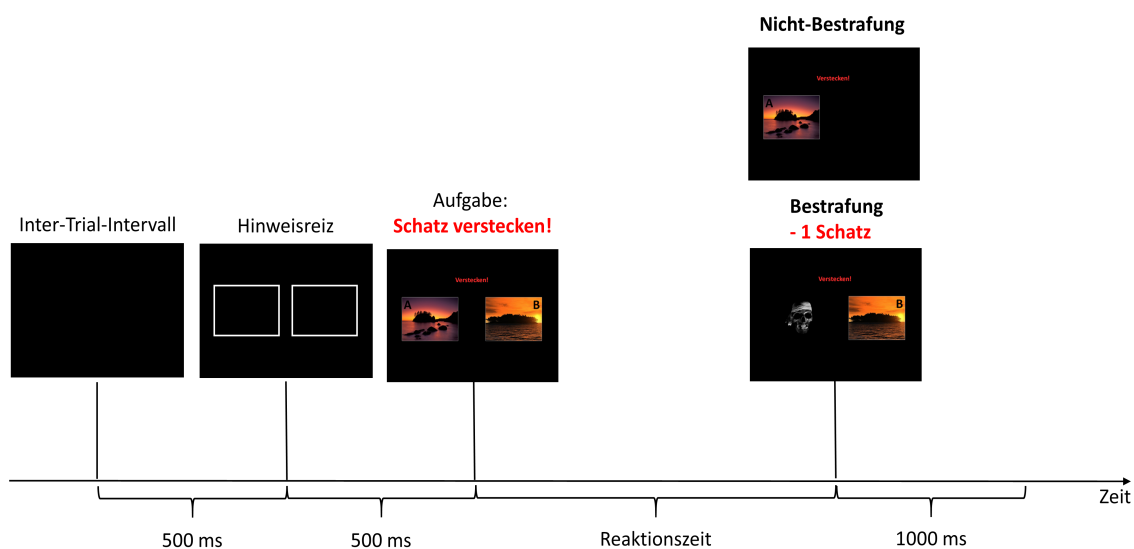


Abbildung 3. Bestrafungsversion der probabilistischen Lernaufgabe

Nach der Auswahl den Schatz auf der Insel A oder B zu verstecken, erscheint im Belohnungsfall keine weitere Rückmeldung und im Bestrafungsfall ein Totenkopf

Eine Testung bestand aus 3 Blöcken mit jeweils 40 Trials (Insel-Paaren) pro Block (siehe Tabelle 5). Dementsprechend mussten sich die Kinder pro Block 40x für eine der beiden Inseln entscheiden. Es zählte davon wiederum 20 Trials zu einem Belohnungsteil und 20 Trials zu einem Bestrafungsteil.

Vor Beginn der Testungen wurde eine verkürzte Übungsversion gespielt um die Lerneffekte innerhalb der Versionen zu minimieren. Es gab weiterhin zwei Parallelversionen des Spiels, die in ausbalancierter Reihenfolge gespielt wurden. Als Stimuli wurden für jede Spielrunde neue Farbbilder von Inseln in einer Auflösung von 600*800 Pixeln verwendet. Die Versionen wurden über die Messzeitpunkte (T_1 vs. T_2) und die Bedingungen (On vs. Off) ausbalanciert. In die Auswertung flossen alle Blöcke des Spiels mit ein.

Tabelle 5. Übersicht über die Versionen des Piratenspiels

Parallelversion	Feedback-Typ	Spielrunden (Stimuluspaare)	Trials
1	Belohnung	je 3	je 40
	Bestrafung	je 3	je 40
2	Belohnung	je 3	je 40
	Bestrafung	je 3	je 40
		gesamt 12	gesamt 160

2.3 Ablauf

Die Untersuchungen gliederten sich in eine Diagnostiksituation, einen Übungstermin (T_0) und zwei Testtermine (T_1 und T_2). Alle Termine fanden in dem ZIP Kiel statt.

Zu Beginn wurden die Patienten, die stationär oder ambulant für einen Doppelblindversuch geplant waren, rekrutiert. Es erfolgte die Aufklärung der Eltern und bei gegebenem Einverständnis auch die der Kinder. Zu diesem Zeitpunkt wurden den Eltern die Fragebögen (CBCL, PDS) mitgegeben und Termine vereinbart. Bei den Kontrollprobanden erfolgte nach der Kontaktaufnahme per Telefon oder Email eine telefonische Aufklärung über die Studie. Bei Interesse wurden anschließend Fragebögen und Aufklärungs- und Einverständnisbögen an die Eltern verschickt und die Termine vereinbart. Während der Aufklärung wurden alle Probanden ausdrücklich über ihre Freiwilligkeit und einen jederzeit möglichen Austritt aus der Studie unterrichtet. Nach erfolgter Einverständnis wurden die von den Eltern ausgefüllten Fragebögen dem Versuchsleiter überreicht.

Die Diagnostiksituation bestand aus dem K-SADS-PL, der aufeinanderfolgend oder parallel durch zwei Interviewer mit den Eltern und dem Kind durchgeführt wurde. Anschließend wurde die Intelligenz je nach Alter anhand des CFT-1-R oder des CFT-20-R ermittelt. Weiterhin wurden die ausgegebenen Fragebögen ergänzt oder gemeinsam ausgefüllt.

Die Übungssitzung fand zu beliebiger Tageszeit statt. Hierbei wurde das Piratenspiel geübt, um während den anschließenden Testungen Lerneffekte zu verringern. Teilweise konnte die Übungssitzung auch im direkten Anschluss an die Diagnostiksituation erfolgen. Zwischen der Übungssitzung und der ersten Testsitzung lagen 5-6 Tage. Die Testsitzungen T_1 und T_2 wurden in der Zeit zwischen 8:30-10 Uhr begonnen. Alle Patienten nahmen an zwei Testungsterminen teil (T_1 und T_2). An T_1 erhielt die Hälfte der Patienten MPH bzw. Placebo und entsprechend an T_2 die andere Hälfte einen Placebo bzw. MPH. Die Kontrollgruppe hingegen nahm zur Hälfte an T_1 und T_2 und zur anderen Hälfte nur an T_1 teil. Begannen die Patienten T_1 mit MPH, konnte auf den zweiten

Testtermin der Kontrollgruppe verzichtet werden, da nur T_1 in die Auswertung einfluss. Begannen die Patienten T_1 mit Placebo, nahmen die Kontrollen an T_1 und T_2 teil. Es floss allerdings nur T_2 in die Auswertung mit ein (siehe Tabelle 7). Sofern es nur einen Testtermin gab (T_1), fand dieser auch zwischen 8:30-10 Uhr statt. Zwischen den Testsitzungen lagen 1-2 Tage.

Die Patienten erhielten über zwei Wochen alternierend jeweils zwei Tage MPH oder Placebo. Die Testungen der Patienten erfolgten in der zweiten Woche des Doppelblindversuchs grundsätzlich am zweiten Tag der Medikamenten-bzw. Placebogabe zur gleichen Tageszeit (Beispiel: siehe Abbildung 4). Bei den Kontrollen erfolgten sie in den Schulferien oder an Wochenenden. Die Doppelblindpläne wurden zuvor von der behandelnden Station festgelegt. Die Pläne lagen ausschließlich der Studienassistentin vor und sie passte die Testungen der Patienten dann an diese an.

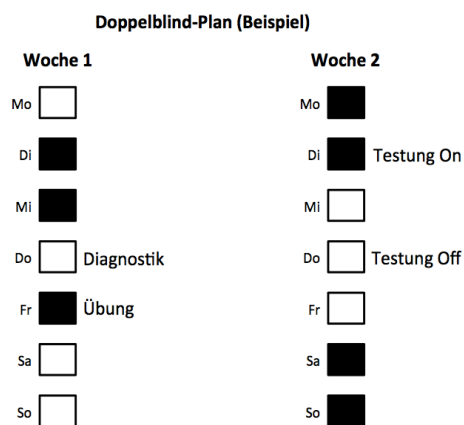


Abbildung 4. Beispiel eines Doppelblindplans

Nach Beendigung der Testsitzungen wurde den Probanden die Belohnung in Form eines Gutscheins oder Bargeld ausgegeben. Die Kontrollprobanden erhielten außerdem den Gutschein für das Einkaufszentrum und es wurden die Fahrtkosten erstattet.

Die Dauer, sowie der Inhalt der einzelnen Sitzungen sind in Tabelle 6 tabellarisch dargestellt.

Tabelle 6. Übersicht über Dauer und Inhalt der verschiedenen Termine

Sitzung	Untersuchungen	Dauer
Diagnostiksitzung	K-SADS-PL CFT-1/20-R CBCL Pubertätsstatus EDI	2h
T ₀ Übungstermin	Übungssitzung	1h
T ₁ erster Testtermin	Testsitzung	1h
T ₂ zweiter Testtermin	Testsitzung	1h

2.4 Design

In der vorliegenden Studie wurden drei verschiedene Designs angewandt. Als abhängiges Variable für das Lernen aus Belohnung bzw. Bestrafung wurde die relative Häufigkeit richtiger Antworten in der jeweiligen Bedingung verwendet (Richtige Antworten/ Anzahl Stimuli). Eine relative Häufigkeit von 0,5 entsprach der Ratewahrscheinlichkeit. Eine relative Häufigkeit von 1 würde einer perfekten Leistung eines allwissenden Beobachters entsprechen. Normale Werte liegen daher zwischen 0,5 und 1. Als weiteres Maß für das Lernen aus Belohnung und Bestrafung wurde die Reaktionszeit pro Bedingung verwendet. Sie beschreibt die Dauer (gemessen in ms) vom Erscheinen des Bildes bis zur Entscheidung für eine der beiden Inseln in Form des Drückens der Maustaste, unabhängig von der Richtigkeit der Antwort. Die Reaktionszeit reflektiert nicht so sehr den Lernerfolg, sondern vielmehr wie lange die Kinder benötigten, um eine Entscheidung zu treffen. Besonders kurze Reaktionszeiten reflektieren ein unüberlegtes, impulsives Entscheidungsverhalten bei der Verarbeitung von Belohnung vs. Bestrafung. Besonders lange Reaktionszeiten reflektieren Unsicherheit oder Aufmerksamkeitsdefizite. Um einzelne Ausreißer-Reaktionen weniger stark zu gewichten, wurde pro Proband pro Bedingung der Median aller Reaktionszeiten als abhängiges Maß verwendet. Während des probabilistischen Lernparadigmas wurde zwischen einer Belohnungs- sowie einer Bestrafungsversion als Within-Faktoren unterschieden.

Im ersten Design wurden Patienten ohne Medikation (ADHS Off) und Kontrollprobanden als Between-Faktoren miteinander verglichen.

Im zweiten Design wurden Patienten mit Medikation (ADHS On) und Kontrollprobanden als Between-Faktoren miteinander verglichen.

Im dritten Design wurden Patienten ohne Medikation (ADHS Off) und Patienten mit Medikation (ADHS On) als Between-Faktoren miteinander verglichen.

Es wäre wünschenswert gewesen, ein vollständig gekreuztes Design anzuwenden. Da es aus ethischen Gründen nicht möglich ist, gesunde Kinder mit MPH zu testen, musste ein unvollständiges Design angewandt werden. Infolgedessen kam es zu mehrfachen Analyse derselben Daten der Kontrollgruppe.

Um Reihenfolgeeffekte zu kontrollieren, wurde die Reihenfolge der Einnahme von MPH und Placebo während des Doppelblindversuchs ausbalanciert (siehe Tabelle 7). Auch die Reihenfolge der Einnahme von MPH wurde näherungsweise ausbalanciert. Fishers exakter Test wurde hierbei nicht signifikant, exakter Test nach Fisher, zweiseitiger Test, p -Wert = .740.

Tabelle 7. Ausbalancierung der Patienten- und Kontrollgruppe

	Patienten		Kontrollen	
T ₁ erster Testtermin	ADHS On X	ADHS Off X	X	(X)*
T ₂ zweiter Testtermin	ADHS Off X	ADHS On X		X

* Die in Klammern gesetzte Testung (X) erfolgte zur Vermeidung von Übungseffekten und floss nicht in die Auswertung der Daten mit ein.

Um Störvariablen zu minimieren, wurden die Testungen in einem ruhigen, neutralen Raum durchgeführt. Die Testungen sowie die Medikamentengabe erfolgten immer zur gleichen Uhrzeit. Somit konnte die Medikation gleich lang anfluten und es wurde ein Einfluss des circadianen Rhythmus ausgeschlossen. Die Effekte der Testversionen wurden kontrolliert, indem die Reihenfolge vollständig ausbalanciert wurde. Es gab zwei verschiedene Testversionen: Version 1 und Version 2. Die Hälfte der Probanden fing mit Version 1 an, die andere Hälfte begann mit Version 2.

Um Versuchsleitereffekte zu verringern, erfolgte die Gabe von MPH doppelt verblindet mit Cross-over. Die Versuchsdurchführung erfolgte standardisiert. Die Instruktionen für das Lernparadigma wurden vor Beginn jedes Spiels auf dem Computer eingeblendet und vom Versuchsleiter vorgelesen. Das computergestützte Paradigma ließ weiterhin kaum Einflüsse von Versuchsleitern zu. Alle Termine eines Probanden wurden, soweit möglich, von demselben Versuchsleiter durchgeführt. Zur Rekrutierung, Diagnostik und Testung wurden standardisierte Fragebögen und Checklisten verwendet. Untersuchungsergebnisse, wie z.B. vom K-SADS-PL, wurden zuvor durch ein gemeinsames Training der verschiedenen Versuchsleiter angeglichen.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung folgt den drei schon beschriebenen Designs. Anhand dieser lassen sich auch die unterschiedlichen statistischen Hypothesen ableiten. Zur besseren Übersicht sind diese in Tabelle 8 dargestellt. In die Auswertung der Daten flossen als abhängige Variable sowohl die Rate richtiger Antworten, als auch die Reaktionszeiten aller Durchgänge des probabilistischen Lernparadigmas mit ein.

Tabelle 8. Übersicht der statistischen Hypothesen

	ADHS		Kontrolle
	On	Off	
Belohnung	μ_{11}	μ_{12}	μ_{13}
Bestrafung	μ_{21}	μ_{22}	μ_{23}
	$\mu_{\cdot 1}$	$\mu_{\cdot 2}$	$\mu_{\cdot 3}$

Zunächst sollte überprüft werden, ob ADHS-Patienten (mit/ ohne MPH) im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden einen veränderten Lernerfolg im probabilistischen Lernparadigma aufweisen. Die abhängige Variable ist die Rate richtiger Antworten.

Im Design 1 wird die 1. statistische Hypothese überprüft, dass Kinder mit einer ADHS ohne MPH in der Belohnungs-, sowie in der Bestrafungssituation grundsätzlich schlechter abschneiden als gesunde Kontrollprobanden ($H_0: \mu_{\cdot 2} \geq \mu_{\cdot 3}; H_1: \mu_{\cdot 2} < \mu_{\cdot 3}$). Die durchgeführte Varianzanalyse (ANOVA) prüft die Interaktion zwischen dem Within-Faktor Feedback (Reward vs. Punishment) und dem Between-Faktor Gruppe (in diesem Fall Patient Off vs. Kontrolle).

Im Design 2 wird die 2. statistische Hypothese überprüft, dass Patienten mit einer ADHS mit MPH im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden in der Belohnungssituation keine Unterschiede zu gesunden Kontrollprobanden zeigen ($H_0: \mu_{11} \neq \mu_{13}; H_1: \mu_{11} = \mu_{13}$). In der Bestrafungssituation bleiben sie weiterhin schlechter als die gesunden Kontrollprobanden ($H_0: \mu_{21} \geq \mu_{23}; H_1: \mu_{21} < \mu_{23}$). Die durchgeführte ANOVA prüft erneut die Interaktion zwischen dem Within-Faktor Feedback und dem Between-Faktor Gruppe (in diesem Fall Patient On vs. Kontrolle).

Im Design 3 wird die 3. statistische Hypothese überprüft, dass Patienten mit einer ADHS durch MPH besser werden als Patienten mit einer ADHS ohne MPH. Diese Verbesserung soll sich nur in der Belohnungssituation ($H_0: \mu_{11} \leq \mu_{12}; H_1: \mu_{11} > \mu_{12}$) und nicht in der Bestrafungssituation ($H_0: \mu_{21} \neq \mu_{22}; H_1: \mu_{21} = \mu_{22}$) zeigen. Die durchgeführte ANOVA prüft erneut die Interaktion zwischen dem Within-Faktor Feedback und dem Between-Faktor Gruppe (in diesem Fall Patient On vs. Off).

Um die Reaktionszeiten im probabilistischen Lernparadigma zu quantifizieren, wurden die gleichen ANOVA's mit den drei bereits beschriebenen Designs angewandt und mit dem Within-Faktor Feedback und dem Between-Faktor Gruppe durchgeführt. Als abhängige Variable wurde nun die Reaktionszeit betrachtet.

Da der IQ wohlmöglich Einfluss auf die Lernleistung der Probanden hat und sich dieser signifikant zwischen den beiden Gruppen unterschied (siehe Tabelle 2), wurden alle vorherigen Ergebnisse um den Einfluss des IQ bereinigt. Dies diente dazu die Fehlervarianz zu reduzieren und so einen besseren Effekt der unabhängigen auf die abhängige Variable nachzuweisen. Der IQ wurde daher als Kovariante in eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) aufgenommen. Da sich die Ergebnisse der Kovarianzanalysen mit denen der Varianzanalysen deckten, wird im folgenden Ergebnisteil auf die Ausführung der Varianzanalysen verzichtet.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS, Version 23. Das Signifikanzniveau der angewandten Tests wurde zuvor auf $\alpha = 5\%$ festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Manipulationsscheck

Vor Überprüfung der eigentlichen Hypothesen wurde zunächst untersucht, ob die Ergebnisse des Lernparadigmas Lernen widerspiegeln oder sich innerhalb der Ratewahrscheinlichkeit befinden. Dieser Schritt wurde, wie in Tabelle 9 dargestellt, für die Patienten- sowie für die Kontrollgruppe separat mittels eines *t*-Tests überprüft. Die Ergebnisse wurde gegen den Wert 0,5 als Ratewahrscheinlichkeit gerechnet und lag bei allen Gruppen mit $p \leq .001$ signifikant darüber. Somit kann von einer Lernleistung ausgegangen werden.

Tabelle 9. Überprüfung der Ratewahrscheinlichkeit

	ADHS Off				ADHS On				Kontrolle			
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
Reward	0.55	0.06	3.83	.001	.566	0.07	4.01	.001	.663	0.11	6.66	< .001
Punishment	.589	0.11	3.71	.001	.608	0.11	4.40	< .001	.683	0.15	5.62	< .001

3.2 Hauptergebnisse

3.2.1 Rate richtiger Antworten

Vergleich ADHS Off vs. Kontrollen:

Es wurde zunächst untersucht, ob die Rate richtiger Antworten bei Kindern ohne MPH niedriger als bei den gesunden Kontrollprobanden ist (siehe Tabelle 10).

Wie in der 1. Hypothese vermutet, zeigen Patienten ohne Medikation (Rew: $M = 0.55$, $SE = 0.02$; Pun: $M = 0.59$, $SE = 0.03$) eine signifikant schlechtere Lernleistung als gesunde Kontrollprobanden (Rew: $M = 0.66$, $SE = 0.02$; Pun: $M = 0.68$, $SE = 0.03$). Der Haupteffekt Gruppe wurde demnach signifikant [$F(1,37) = 14.4$, $p < .001$]. Es kann somit angenommen werden, dass es Kindern mit einer ADHS schwerer fällt als gesunden Kontrollprobanden, durch Belohnung oder Bestrafung zu lernen. Es wurde kein Haupteffekt für den Faktor Feedback-Typ (RewPun) ermittelt [$F(1,37) = 2.55$, $p = .119$]. Es zeigte sich ebenfalls keine signifikante Interaktion zwischen den beiden Faktoren Feedback-Typ* Gruppe, [$F(1,37) = 0.09$, $p = .764$].

Tabelle 10. Vergleich ADHS Off vs. Kontrolle: Rate richtiger Antworten

	ADHS Off		Kontrolle		t-Test: ADHS Off vs. Kontrolle	
	<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
Reward	0.55	0.02	0.66	0.02	- 4.07	< .001
Punishment	0.59	0.03	0.68	0.03	-2.29	.026

Vergleich ADHS On vs. Kontrollen:

Es wurde nun überprüft, ob sich die Rate richtiger Antworten bei Patienten verbesserte, wenn diese unter MPH-Medikation standen. Dazu wurde die Rate richtiger Antworten der Patienten mit Medikation mit der Rate der Kontrollprobanden verglichen (siehe Tabelle 11). Entgegen der 2. Hypothese, konnten wir keine Verbesserung der Lernrate durch MPH bei Kindern mit einer ADHS feststellen. Der Haupteffekt Gruppe zeigte, dass Patienten mit Medikation weiterhin eine signifikant schlechtere Lernleistung als die Kontrollprobanden aufwiesen [$F(1,37) = 9.48, p = .004$]. Der Haupteffekt für den Faktor Feedback-Typ wurde nicht signifikant [$F(1,37) = 0.04, p = .837$]. Die Interaktion Feedback-Typ*Gruppe wurde ebenfalls nicht signifikant [$F(1,37) = 0.48, p = .493$]. Die Kinder mit ADHS zeigten dementsprechend weder in der Belohnungs-, noch in der Bestrafungsversion eine Verbesserung.

Tabelle 11. Vergleich ADHS On vs. Kontrollen: Rate richtiger Antworten

	ADHS On		Kontrolle		t-Test: ADHS On vs. Kontrolle	
	<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
Reward	0.57	0.02	0.66	0.02	-3.23	.002
Punishment	0.61	0.03	0.68	0.03	-1.83	.076

Vergleich ADHS On vs. Off:

Es wurde nun untersucht, ob sich die Rate richtiger Antworten verändert, wenn die Patienten unter dem Einfluss von MPH standen. Dazu wurde die Rate richtiger Antworten bei Patienten mit und ohne Medikation miteinander verglichen (siehe Tabelle 12).

Die 3. Hypothese konnte nicht bestätigt werden. Der Haupteffekt für den Faktor Feedback-Typ wurde signifikant [$F(1,19) = 5.21, p = .034$]. Der Haupteffekt für den Faktor Medikation (OffOn) wurde nicht signifikant [$F(1,19) = 1.61, p = .220$]. Es zeigte sich keine signifikante Interaktion zwischen den beiden Faktoren Feedback-Typ*Medikation, [$F(1,19) = .005, p = .945$]. Gemessen an der Rate richtiger Antworten waren Patienten unabhängig von der Medikation besser beim Lernen aus Bestrafung (ADHS Off: $M = 0.59, SE: 0.02$; ADHS On: $M = 0.61, SE: 0.03$) als beim Lernen aus Belohnung (ADHS

Off: $M = 0.55$, $SE: 0.01$; ADHS On: $M = 0.57$, $SE: 0.02$). Es konnte demnach keine signifikante Verbesserung der Lernrate durch MPH festgestellt werden.

Tabelle 12. Vergleich ADHS On vs. Off: Rate richtiger Antworten

	ADHS Off		ADHS On		t-Test: ADHS Off vs. ADHS On	
	<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
Reward	0.55	0.01	0.57	0.02	-.805	.431
Punishment	0.59	0.02	0.61	0.03	-.723	.478

Zusammenfassung Rate richtiger Antworten:

Die Abbildung 5 zeigt, dass Patienten ohne Medikation in der Belohnungssituation signifikant schlechtere Ergebnisse als die Kontrollprobanden aufwiesen. Patienten mit Medikation zeigten ebenfalls signifikant schlechtere Ergebnisse als die Kontrollprobanden. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten ohne Medikation und Patienten mit Medikation festgestellt werden. In der Bestrafungssituation zeigten Patienten ohne Medikation signifikant schlechtere Ergebnisse als die Kontrollprobanden. Patienten mit Medikation zeigten keine signifikant schlechteren Ergebnisse als die Kontrollprobanden. Es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten ohne Medikation und Patienten mit Medikation gezeigt werden.

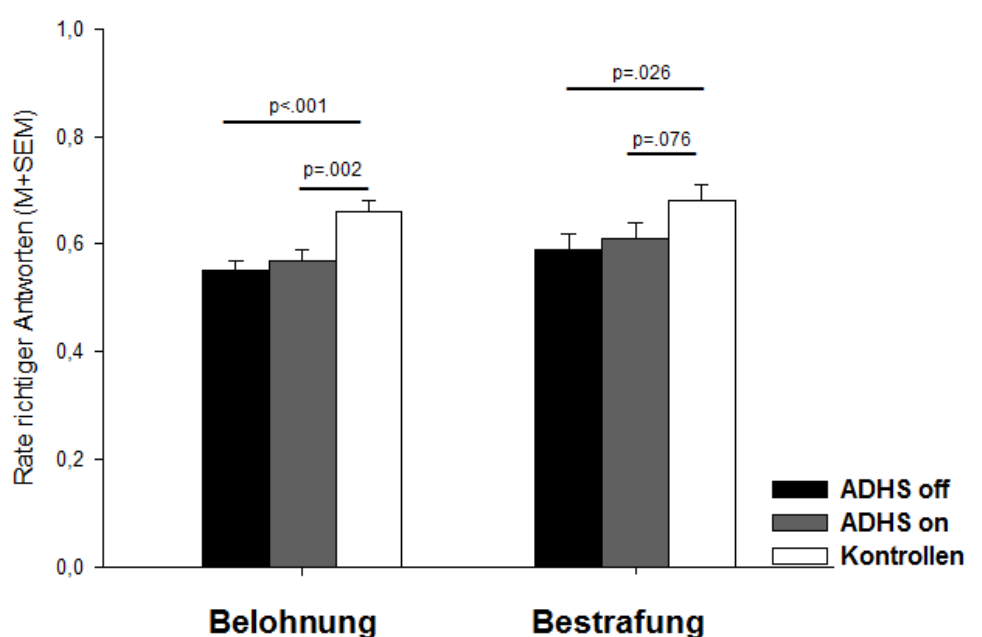


Abbildung 5: Lernrate während der Belohnungs- und Bestrafungssituation

3.2.2 Reaktionszeiten

Vergleich ADHS Off vs. Kontrollen:

Es wurde anschließend untersucht, ob sich die Reaktionszeiten der Patienten ohne Medikation von denen der Kontrollprobanden unterschieden (siehe Tabelle 13). Es wurde kein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Feedback-Typ ermittelt [$F(1,37) = 0.004, p = .948$]. Es zeigte sich allerdings eine signifikante Interaktion zwischen den beiden Faktoren Feedback-Typ* Gruppe, [$F(1,39) = 5.97, p = .019$]. Der Haupteffekt Gruppe zeigte ebenfalls ein signifikantes Ergebnis [$F(1,37) = 5.62, p = .023$].

Eine Auflösung der Interaktion mittels t -Test für die Stichprobe zeigte, dass Patienten ohne Medikation beim Lernen aus Belohnung signifikant schneller als gesunde Kontrollprobanden waren [$t(39) = -2.37, p = .023$]: (ADHS Off: $M = 676, SE = 55.7$; Kontrolle: $M = 860, SE = 54.3$). Dieser Unterschied zeigte sich beim Lernen aus Bestrafung nicht [$t(39) = -0.23, p = .823$]: (ADHS Off: $M = 842, SE = 72.3$; Kontrolle: $M = 865, SE = 70.6$).

Tabelle 13. Vergleich ADHS Off vs. Kontrollen: Reaktionszeiten (in ms)

	ADHS Off		Kontrolle		t-Test: ADHS Off vs. Kontrolle	
	<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
Reward	676	55.7	860	54.3	- 2.37	.023
Punishment	842	72.3	865	70.6	- 0.23	.823

Vergleich ADHS On vs. Kontrollen:

Anschließend wurde untersucht, ob sich die Reaktionszeiten der Patienten veränderten, wenn sie MPH erhielten (siehe Tabelle 14). Dazu wurden die Reaktionszeiten der Patienten mit Medikation mit denen der Kontrollprobanden verglichen. Der Haupteffekt für den Faktor Feedback-Typ wurde nicht signifikant [$F(1,37) = 0.40, p = .533$]. Es zeigte sich allerdings eine signifikante Interaktion zwischen den beiden Faktoren Feedback-Typ* Gruppe, [$F(1,39) = 4.25, p = .046$]. Der Haupteffekt Gruppe zeigte kein signifikantes Ergebnis [$F(1,37) = 0.98, p = .329$].

Eine Auflösung der Interaktion mittels t -Test zeigte, dass Patienten mit Medikation beim Lernen aus Belohnung nicht signifikant schneller als gesunde Kontrollprobanden waren [$t(39) = - 1.14, p = .262$]: (ADHS On: $M = 771, SE = 56.2$; Kontrolle: $M = 860, SE = 54.9$). Beim Lernen aus Bestrafung zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied [$t(39) = - 0.70, p = .487$]: (ADHS On: $M = 947, SE = 83.0$; Kontrolle: $M = 865, SE = 81.0$).

Tabelle 14. Vergleich ADHS On vs. Kontrollen: Reaktionszeiten (in ms)

	ADHS On		Kontrolle		t-Test: ADHS On vs. Kontrolle	
	<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
Reward	771	56.2	860	54.9	- 1.14	.262
Punishment	947	83.0	865	81.0	- 0.70	.487

Vergleich ADHS On vs. Off:

Um zu untersuchen, wie sich die Reaktionszeiten der Patienten unter dem Einfluss von MPH veränderten, wurden nun die Reaktionszeiten mit und ohne Medikation miteinander verglichen (siehe Tabelle 15). Der Haupteffekt für den Faktor Feedback-Typ zeigte ein signifikantes Ergebnis [$F(1,19) = 19.2, p < .001$]. Der Haupteffekt für den Faktor Medikation (OffOn) wurde ebenfalls signifikant [$F(1,19) = 9.03, p = .007$]. Es zeigte sich jedoch keine signifikante Interaktion zwischen den beiden Faktoren Feedback-Typ*Medikation, [$F(1,19) = 0.02, p = .900$].

Gemessen an den Reaktionszeiten waren Patienten beim Lernen aus Belohnung schneller (ADHS Off: $M = 676, SE = 57.0$; ADHS On: $M = 771, SE = 58.1$) als beim Lernen aus Bestrafung (ADHS Off: $M = 842, SE = 67.4$; ADHS On: $M = 947, SE = 89.1$). MPH führte in der Belohnungssituation dazu, dass die Patienten signifikant langsamer wurden [$t(19) = - 3.0, p = .007$]. In der Bestrafungssituation wurde dieses Ergebnis nicht signifikant [$t(19) = -1.69, p = .107$].

Tabelle 15. Vergleich ADHS Off vs. On: Reaktionszeiten (in ms)

	ADHS Off		ADHS On		t-Test: ADHS Off vs. ADHS On	
	<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
Reward	676	57.0	771	58.1	- 3.0	.007
Punishment	842	67.4	947	89.1	- 1.69	.107

Zusammenfassung Reaktionszeiten:

Wie in Abbildung 6 dargestellt, zeigten Patienten ohne Medikation in der Belohnungssituation signifikant schnellere Reaktionszeiten als die Kontrollprobanden. Patienten mit Medikation zeigten keine signifikant schnelleren Reaktionszeiten als die Kontrollprobanden. Patienten ohne Medikation zeigten signifikant schnellere Reaktionszeiten als Patienten mit Medikation.

In der Bestrafungssituation zeigten Patienten ohne Medikation nicht signifikant nachweisbar schnellere Reaktionszeiten als die Kontrollprobanden. Patienten mit Medikation zeigten nicht signifikant nachweisbar langsamere Reaktionszeiten als die Kontrollprobanden. Patienten ohne Medikation zeigten keine signifikant schnelleren Reaktionszeiten als Patienten mit Medikation.

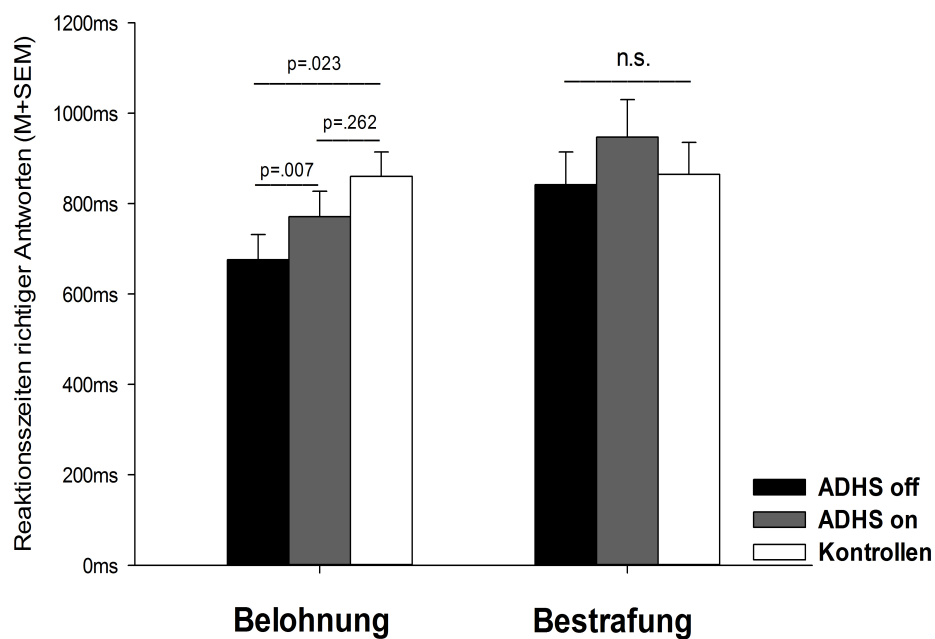


Abbildung 6. Reaktionszeit während der Belohnungs- und Bestrafungssituation

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob Kinder mit einer ADHS unter dem Einfluss von MPH bessere Leistungen durch Belohnungs- bzw. Bestrafungslernen erzielen. Dabei wurden während eines probabilistischen Lernparadigmas die Lernraten, sowie die Reaktionszeiten von 20 Kindern mit einer ADHS und 21 gesunden Kontrollprobanden ermittelt und miteinander verglichen.

Zur Überprüfung des Lernparadigmas wurden vorab die Lernraten untersucht. Diese liegen signifikant über der Ratewahrscheinlichkeit und zeigen somit, dass die Probanden in der Lage sind durch Belohnung und Bestrafung zu lernen.

Es wurde entsprechend der zugrundeliegenden Studie von Frank et al. (Frank, Santamaria, et al., 2007) angenommen, dass die Patienten mit einer ADHS unter dem Einfluss von MPH bessere Leistungen beim Belohnungslernen erzielen würden, als ohne den Einfluss von MPH. Diese Verbesserung sollte, aufgrund der durch MPH erhöhten tonischen DA-Level im Striatum, ausschließlich beim Belohnungslernen auftreten. Aufgrund der Vermutung, dass geringere Level an DA für das Bestrafungslernen ausschlaggebend sind (Frank, Woroch, & Curran, 2005), würde sich dort keine Verbesserung zeigen.

Betrachtet man die Rate richtiger Antworten, die die Probanden in dem Piratenspiel erzielten, so zeigt sich, dass Patienten mit einer ADHS im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden in der Belohnungs- sowie in der Bestrafungssituation grundsätzlich schlechter abschneiden. Dieser Ergebnisteil deckt sich mit unserer 1. statistische Hypothese und der o.g. Studien von Frank et al. (Frank, Santamaria, et al., 2007). Entgegen der 2. statistische Hypothese, schnitten die Patienten nach der Gabe von MPH jedoch weiterhin signifikant schlechter als die Kontrollen ab. Auch der Vergleich zwischen Patienten mit MPH und ohne MPH zeigte keine signifikante Verbesserung beim Belohnungslernen (3. statistische Hypothese). Unsere Haupthypothese konnte somit nicht bestätigt werden: Patienten mit einer ADHS zeigen laut unseren Untersuchungen keine bessere Leistung im Belohnungslernen unter der Gabe von MPH.

Bei der Betrachtung der Reaktionszeiten zeigt sich jedoch, dass Patienten ohne MPH im Vergleich zu den Kontrollprobanden in der Belohnungssituation signifikant schneller sind. In Bezug zu den vorherigen Ergebnissen, beantworteten die Patienten die Aufgaben demnach schneller und mit schlechteren Ergebnissen. Bekamen die Patienten MPH, so waren ihre Reaktionszeiten nicht mehr signifikant schneller als die der Kontrollprobanden. Sie glichen sich also der Reaktionszeit der Kontrollgruppe an. Betrachtet man die Reaktionszeiten der Patienten mit MPH im Vergleich zu den Patienten ohne MPH, so zeigten Patienten ohne MPH signifikant schnellere Reaktionszeiten. Beim Belohnungslernen werden Patienten unter dem Einfluss von MPH dementsprechend langsamer. Während der Bestrafungssituation konnten wir keine signifikante Veränderung feststellen. Die

Reaktionszeiten der Patienten mit MPH glichen sich zwar denen der Kontrollprobanden an, wurden jedoch nicht signifikant langsamer. Dass die Reaktionszeiten nur beim Belohnungslernen signifikant länger wurden, deckt sich mit der bereits beschriebenen These von Frank et al. (Frank, Santamaria, et al., 2007): Eine Erhöhung von DA könnte positive Auswirkungen auf das Belohnungslernen haben, aber nicht das Bestrafungslernen beeinflussen.

Es wäre möglich, dass die Ergebnisse anderer Studien unter anderem auch auf langsamere Reaktionszeiten zurückzuführen sind. Möglicherweise könnte durch eine Verlängerung der Reaktionszeit die Voraussetzung für eine tiefere Elaboration der Reize gegeben sein. Weshalb sich die Reduktion der Impulsivität in unserer Studie nicht vollständig auf die behaviorale Ebene durchgesetzt hat und damit nicht in einer Verbesserung der Lernrate resultierte, könnte durch folgende Ansätze erklärt werden:

In einer Übersichtsarbeit von Prasad et al. (Prasad et al., 2013) wurden die Auswirkungen verschiedener Standardtherapeutika der ADHS auf das Lernverhalten der Kinder im schulischen Rahmen untersucht. Die abhängigen Variablen waren die Produktivität (Prozentsatz der gelösten Aufgaben) und die Genauigkeit (Prozentsatz der richtig bearbeiteten Aufgaben). Die Metaanalyse verschiedener Studien zeigte eine verbesserte Ausführung von Schulaufgaben unter dem Einfluss von MPH. Die Verbesserungen wurden jedoch vorwiegend einer erhöhten Produktivität und nicht einer verbesserten Genauigkeit der Aufgabenbearbeitung zugeschrieben. Die Kinder absolvierten in der vorgesehenen Zeit mehr Aufgaben, sie erledigten sie jedoch nicht sorgfältiger als zuvor. Der Inhalt dieser Metaanalyse lässt sich nur teilweise mit den Ergebnissen unserer Studie in Einklang bringen. Wir konnten ebenfalls keine Verbesserung der Lernraten bei Kindern mit einer ADHS unter dem Einfluss von MPH feststellen, jedoch zeigten die Kinder unserer Studie unter MPH verlangsamte Reaktionszeiten. Allerdings kann man die Produktivität nicht mit der Reaktionszeit gleichsetzen. In unserer Studie wurde die Produktivität nicht gemessen. Die Ergebnisse der Metaanalyse sind also nicht vollkommen widersprüchlich zu unseren Ergebnissen. Es wäre möglich, dass die Kinder durch MPH produktiver werden aber trotzdem längere Reaktionszeiten aufzeigen, da sie weniger impulsiv handeln. Sie könnten also länger über die Beantwortung einer Aufgabenstellung nachdenken und im Endeffekt trotzdem produktiver sein, da sie die Aufgaben effektiver bearbeiten.

In der Metaanalyse konnte in einigen Studien auch eine Verbesserung in der Genauigkeit der Aufgabenbearbeitung beobachtet werden. Diese war vor allem bei der Bearbeitung von Rechenaufgaben sichtbar und zeigte sich nicht bei den Ergebnissen von Aufgaben, die lesen oder buchstabieren enthielten. Das legt nahe, dass die Gabe von MPH neben der erhöhten Produktivität in bestimmten Bereichen auch die Genauigkeit verbessern kann. Die Verbesserungen beschränken sich jedoch auf bestimmte Aufgabenbereiche.

Obwohl das probabilistische Lernparadigma eine bislang häufig angewandte Methode ist um Belohnungslernen zu untersuchen, könnte es auch zu Einschränkungen in der Aussagekraft der Ergebnisse führen. Groen und Kollegen (Groen et al., 2008) zeigten in ihrer Studie, dass Kinder mit einer ADHS schlechter in Aufgaben abschnitten, deren Feedback probabilistisch war. Es ist möglich, dass die Abstraktheit der Informationen die Kinder stärker fordert als voll informative Antwortmöglichkeiten. Lernen durch ein probabilistisches Feedback setzt voraus, dass vorherige Informationen auf nachfolgende Antworten übertragen werden können. Diese Fähigkeiten sollen bei Kindern mit einer ADHS beeinträchtigt sein (Tripp & Alsop, 1999). Die Ergebnisse der Studie von Luman und Kollegen (Luman et al., 2015) zeigten, dass Kinder unter MPH die Aufgaben der Studie gründlicher und schneller bearbeiten konnten als Kinder ohne MPH. Interessanterweise schnitten die Kinder in den Aufgaben mit einem voll informativem Feedback signifikant besser ab als bei einem probabilistischen Feedback. Das zeigte, dass es ihnen leichter fiel mit einer informativen, statt mit einer probabilistischen Antwort umzugehen. Entgegen der Erwartungen von Luman et al. zeigte sich jedoch kein Gruppenunterschied: Kinder mit einer ADHS und Kinder aus der gesunden Kontrollgruppe schnitten gleichermaßen schlecht in den probabilistischen Lernaufgaben im Vergleich zu Aufgaben mit informativem Feedback ab. Es scheint dementsprechend grundsätzlich schwieriger zu sein, Aufgaben mit einem probabilistischen Feedback zu beantworten. Das impliziert, dass Kinder mit einer ADHS durchaus in der Lage sind durch Belohnung zu lernen, sofern sie ein präzises Feedback erhalten. Folglich könnte ein insgesamt schlechtes Abschneiden in probabilistischen Lernaufgaben erklären, wieso sich die Lernrate in der vorliegenden Studie durch MPH nicht signifikant verbessert hat.

Wie bereits beschrieben, konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer ADHS sofortige kleinere Belohnungen gegenüber verzögerten größeren Belohnungen vorziehen, auch wenn diese unvoreilhaft für den Betroffenen sind (Luman et al., 2010; Sonuga-Barke, 2003). Kinder mit einer ADHS zeigen außerdem ein Motivationsdefizit, wenn die Belohnung nicht greifbar ist (Luman, Oosterlaan, & Sergeant, 2005). In einer Studie von Dosis et al. (Dosis, Van Der Oord, Wiers, & Prins, 2013) konnten die Gruppenunterschiede bei Gedächtnisaufgaben zwischen Kindern mit einer ADHS und der Kontrollgruppe verringert werden, indem eine positive Antwort mit einer höheren Geldsumme belohnt wurde. Der Gruppenunterschied war bei einer höheren Geldsumme niedriger, als wenn nur ein einfaches positives Feedback gegeben wurde. Möglicherweise könnte eine noch höhere Geldsumme oder ein positives Feedback, welches sofort die Auszahlung eines Gewinns einschließt, die Motivation im noch größeren Maße beeinflussen.

Eine Einschränkung dieser Studie ergibt sich daraus, dass die Probanden mit einer ADHS größtenteils weitere komorbide Störungen aufweisen. Insbesondere oppositionelle Verhaltensstörungen (ODD) zeigten in vorherigen Studien eine Korrelation zu Lernproblemen im schulischen Rahmen (Greene et

al., 2002), zu verringerten kognitiven Funktionen (van Goozen et al., 2004) und zu einer veränderten Reaktion auf Belohnung und Bestrafung (Matthys, van Goozen, Snoek, & van Engeland, 2004). Auch Luman et al. postulierte die signifikante Verschlechterung von Lernraten bei Kindern mit einer ADHS und einer komorbiden ODD (Luman et al., 2015). Die Kinder der vorliegenden Studie wiesen neben simultan auftretenden komorbiden Störungen auch unterschiedliche Ausprägungen der ADHS auf. Es kann nicht sicher gesagt werden, welche Auswirkungen diese auf den Ausgang dieser Studie haben. Da die ADHS jedoch sehr häufig mit weiteren komorbiden Störungen einhergeht, ist es nahezu unmöglich eine Probandengruppe zu erstellen, deren Patienten frei von weiteren Erkrankungen sind. Ein Ausschluss von Probanden mit komorbiden Störungen wäre aufgrund der dann sehr kleinen Fallzahlen nicht sinnvoll.

Ein interessanter Ansatz ergibt sich aus einer prospektiven Studie von Wang et al. (Wang et al., 2013). Dort wurden 18 bislang nicht medikamentös therapierte ADHS-Patienten über längere Zeit mit MPH behandelt. Innerhalb eines Zeitraums von 12 Monaten wurden die durch MPH induzierten Veränderungen im dopaminergen System mittels einer PET untersucht und mit einer unbehandelten und gesunden Kontrollgruppe verglichen. Es zeigte sich, dass die Anzahl an Dopamintransportern bei der Patientengruppe durch die Langzeitmedikation hochreguliert wurde, während sich in der Kontrollgruppe keine Veränderungen darstellten. Dies könnte bei einem Auslassversuch oder einer Beendigung der Behandlung mit MPH zu einer noch niedrigeren Konzentration von DA führen und damit eine vorübergehende Verschlechterung der Symptomatik verursachen. Infolgedessen könnte kurzfristig eine höhere Dosis MPH benötigt werden, um die Symptomatik wie gewohnt zu reduzieren. Da es bisher kaum weitere Studien zu den Langzeiteffekten nach der Beendigung einer MPH-Therapie gibt, ist unklar wie lange diese Phase anhalten würde. In unserer Studie wurde ein Zeitraum von 48h für den Abbau vom MPH eingehalten. Ob dieser Zeitraum zu kurz war, und sich die Kinder dementsprechend gerade in der Phase der verschlechterten Symptomatik befanden ist unklar. Weitere Untersuchungen mit größeren Zeitspannen oder zuvor nicht medikamentös behandelten Kindern, könnten darüber Aufschluss geben.

In den Studien von Luman et al. (Luman et al., 2015) und Prasad et al. (Prasad et al., 2013) wurde außerdem ein größerer Lerneffekt bei einer höheren Dosis an MPH beobachtet. In unserer Studie bekamen die Probanden eine individuell von den Psychotherapeuten für sie berechnete und zuvor erprobte Dosis an MPH. Möglicherweise wäre eine noch höhere Menge an DA im striatalen System nötig, um eine Angleichung der Leistung an die Kontrollgruppe zu ermöglichen.

Zusammenfassend konnten wir die Beobachtungen aus vorherigen Studien nicht bestätigen. Unsere Ergebnisse zeigten keine Verbesserung des Belohnungslernens durch MPH. Die Verlangsamten Reaktionszeiten infolge der MPH-Medikation bieten aber eine Erklärung für die positiven Ergebnisse

vorheriger Studien. Es wäre daher interessant, in Zukunft die Zusammenhänge zwischen langsamen Reaktionszeiten und verbesserten Lernraten zu untersuchen. Weitere Forschungen im Bereich des Feedbacklernens könnten für verbesserte Therapiemöglichkeiten im schulischen und verhaltenstherapeutischen Rahmen wichtige Ergebnisse liefern und so die Therapie der ADHS unterstützen.

5 Zusammenfassung

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) geht mit Abweichungen im dopaminergen System einher. Durch eine erhöhte Dichte an Dopamin-Transportern entsteht ein indirekter Mangel an Dopamin. Die Veränderungen betreffen unter anderem auch das ventrale Striatum, dem Ort im Gehirn der insbesondere an der Belohnungsverarbeitung beteiligt ist. Methylphenidat – das Medikament der ersten Wahl – erhöht die Verfügbarkeit von Dopamin im synaptischen Spalt und führt häufig zu einer Besserung der Kernsymptome der ADHS. Es ist zu erwarten, dass sich darüber hinaus Funktionen normalisieren, die von dopaminergen Synapsen im Striatum abhängen. Wir haben untersucht, inwieweit Methylphenidat das Lernen aus Belohnung- bzw. Bestrafung beeinflusst.

An der Studie nahmen 20 stationär behandelte männliche Patienten mit einer ADHS und 21 gesunde, unmedizierte Kontrollprobanden im Alter von 6-14 Jahren teil. Die Gruppen wurden nach Alter und IQ ausbalanciert. In einer Doppel-Blind-Studie wurde den Patienten mit einer ADHS über zwei Wochen alternierend jeweils zwei Tage lang Methylphenidat in einer zuvor klinisch erprobten Dosis oder Placebo gegeben. Die Untersuchung erfolgte in der zweiten Woche am jeweils zweiten Tag der Einnahme zur gleichen Tageszeit. Die Belohnungsverarbeitung wurde mit einem probabilistischen Lerntest erfasst, in dem die Wertigkeit eines Symbols über eine positive oder negative Rückmeldung erlernt wurde. In der Belohnungsversion wurde eine Insel in 70 % der Fälle und die andere Insel in 30 % der Fälle belohnt. Die Wahrscheinlichkeiten der Bestrafungsversion waren genau umgekehrt.

Erwartungsgemäß zeigten die unmedizierten ADHS-Patienten einen schlechteren Lernerfolg beim Lernen aus Belohnung und deutlich geringere Reaktionszeiten. Entgegen der Erwartungen konnten wir allerdings keine Verbesserung der Lernrate durch die Gabe von Methylphenidat feststellen. Die Kinder mit einer ADHS zeigten unabhängig von der Medikation schlechtere Leistungen im probabilistischen Lerntest. Es zeigte sich jedoch eine deutliche Verlangsamung der Reaktionszeiten beim Lernen aus Belohnung. Die Reaktionszeiten der mit Methylphenidat behandelten Kinder glichen sich hierbei den Reaktionszeiten der Kontrollprobanden an. Beim Lernen aus Bestrafung zeigte sich dieser Unterschied nicht.

Mit der Reduktion der Impulsivität durch die Gabe von Methylphenidat könnte möglicherweise die Voraussetzung für ein elaboriertes Lernverhalten geschaffen werden. In nachfolgenden Studien könnte dies in einer verbesserten Aufgabenbearbeitung resultieren. In diesem Zusammenhang wäre es interessant zu hinterfragen, welche Einflüsse komorbide Störungen auf die Lernleistung von Kindern mit einer ADHS haben und über welchen Zeitraum es nach Beendigung einer Methylphenidat -Therapie zu einer passageren Verschlechterung der Symptome kommen könnte.

6 Literaturverzeichnis

- Achenbach, T. M. (1991). Child behavior checklist/4--18. *Burlington: University of Vermont*, 288.
- Adcock, R. A., Thangavel, A., Whitfield-Gabrieli, S., Knutson, B., & Gabrieli, J. D. E. (2006). Reward-Motivated Learning: Mesolimbic Activation Precedes Memory Formation. *Neuron*, 50(3), 507–517. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.03.036>
- Alcaro, A., Huber, R., & Panksepp, J. (2007). Behavioral functions of the mesolimbic dopaminergic system: an affective neuroethological perspective. *Brain Research Reviews*, 56(2), 283–321. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.07.014>
- American Psychiatric Association. (2000). *DSM-IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition TR*. <https://doi.org/10.1176>
- American Psychiatric Association. (2013). *DSM-V. American Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596.744053>
- Aston-Jones, G., & Cohen, J. D. (2005). AN INTEGRATIVE THEORY OF LOCUS COERULEUS-NOREPINEPHRINE FUNCTION: Adaptive Gain and Optimal Performance. *Annual Review of Neuroscience*, 28(1), 403–450. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.28.061604.135709>
- Barkley, R. A. (2006). *Attention-deficit hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment*. New York NY US Guilford Press (Vol. 628). Retrieved from https://books.google.pt/books?id=zlk8BAAAQBAJ&dq=Attention-deficit+hyperactivity+disorder:+A+handbook+for+diagnosis+and+treatment&hl=pt-PT&source=gbs_navlinks_s
- Biederman, J. (2005). Attention-deficit/hyperactivity disorder: A selective overview. *Biological Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.10.020>
- Botting, N., Powls, a, Cooke, R. W., & Marlow, N. (1997). Attention deficit hyperactivity disorders and other psychiatric outcomes in very low birthweight children at 12 years. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 38(8), 931–941. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1997.tb01612.x>
- Bush, G. (2011). Cingulate, frontal, and parietal cortical dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.01.022>
- Bymaster, F. P., Katner, J. S., Nelson, D. L., Hemrick-Luecke, S. K., Threlkeld, P. G., Heiligenstein, J. H., ... Perry, K. W. (2002). Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*, 27(5), 699–711. <https://doi.org/S0893133X02003469> [pii] 10.1016/S0893-133X(02)00346-9
- Castellanos, F. X. (2009). Toward the Dimensionome: Parsing Reward-Related Processing in

- Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 65(1), 5–6.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.11.009>
- Castellanos, F. X., Sonuga-Barke, E. J. S., Scheres, A., Di Martino, A., Hyde, C., & Walters, J. R. (2005). Varieties of attention-deficit/hyperactivity disorder-related intra-individual variability. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1416–23.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.12.005>
- Cattell, R. B. (1967). The theory of fluid and chrystallized gernal Intelligence checked at the 5-6 year-old level. *British Journal of Educational Psychology*, 37(2), 209–224.
<https://doi.org/10.1111/j.2044-8279.1967.tb01930.x>
- Cools, R. (2008). Role of dopamine in the motivational and cognitive control of behavior. *Neuroscientist*, 14(4), 381–395. <https://doi.org/10.1177/1073858408317009>
- Delmo, C., Weiffenbach, O., Gabriel, M., Stadler, C., Poustka, F., Bruhl, B., ... Walkup, J. (2000). Kiddie-Sads-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL) Screening Interview Vorwort der amerikanischen Originalversion: Diagnostic Interview Kiddie-Sads-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL).
- Devoto, P., Flore, G., Pani, L., & Gessa, G. L. (2001). Evidence for co-release of noradrenaline and dopamine from noradrenergic neurons in the cerebral cortex. *Molecular Psychiatry*, 6(6), 657–664. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000904>
- Döpfner, M., & Lehmkuhl, G. (2002). Evidenzbasierte Therapie von Kindern und Jugendlichen mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS). *Praxis Der Kinderpsychologie Und Kinderpsychiatrie*, 51(6), 419–440. Retrieved from http://www.pedocs.de/volltexte/2010/929/pdf/Doepfner_Lehmkuhl_Therapie_ADHS_2002_W_D_A.pdf
- Dovis, S., Van Der Oord, S., Wiers, R. W., & Prins, P. J. M. (2013). What Part of Working Memory is not Working in ADHD? Short-Term Memory, the Central Executive and Effects of Reinforcement, 41, 901–917. <https://doi.org/10.1007/s10802-013-9729-9>
- Faraone, S. V., Biederman, J., & Mick, E. (2006). The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychological Medicine*, 36(2), 159–65. <https://doi.org/10.1017/S003329170500471X>
- Faraone, S. V., Perlis, R. H., Doyle, A. E., Smoller, J. W., Goralnick, J. J., Holmgren, M. A., & Sklar, P. (2005). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.11.024>
- Faraone, S. V., & Biederman, J. (1998). Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 44(10), 951–958. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(98\)00240-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(98)00240-6)
- Faraone, S. V., Biederman, J., Spencer, T. J., & Aleardi, M. (2006). Comparing the efficacy of medications for ADHD using meta-analysis. *MedGenMed : Medscape General Medicine*, 8(4), 4. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17415287>

- Frank, M. J., Santamaria, A., O'Reilly, R. C., & Willcutt, E. (2007). Testing Computational Models of Dopamine and Noradrenaline Dysfunction in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Neuropsychopharmacology*, *32*(7), 1583–1599. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301278>
- Frank, M. J., Scheres, A., & Sherman, S. J. (2007). Understanding decision-making deficits in neurological conditions: insights from models of natural action selection. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, *362*(1485).
- Frank, M. J., Seeberger, L. C., & O'Reilly, R. C. (2004). By carrot or by stick: cognitive reinforcement learning in parkinsonism. *Science (New York, N.Y.)*, *306*(5703), 1940–1943. <https://doi.org/10.1126/science.1102941>
- Frank, M. J., Woroch, B. S., & Curran, T. (2005). Error-related negativity predicts reinforcement learning and conflict biases. *Neuron*, *47*(4), 495–501. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.06.020>
- Greene, R. W., Biederman, J., Zerwas, S., Monuteaux, M. C., Goring, J. C., & Faraone, S. V. (2002). Psychiatric Comorbidity, Family Dysfunction, and Social Impairment in Referred Youth With Oppositional Defiant Disorder. *American Journal of Psychiatry*, *159*(7), 1214–1224. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.7.1214>
- Groen, Y., Mulder, L. J. M., Wijers, A. A., Minderaa, R. B., & Althaus, M. (2009). Methylphenidate improves diminished error and feedback sensitivity in ADHD: An Evoked Heart Rate analysis. *Biological Psychology*, *82*(1), 45–53. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2009.05.004>
- Groen, Y., Wijers, A. A., Mulder, L. J. M., Waggeveld, B., Minderaa, R. B., & Althaus, M. (2008). Error and feedback processing in children with ADHD and children with Autistic Spectrum Disorder: an EEG event-related potential study. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *119*(11), 2476–93. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.08.004>
- Hannestad, J., Gallezot, J.-D., Planeta-Wilson, B., Lin, S.-F., Williams, W. A., Van Dyck, C. H., ... Ding, Y.-S. (n.d.). Clinically Relevant Doses of Methylphenidate Significantly Occupy the Norepinephrine Transporter in Humans In Vivo. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.06.017>
- Herdegen, T. (2008). *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie*. Thieme. <https://doi.org/10.1055/b-002-54086>
- Hollerman, J. R., & Schultz, W. (1998). Dopamine neurons report an error in the temporal prediction of reward during learning. *Nature Neuroscience*, *1*(4), 304–9. <https://doi.org/10.1038/1124>
- Ikemoto, S. (2007). Dopamine reward circuitry: two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens-olfactory tubercle complex. *Brain Research Reviews*, *56*(1), 27–78. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.05.004>

- Jensen, Arnold, Richters, Severe, Vereen, V. al. (1999). (1999). Moderators and mediators of treatment response for children with attention-deficit/hyperactivity disorder: The multimodal treatment study of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 56(12), 1088–1096. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.12.1088>
- Jensen, C. M., & Steinhausen, H.-C. (2015). Comorbid mental disorders in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder in a large nationwide study. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 7(1), 27–38. <https://doi.org/10.1007/s12402-014-0142-1>
- Kim, B. N., Lee, J. S., Cho, S. C., & Lee, D. S. (2001). Methylphenidate increased regional cerebral blood flow in subjects with attention deficit/hyperactivity disorder. *Yonsei Medical Journal*, 42(1), 19. <https://doi.org/10.3349/ymj.2001.42.1.19>
- Klein, R. G., Mannuzza, S., Olazagasti, M. A. R., Roizen, E., Hutchison, J. A., Lashua, E. C., & Castellanos, F. X. (2012). Clinical and functional outcome of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder 33 years later. *Archives of General Psychiatry*, 69(12), 1295–1303. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2012.271>
- Konrad, K., Neufang, S., Hanisch, C., Fink, G. R., & Herpertz-Dahlmann, B. (2006). Dysfunctional Attentional Networks in Children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: Evidence from an Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Biological Psychiatry*, 59(7), 643–651. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.08.013>
- Krause, K. H., Dresel, S. H., Krause, J., la Fougere, C., & Ackenheil, M. (2003). The dopamine transporter and neuroimaging in attention deficit hyperactivity disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 27(7), 605–13. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14624805>
- Lichtenstein, P., Carlstrom, E., Rastam, M., Gillberg, C., & Anckarsater, H. (2010). The genetics of autism spectrum disorders and related neuropsychiatric disorders in childhood. *Am J Psychiatry*, 167(11), 1357–1363. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10020223>
- Llorente, A. M., Voigt, R. G., Jensen, C. L., Berretta, M. C., Kennard Fraley, J., & Heird, W. C. (2006). Performance on a visual sustained attention and discrimination task is associated with urinary excretion of norepinephrine metabolite in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD). *The Clinical Neuropsychologist*, 20(1), 133–44. <https://doi.org/10.1080/13854040490888495>
- Luman, M., Goos, V., & Oosterlaan, J. (2015). Instrumental Learning in ADHD in a Context of Reward: Intact Learning Curves and Performance Improvement with Methylphenidate. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 43(4), 681–691. <https://doi.org/10.1007/s10802-014-9934-1>
- Luman, M., Oosterlaan, J., & Sergeant, J. A. (2005). The impact of reinforcement contingencies on

- AD/HD: A review and theoretical appraisal. *Clinical Psychology Review*, 25(2), 183–213. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2004.11.001>
- Luman, M., Tripp, G., & Scheres, A. (2010). Identifying the neurobiology of altered reinforcement sensitivity in ADHD: A review and research agenda. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 34(5), 744–754. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.11.021>
- Ma, C.-L., Arnsten, A. F. T., & Li, B.-M. (2005). *Locomotor hyperactivity induced by blockade of prefrontal cortical α 2-adrenoceptors in monkeys*. *Biological Psychiatry* (Vol. 57). <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.11.004>
- Maia, T. V., & Frank, M. J. (2011). From reinforcement learning models to psychiatric and neurological disorders. *Nature Neuroscience*, 14(2), 154–162. <https://doi.org/10.1038/nn.2723>
- Matthys, W., van Goozen, S. H. M., Snoek, H., & van Engeland, H. (2004). Response perseveration and sensitivity to reward and punishment in boys with oppositional defiant disorder. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 13(6), 362–4. <https://doi.org/10.1007/s00787-004-0395-x>
- MTA Cooperative Group. (1999). A 14-Month Randomized Clinical Trial of Treatment Strategies for Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 56(12), 1073–1086. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.12.1073>
- Nigg, J. T., & Casey, B. J. (2005). An integrative theory of attention-deficit/ hyperactivity disorder based on the cognitive and affective neurosciences. *Development and Psychopathology*, 17(3), 785–806. <https://doi.org/10.1017/s0954579405050376>
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97–113. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5146491>
- Perogamvros, L., & Schwartz, S. (2012). The roles of the reward system in sleep and dreaming. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(8), 1934–1951. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.05.010>
- Prasad, V., Brogan, E., Mulvaney, C., Grainge, M., Stanton, W., & Sayal, K. (2013). How effective are drug treatments for children with ADHD at improving on-task behaviour and academic achievement in the school classroom? A systematic review and meta-analysis. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 22(4), 203–216. <https://doi.org/10.1007/s00787-012-0346-x>
- Rubia, K., Alegria, A. A., Cubillo, A. I., Smith, A. B., Brammer, M. J., & Radua, J. (2014). Effects of stimulants on brain function in attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. *Biological Psychiatry*, 76(8), 616–628. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.10.016>
- Sagvolden, T., Johansen, E. B., Aase, H., & Russell, V. A. (2005). A dynamic developmental theory

- of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. *The Behavioral and Brain Sciences*, 28(3), 397-419-468. <https://doi.org/10.1017/S0140525X05000075>
- Scheres, A., Milham, M. P., Knutson, B., & Castellanos, F. X. (2007). Ventral Striatal Hyporesponsiveness During Reward Anticipation in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 61(5), 720–724. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.04.042>
- Schlack, R., Hölling, H., Kurth, B.-M., & Huss, M. (2007). Die Prävalenz der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 50(5–6), 827–835. <https://doi.org/10.1007/s00103-007-0246-2>
- Schultz, W. (2002). Getting Formal with Dopamine and Reward. *Neuron*, 36(2), 241–263. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00967-4](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00967-4)
- Schultz, W., Tremblay, L., & Hollerman, J. R. (2003). Changes in behavior-related neuronal activity in the striatum during learning. *Trends in Neurosciences*. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(03\)00122-X](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(03)00122-X)
- Sharma, A., & Couture, J. (2014). A Review of the Pathophysiology, Etiology, and Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Annals of Pharmacotherapy*, 48(2), 209–225. <https://doi.org/10.1177/1060028013510699>
- Sonuga-Barke, E. J. S. (2003). The dual pathway model of AD/HD: An elaboration of neuro-developmental characteristics. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 27, pp. 593–604). <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2003.08.005>
- Spencer, T., Biederman, J., & Wilens, T. (2004). Nonstimulant treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatric Clinics of North America*. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2003.12.001>
- Tanner, J. M. (1962). *Growth at adolescence with a general consideration of the effects of hereditary and environmental factors upon growth and maturation from birth to maturity*. (2d edition). Oxford: Blackwell Scientific Publications.
- Taylor, S. F., Stern, E. R., & Gehring, W. J. (2007). Neural systems for error monitoring: recent findings and theoretical perspectives. *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, 13(2), 160–72. <https://doi.org/10.1177/1073858406298184>
- Thapar, A., & Cooper, M. (2016). Attention deficit hyperactivity disorder. *The Lancet*, 387(10024), 1240–1250. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00238-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00238-X)
- Thapar, A., Cooper, M., Eyre, O., & Langley, K. (2013). Practitioner review: What have we learnt about the causes of ADHD? *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 54(1), 3–16. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2012.02611.x>

- Tremblay, L., & Schultz, W. (2000). Reward-related neuronal activity during go-nogo task performance in primate orbitofrontal cortex. *Journal of Neurophysiology*, *83*(4), 1864–76. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10758098>
- Tripp, G., & Alsop, B. (1999). Sensitivity to Reward Frequency in Boys With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of Clinical Child Psychology*, *28*(3), 366–375. <https://doi.org/10.1207/S15374424jccp280309>
- Tripp, G., & Wickens, J. R. (2008). Research Review: Dopamine transfer deficit: a neurobiological theory of altered reinforcement mechanisms in ADHD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *49*(7), 691–704. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2007.01851.x>
- Tripp, G., & Wickens, J. R. (2009). Neurobiology of ADHD. *Neuropharmacology*, *57*(7), 579–589. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2009.07.026>
- van Goozen, S. H. M., Cohen-Kettenis, P. T., Snoek, H., Matthys, W., Swaab-Barneveld, H., & van Engeland, H. (2004). Executive functioning in children: a comparison of hospitalised ODD and ODD/ADHD children and normal controls. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, *45*(2), 284–92. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14982242>
- Volkow, N. D., Wang, G.-J., Fowler, J. S., Logan, J., Gerasimov, M., Maynard, L., ... Franceschi, D. (2001). Therapeutic doses of oral methylphenidate significantly increase extracellular dopamine in the human brain. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *21*(2), RC121. <https://doi.org/20014896> [pii]
- Volkow, N. D., Wang, G.-J., Kollins, S. H., Wigal, T. L., Newcorn, J. H., Telang, F., ... Swanson, J. M. (2009). Evaluating dopamine reward pathway in ADHD: clinical implications. *JAMA*, *302*(10), 1084–91. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1308>
- Volkow, N. D., Wang, G.-J., Newcorn, J., Telang, F., Solanto, M. V., Fowler, J. S., ... Swanson, J. M. (2007). Depressed dopamine activity in caudate and preliminary evidence of limbic involvement in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, *64*(8), 932. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.8.932>
- Volkow, N. D., Wang, G.-J., Tomasi, D., Kollins, S. H., Wigal, T. L., Newcorn, J. H., ... Swanson, J. M. (2012). Methylphenidate-Elicited Dopamine Increases in Ventral Striatum Are Associated with Long-Term Symptom Improvement in Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of Neuroscience*, *32*(3), 841–849. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4461-11.2012>
- Volkow, N. D., Wang, G., Newcorn, J. H., Scott, H., Ph, D., Wigal, T. L., ... Swanson, J. M. (2011). Motivation Deficit in ADHD is Associated with Dysfunction of the Dopamine Reward Pathway. *Mol Psychiatry*, *16*(11), 1147–1154. <https://doi.org/10.1038/mp.2010.97>.Motivation
- Wang, G. J., Volkow, N. D., Wigal, T., Kollins, S. H., Newcorn, J. H., Telang, F., ... Swanson, J. M.

- (2013). Long-Term Stimulant Treatment Affects Brain Dopamine Transporter Level in Patients with Attention Deficit Hyperactive Disorder. *PLoS ONE*, 8(5), e63023. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063023>
- Wang, M., Ramos, B. P., Paspalas, C. D., Shu, Y., Simen, A., Duque, A., ... Arnsten, A. F. T. (2007). a2A-Adrenoceptors strengthen working memory networks by inhibiting cAMP-HCN channel signalling in prefrontal cortex. *Cell*, 129, 397–410.
- Watzlawik, M. (2009). Die Erfassung des Pubertätsstatus anhand der Pubertal Development Scale. *Diagnostica*, 55, Heft 1 (Hogrefe Verlag Göttingen), 55–65. <https://doi.org/10.1026/0012-1924.55.1.55>
- Waxmonsky, J. G. (2005). Nonstimulant therapies for attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adults. *Essential Psychopharmacology*, 6(5), 262–276. Retrieved from <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L41836956> \n [http://elvis.uvu.vu.nl:9003/vulink?sid=EMBASE&issn=1087495X&id=doi:&atitle=Nonstimulant+therapies+for+attention-deficit+hyperactivity+disorder+\(ADHD\)+in+children+and+](http://elvis.uvu.vu.nl:9003/vulink?sid=EMBASE&issn=1087495X&id=doi:&atitle=Nonstimulant+therapies+for+attention-deficit+hyperactivity+disorder+(ADHD)+in+children+and+)
- Weiß, R. H. (1998). Grundintelligenztest Skala 2 - CFT 20, 4 edn. Göttingen: Hogrefe, 80–98. Retrieved from http://alt.bildung-und-begabung.de/verein/links/intellektuelle_hochbegabung.pdf#page=79
- Wilens, T. E. (2008). Effects of Methylphenidate on the Catecholaminergic System in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 28(Suppl. 2), S46–S53. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318173312f>
- Willcutt, E., Doyle, A., Nigg, J., Faraone, S., & Pennington, B. (2005). Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: A meta-analytic review. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1336–1346. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.02.006>
- World Health Organization. (1992). *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. Occupational Health* (Vol. 41). https://doi.org/http://www.who.int/classifications/icd/ICD-10_2nd_ed_volume2.pdf
- Wu, J., Xiao, H., Sun, H., Zou, L., & Zhu, L. Q. (2012). Role of dopamine receptors in ADHD: A systematic meta-analysis. *Molecular Neurobiology*, 45(3), 605–620. <https://doi.org/10.1007/s12035-012-8278-5>

7 Anhang

I. Übersicht über die Diagnosen nach dem DSM IV

Patienten	Diagnosen nach DSM IV						
	314.00	314.01	312.88	313.81	309.21	307.22	307.6
1.		x		x	x		
2.		x					
3.		x	x	x			
4.		x	x	x		x	x
5.		x	x	x			
6.		x	x	x			
7.		x		x			
8.		x	x	x	x		
9.	x			x			
10.	x						x
11.	x						
12.		x					
13.		x		x			
14.		x	x	x			
15.		x	x	x			
16.		x		x			
17.		x	x	x	x		
18.		x			x	x	
19.		x					
20.		x		x			
Summe:	3	17	8	14	4	2	2

II. Zustimmung der Ethikkommission

MEDIZINISCHE FAKULTÄT
DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL

ETHIK-KOMMISSION



Universitäts-Kinderklinik · Schwänenweg 20 · 24105 Kiel

Dr. Christian Wiesner
Zentrum für Integrative Psychiatrie
ZIP gGmbH
Niemannsweg 147
24105 Kiel

Postadresse:
Arnold-Heller-Straße 3 / Haus 9
D-24105 Kiel

Telefon 04 31 / 597-18 09
Telefax 04 31 / 597-53 33
ethikkomm@email.uni-kiel.de

Datum: 19.02.2013

AZ: D 420/13 (bitte stets angeben)

in Bezug auf:

AZ: B 277/06

Studienplan: Modularität von Arbeitsgedächtnisprozessen bei Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom (ADHS)

**Erweiterungs-
antrag vom:**

20.01.2013 (Eingang 5.2.2013)

Einfluss von Methylphenidat auf dopaminerg gesteuerte Funktionen (Lernen und Wahrnehmung)

Anschreiben mit Studienplan,
Für Probanden: Information und Einverständniserklärung für Eltern,
Information und Einverständniserklärung für gesunde Kinder
Für Patienten: Information und Einverständniserklärung für Eltern,
Information und Einverständniserklärung für Patienten
Information und Einverständniserklärung für Eltern zur weiteren Kontaktierung

Sehr geehrter Herr Dr. Wiesner,


vielen Dank für Ihren obengenannten Antrag zur Beratung gemäß § 15 Berufsordnung (BO) der Ärztekammer Schleswig-Holstein. Nach Durchsicht der Unterlagen durch die Geschäftsstelle und durch mich als Vorsitzenden der Ethik-Kommission bestehen gegen die Durchführung der Studie keine berufsethischen und berufsrechtlichen Bedenken.

Es wird darauf hingewiesen, dass künftige Änderungen des Antrages der Ethik-Kommission anzuzeigen sind und gegebenenfalls eine erneute Beratung erforderlich machen. Die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung dieser Studie verbleibt beim Projektleiter.

Nach Abschluss der Studie erbittet die Kommission einen kurzen Bericht mit einem Hinweis, ob im Laufe der Studie ethische oder juristische Probleme aufgetreten sind.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen

Prof. Dr. med. H. M. Mehdorn
Vorsitzender der Ethik-Kommission


Dr. med. Christine Glinicke
Geschäftsführung der Ethik-Kommission

III. Telefonfragebogen

Telefonfragebogen Kontrollen Studie 14

Name Kind:

Datum:

Telefonnummer/Mail

:

Studie erklären – was untersuchen wir, was machen wir, 3 Termine: 25 € / 4 Termine: 40 €,
bzw. 2 Termine: 20 € / 3 Termine: 35 €;

Interesse?

Falls nein: wegen anderen Studien anrufen?

Geburtsdatum/Alter:

Rechts-/Linkshänder:

Geburtsgewicht:

Medikamente/körperliche Erkrankungen/Schwere Kopfverletzungen:

Rot-Grün-Schwäche/Farbenblindheit:

Beratung oder Behandlung wegen psychischer Probleme:

Schulart/Leistungsprobleme:

Probleme mit Konzentration und Aufmerksamkeit:

Probleme mit motorischer Unruhe:

Soziale oder emotionale Probleme:

An vorigen Studien teilgenommen:

Informationsmaterial, Einverständniserklärung und Fragebögen zuschicken?

Adresse/Mailadresse:

Nächster Kontakt/Anruf wegen Terminabsprache/lieber Wochenende oder Schulferien für
letzten Termin:

-
1. Anruf am: wegen:
 2. Anruf am: wegen:
 3. Anruf am: wegen:

IV. Instruktionen Piratenspiel

Willkommen zum Piratenspiel!



Bei diesem Piratenspiel geht es darum,
möglichst viele Schätze zu gewinnen.

Mit der Mannschaft Deines Piratenschiffes
suchst und versteckst Du Schätze.



Du spielst gegen eine Gruppe
von feindlichen Piraten.



Weiter mit der Eingabe-Taste

Suche die Schätze der anderen Piraten und
verstecke Deine eigenen Schätze möglichst sicher!
Die Schätze werden auf Schatzinseln versteckt.



In manchen Spielrunden verstecken die anderen Piraten
ihren Schatz auf einer der beiden Inseln
und Du sollst den Schatz suchen.
Auf welcher der beiden Inseln ist der Schatz gerade versteckt?

Suchen!



Du darfst nur zu einer der beiden Inseln fahren, um zu suchen.
Dann beginnt die nächste Spielrunde und
die anderen Piraten dürfen wieder einen Schatz verstecken.

Suchen!



Nehmen wir mal an, Du möchtest auf der Insel A suchen.
Dann musst Du die linke Maustaste drücken.
Schauen wir mal, was dann passiert.

Suchen!



Weiter mit der linken Maustaste

Das war die richtige Insel!
In dieser Spielrunde haben die Piraten ihren Schatz auf der Insel A versteckt.
Du hast den Schatz gefunden und darfst ihn behalten.

Suchen!



Nehmen wir mal an, Du möchtest auf der Insel B suchen.
Dann musst Du die rechte Maustaste drücken.
Schauen wir mal, was dann passiert.

Suchen!



Weiter mit der rechten Maustaste

Es passiert gar nichts.
Auf dieser Insel ist kein Schatz.

Suchen!



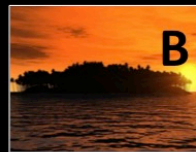
In manchen Spielrunden sollst Du einen Deiner Schätze
auf einer der beiden Inseln verstecken .
Auf einer Insel lauern die Piraten,
auf der anderen ist Dein Schatz sicher.

Verstecken!



Nehmen wir mal an, Du möchtest Deinen
Schatz auf der Insel A verstecken.
Dann musst Du die linke Maustaste drücken.
Schauen wir mal, was dann passiert.

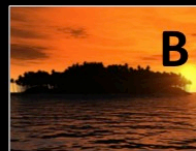
Verstecken!



Weiter mit der linken Maustaste

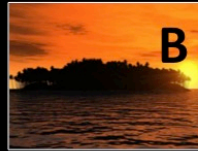
Das war die falsche Insel!
Hier lauern die Piraten
und nehmen Dir den Schatz weg.

Verstecken!



Nehmen wir mal an, Du möchtest Deinen
Schatz auf der Insel B verstecken.
Dann musst Du die rechte Maustaste drücken.
Schauen wir mal, was dann passiert.

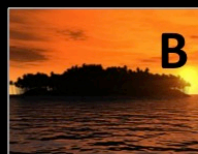
Verstecken!



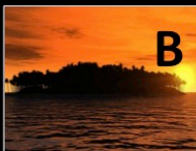
Weiter mit der rechten Maustaste

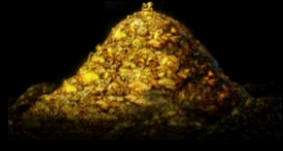
Es passiert gar nichts.
Du verlierst keinen Schatz.

Verstecken!



Beim Piratenspiel ist es wichtig, dass Du erst die beiden
Inseln genau anschaust, bevor Du eine auswählst.
Der Computer vertauscht nämlich ab und zu links und rechts.
Ob eine Insel links oder rechts zu sehen ist, ist völlig egal.
Es geht nur um die Inseln!
Findest Du heraus, auf welche die Piraten lieber gehen?





Du darfst 40 mal einen Schatz suchen.
Versuch, so viele Schätze wie möglich zu gewinnen!

Weiter mit einer Maustaste



Du musst 40 mal einen Schatz verstecken.
Versuch, so wenig Schätze wie möglich zu verlieren!

Weiter mit einer Maustaste

Die nächsten Spiele zählen.

Je mehr Schätze Du am Ende hast,
desto größer wird Deine Belohnung sein.

8 Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Dr. Baving für die Überlassung des interessanten Promotionsthemas bedanken.

Mein größter Dank gilt Herrn PD Dipl.-Psych. Dr. Alexander Prehn-Kristensen für die exzellente und geduldige Betreuung meiner Arbeit. Du hast mir stets motivierend beiseite gestanden, meine vielen Fragen zuverlässig beantwortet und mir wertvolle Hilfestellungen gegeben.

Für die gute Einarbeitung in das Thema, die konstruktiven Anregungen und die Beantwortung diverser Fragen danke ich ebenso Herrn Dipl.-Psych. Dr. Christian Wiesner.

Weiterhin bedanke ich mich herzlich bei Frau Dipl. Biol. Petra Schneckenberger und Frau Susanne Kell, die mir bei der Durchführung der Experimente jederzeit mit Rat und Tat zur Seite standen.

Auch danke ich meinem Mitdoktoranden Marie Koppenburg, Nadine Schütt und Patrick Fehling für die Zusammenarbeit und die vielen Stunden, in denen wir uns gegenseitig motivieren konnten.

Des Weiteren danke ich allen Studienteilnehmern und deren Eltern, ohne die die Durchführung der Studie nicht möglich gewesen wäre.

Schließlich möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir das Medizinstudium ermöglicht und mich jederzeit und uneingeschränkt unterstützt haben. Ohne euch wäre ich nicht an diesem Punkt in meinem Leben angelangt. Danke, dass ihr immer für mich da seid.

Zu guter Letzt danke ich Meri, der mir so viel Halt und Liebe gibt und in allen Lebenslagen und Entscheidungen an meiner Seite steht.

9 Veröffentlichungen

Abstract DGPPN Kongress 2016

Autoren:

Dr. Christian Dirk Wiesner, PD Dr. Alexander Prehn-Kristensen, Prof. Dr. Dr. Lioba Baving, Lea Sophie Niemann, Nadine Schütt, Luisa Lentfer, Patrick Fehling, Marie Koppenburg

Titel

Der Einfluss von Methylphenidat auf Wahrnehmung und Belohnungsverarbeitung bei Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung

Einleitung

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) geht mit Abweichungen im dopaminergen System einher. Methylphenidat – das Medikament der ersten Wahl – erhöht die Verfügbarkeit von Dopamin im synaptischen Spalt und führt häufig zu einer Besserung der Kernsymptome der ADHS. Es ist zu erwarten, dass sich darüber hinaus Funktionen normalisieren, die von dopaminergen Synapsen in der Retina, im Bulbus olfactorius oder dem Striatum abhängen. Wir untersuchten, welchen Einfluss Methylphenidat auf die Farbwahrnehmung, Geruchswahrnehmung und die Verarbeitung von Belohnung hat.

Methoden

An der Studie nahmen bisher 18 stationär behandelte männliche Patienten mit ADHS (F90.0, F90.1, F98.8) und 11 gesunde, unmedizierte, nach Alter, Geschlecht und IQ (CFT-1-R, CFT-2-R) parallelisierte Kontrollprobanden teil. Die Diagnose wurde mittels Eltern- und Kinder-Interview (Kiddie-SADS-PL) und Fragebögen (CBCL, FBB) gesichert bzw. ausgeschlossen. In einer Doppel-Blind-Studie wurde über zwei Wochen alternierend jeweils zwei Tage lang Methylphenidat oder Placebo gegeben. Die Untersuchungen erfolgten in der zweiten Woche am jeweils zweiten Tag der Einnahme zur gleichen Tageszeit. Die Farbdiskrimination wurde mit dem Farnsworth-Munsell-100-Hue-Tests, die Geruchsschwelle mit dem Sniffin-Sticks-Riechtest und die Belohnungsverarbeitung mit einem probabilistischen Lerntest erfasst.

Ergebnisse

Erwartungsgemäß zeigen unmedizierte ADHS-Patienten schlechtere Farbdiskriminationsleistungen als gesunde Kinder, insbesondere im Blau-Gelb-Bereich, sowie schlechteren Lernerfolg beim Lernen aus Belohnung und deutlich geringere Reaktionszeiten. Die Geruchsschwellen und der Lernerfolg beim Lernen aus Bestrafung waren nicht signifikant unterschiedlich. Methylphenidat führte bei den Patienten zu einer Verbesserung der Farbdiskriminationsleistung, zu einer marginalen Verbesserung

des Lernerfolges beim Belohnungslernen und zu einer deutlichen Verlangsamung der Reaktionszeiten beim Lernen aus Belohnung und Bestrafung.

Diskussion

Die Farbdiskrimination, insbesondere im Blau-Gelb-Farbspektrum, scheint sich als Marker für die Wirksamkeit von Methylphenidat im dopaminergen System bei ADHS zu eignen. Die Messung der Geruchsschwelle ist bei ADHS-Patienten aufgrund zahlreicher Störfaktoren weniger zuverlässig. Das Lernen aus Belohnung verbessert sich durch Methylphenidat nur wenig. Die Verbesserung geht möglicherweise auf eine Reduzierung der Reaktionsimpulsivität zurück, was sich an deutlich längeren Reaktionszeiten unter Methylphenidat zeigt.