

Aus der Klinik für Psychiatrie, Neurologie, Psychosomatik
und Psychotherapie im Kindes- und Jugendalter
der Universität Rostock

Direktor: Professor Dr. med. habil. F. Häßler

Untersuchung der Modulation motorkortikaler Exzitabilität mittels
transkranieller Magnetstimulation während der Durchführung eines
Go/NoGo-Paradigmas bei freiwilligen erwachsenen Probanden mit und
ohne Methylphenidat

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von
Dück, Alexander

Rostock 2013

Themenvergebender Betreuer: Prof. Dr. med. habil. J. Buchmann

Gutachter:

Prof. Dr. med. habil. J. Buchmann,
Klinik für Psychiatrie, Neurologie, Psychosomatik und Psychotherapie im
Kindes- und Jugendalter der Universitätsmedizin Rostock

Gutachter:

PD Dr. med. habil. A. Wolters,
Klinik für Neurologie der Universitätsmedizin Rostock

Gutachter:

Prof. Dr. med. habil. V. Rößner,
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und
–psychotherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

Eingereicht am 09.01.2013

Verteidigt am 18.06.2013

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungen	5
1. Einleitung und Grundlagen	8
1.1. Transkranielle Magnetstimulation (TMS)	10
1.2. TMS bei ausgewählten neuropsychiatrischen Erkrankungen	12
1.2.1 Tic / Tourette	12
1.2.2 ADHS	12
2. Fragestellung	14
3. Hypothesen	15
4. Methoden	18
4.1. Probanden	18
4.1.1. Rekrutierung	18
4.1.2. verwendete Testverfahren	18
4.1.3. Ein- bzw. Ausschlusskriterien	19
4.2. Transkranielle Magnetstimulation (TMS)	19
4.2.1. Grundlagen	19
4.2.2. Inhibierende und fazilitierende „paired pulse“ Paradigmen	19
4.2.3. TMS und Anforderungsbedingungen	24
4.3. Methylphenidat	28
4.3.1. Pharmakokinetik des Methylphenidat	28
4.3.2. Bestimmung von Serumspiegel und Clearance	30
4.4. Untersuchungsdesign	32
4.5. Statistische Verfahren	33
5. Ergebnisse	34
5.1. Probanden	34
5.2. Reaktionszeiten und Fehler	35
5.3. TMS und CPT	36
5.4. TMS und CPT post hoc	36
5.4.1. RMT und 1 mV-Schwelle	36
5.4.2. Alter und Geschlecht	37
5.4.3. Bedingung „Aufmerksamkeit“	38
5.4.4. Bedingung „Go“	39

5.4.5. Bedingung „NoGo“	39
5.5. Methylphenidat	40
5.5.1. CPT und TMS unter MPH	40
5.5.2. Dosierung	44
5.5.3. Korrelation mit Serumkonzentration bzw. Clearance	49
5.5.4. Pharmakokinetik	53
5.5.5. Unerwünschte Wirkungen des Methylphenidat	55
6. Diskussion	56
6.1. Reaktionszeiten und Fehler	56
6.2. MPH, CPT, TMS und die motorkortikale Exzitabilität	57
6.2.1. RMT und 1mV-Schwelle	59
6.2.2. Aufmerksamkeitsbedingung	60
6.2.3. Fazilitationsbedingung	72
6.2.4. Inhibitionsbedingung	77
6.2.5. Pharmakodynamik und Pharmakokinetik von MPH	81
6.2.6. behaviorale, motorische und pharmakologische Modulation	84
6.3. Diagnostischer Einsatz der Kombination von TMS und CPT	86
7. Zusammenfassung und Schlussforderung	88
8. Literatur	92
9. Danksagung	Fehler! Textmarke nicht definiert.
11. Abbildungsverzeichnis	109
12. Tabellenverzeichnis	110
13. Thesen	112
Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abkürzungen

3-MT	3-Methoxytyramin
5-Hz-rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
AADC	Aromatische Aminosäure-Decarboxylase
Abb	Abbildung
ADHD	Attention-Deficite-Hyperactivity-Syndrome
ADHS	Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom
Amph	Amphetamin
ANOVA	Analysis of Variances
Att	CPT-Bedingung "Attention"
Bed	CPT-Bedingung
bzw.	beziehungsweise
CAARS	Conners Adult ADHD Rating Scales
COMT	Catechol-O-Methyl-Transferase
CPT	Continous Performance Test
cSP	Cortical Silent Period
D1	Dopamin-Rezeptorsubtyp 1
D2	Dopamin-Rezeptorsubtyp 2
DG	Dosisgruppe
DAT	Dopamin-Transporter
DOPAC	3,4-Dihydroxyphenylethylsäure
DSM	Diagnostic And Statistical Manual
EKP	ereigniskorrelierte Potenziale
fMRI	Funktionelle Magnet- Resonanz- Tomographie
GABA	Gamma-Amino-Butter-Säure
Go	fazilitierende CPT-Bedingung
HFE	Hauptfaktoreffekt
HVA	Homovanillinsäure
ICD	Internationale Klassifikation der Krankheiten
ICF	Intracortical Facilitation, TMS-Paradigma
ID-I	Musculus Interosseus Dorsalis I
ISI	Interstimulus-Intervall
iSP	Intracortical Silent Period

KG	Körpergewicht
kR	konditionierender Reiz
LC-MS	Flüssigkeitschromatographie mit massenspektrometrischer Auswertung mittels Quadropoldetektor im Hochvakuum
IICF	long Intracortical Facilitation, TMS-Paradigma mit ISI 50 ms
LICI	Long Interval Cortical Inhibition, TMS-Paradigma mit ISI 100 ms
ms	Millisekunden
MANOVA	messwiederholte Analysis Of Variances
MAO	Monoamin-Oxidase
MAO-B	Monoamin-Oxidase Typ B
MEP	Motorisch Evoziertes Potential
MPH	Methylphenidat
MPH SR	Retardiert freigesetztes Methylphenidat
ms	Millisekunde
mV	Millivolt
µV	Mikrovolt
MW	Mittelwert
MZP	Messzeitpunkt
okR	ohne konditionierenden Reiz
POE	Point of Optimal Excitation
RMT	Resting Motor Threshold
SD	Standartabweichung
SICI	Short Interval Cortical Inhibition, TMS-Paradigma 3 ms
sICF	short Intracortical Facilitation, TMS-Paradigma mit ISI 13 ms
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview nach DSM-IV
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SSRI	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer
Tab	Tabelle
TCV	Total Cerebral Volume
TH	Tyrosin-Hydroxylase
TR	Testreiz
u. a.	unter anderem
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
vgl.	vergleiche

VMAT	vesikulärer Monoamin-Transporter
WURS	Wender Utah Rating Scales
WW2	Wechselwirkung zweiter Ordnung
WW1	Wechselwirkung erster Ordnung
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

1. Einleitung und Grundlagen

Eine Verbindung von Aufmerksamkeit und Bewegung wird bereits von James (1890) [84] und Woodworth (1899) [175] beschrieben [13] und kann klar belegt werden [85, 86, 138] (siehe auch Kapitel TMS und Anforderungsbedingungen 4.2.3.).

Die Mechanismen dieses Zusammenhangs bleiben jedoch lange ungeklärt [13]. Aus zahlreichen Untersuchungen, übersichtlich zusammengefasst bei Allport (1987) [1], ist bekannt, dass Aufmerksamkeit eine fundamentale Rolle in der Auswahl und Selektion von Bewegungsabläufen spielt [13].

Fagioli et al. (2007) postulieren, dass Wahrnehmungs- und Handlungsplanung ein gemeinsames Repräsentationsmedium teilen, welches vermutlich den menschlichen prämotorischen Cortex einschließt [48]. Diese Annahmen und Hypothesen gehen im Wesentlichen auf Rizzolatti's „premotor theory of attention“ zurück. Nach dieser Theorie bestehen gemeinsame Strukturen für räumliche Aufmerksamkeit (spatial attention) und motorische Handlungen. Beide Prozesse stellen demnach unterschiedliche Aktivierungsgrade der selben Regelkreise [130] dar. Ghetti et al. (2010) kommen in der Interpretation ihrer Ergebnisse zu dem Schluss, dass die gemeinsamen Strukturen für räumliche Aufmerksamkeit und Bewegung nicht optional sondern obligatorisch vorliegen [63].

Posner et al. (2007) ordnen den Exekutiven Funktionen präfrontale Hirnareale zu und diskutieren eine überwiegend dopaminerge Vermittlung [120]. Exekutive Funktionen sind nach Willcutt et al. (2005) als neurokognitive Prozesse definiert, die mittels Problemlösestrategie der Erreichung eines nachgestellten Zieles dienen [174]. Emond et al. (2009) unterteilen diese Einzelprozesse in eine affektive Gruppe und eine kognitive Gruppe und ordnen sie neuroanatomischen Strukturen zu. Der affektive Anteil umfasst demnach Aufmerksamkeit und Verhaltensinhibition und ist mit dem ventralen und medialen präfrontalen Kortex assoziiert [43]. Aufmerksamkeitsaktivierung ist nach Posner et al. (2007) frontal lokalisiert und noradrenerg vermittelt, selektive Aufmerksamkeit mit frontalen Hirnarealen assoziiert und acetylcholinerg vermittelt [120].

Als Symptomkomplex aus kombinierter Dysregulation exekutiver Funktionen (Aufmerksamkeitsdefizit) und motorischer Inhibition (motorischer Hyperaktivität, motorische Ungeschicklichkeit) werden für die Pathophysiologie des ADHS die Beteiligung einer frontostriatalen Dysfunktion (lateraler präfrontaler Cortex, dorsales anteriores Cingulum, Nucleus caudatus und Putamen) angenommen [24]. In Adoleszenz und Erwachsenenalter scheint jedoch die im Kindesalter prominentere hyperkinetische Komponente, als Äquivalent eines motorischen Inhibitionsdefizits [18], rückläufig zu sein [77]. So können Höppner et al. (2008) zeigen, dass zwischen erwachsenen ADHS-Patienten und gesunden Kontrollen keine Unterschiede in der motorkortikalen Exzitabilität zu bestehen scheinen [77].

In der hier vorgestellten Untersuchung sollen die Zusammenhänge von aufgaben-assoziierten (behavioralen) und motorkortikalen Prozessen in ihrem Einfluss auf die motorische Exzitabilität untersucht werden.

In den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) erhalten ca. 6% der pädiatrischen Patienten im Alter zwischen 5 und 15 Jahren Stimulanzien [37, 182]. Die Vermutung der positiven Beeinflussung der Konzentrationsfähigkeit bei ADHS-Patienten durch Stimulanzien führte in den vergangenen Jahren national [66, 142] wie international zu einem Anstieg der Anwendung dieser Präparate und lässt der Untersuchung der Wirkung im gesunden Nervensystem eine wachsende Bedeutung zukommen. In einer deutschen Studie auf Basis der Versichertenstichprobe beschreiben die Autoren eine Verschiebung der Diagnosestellung in Richtung Adoleszenz und Erwachsenenalter und einen Anstieg des mittleren Alters der MPH-Empfänger [142].

Aus der klinischen Beobachtung und vorangegangenen Studien wissen wir, dass Methylphenidat vor Allem die hyperkinetische Symptomatik reduziert [18, 100]. Aus Ergebnissen der Studie von Schubert et al. (2010) ist die Anzahl der verordneten durchschnittlichen Tagesdosen von Methylphenidat (MPH) bis ins Jahr 2007 so weit angestiegen, dass sich rein rechnerisch eine Dosierung von 60 mg MPH pro Tag und Patient ergibt [142]. Zur Behandlung von ADHS wird aus Gründen der besseren Verträglichkeit und der alltagstauglichen Handhabung mit Einmalgabe

häufig MPH in retardierter Form verwendet. In den meisten Studien zur Untersuchung der Wirkungsweise kamen jedoch Dosierungen von 10 bis max. 40 mg kurzwirksamer Präparate, meist als Einmalgabe, zum Einsatz. Im klinischen Alltag beobachten wir, dass besonders die hyperkinetische Komponente und die motorische Ungeschicklichkeit von ADHS-Patienten mit steigender intellektueller Anforderung zunehmen. In den meisten der bisher veröffentlichten Studien zu MPH jedoch erfolgte die Datenerhebung am entspannten Probanden in Ruhe. Die Wirkung des MPH auf die Wechselwirkung von behavioraler und motorischer Modulation auf die motorkorikale Exzitabilität ist bisher kaum untersucht.

Nach unserem Kenntnisstand wird mit der hier vorgestellte Studie erstmals die Wirkung von retardiertem MPH in einer stabilen Einstellung über mehrere Tage mit TMS unter Anforderungsbedingungen im Erwachsenenalter untersucht. Eine weitere Neuerung stellt der Versuch dar, den MPH-Effekt auf die MEP-Amplitude mit der Serumspiegelkonzentration bzw. der Clearance bei stabiler Einstellung auf ein Retardpräparat zu korrelieren.

1.1. Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

Die TMS stellt seit ihrer Einführung 1985 eine schmerzfreie Möglichkeit zur Untersuchung komplexer elektrophysiologischer Prozesse im Zentralnervensystem dar [7, 8] und ist sowohl in der klinischen Diagnostik und Therapie als auch in der neuropsychiatrischen Forschung etabliert. Die Technik stützt sich auf das Faraday'sche Gesetz der elektromagnetischen Induktion. In einer zirkulären Spule wird mit Stromstößen von bis zu 5000 Ampère und einer Dauer von einigen hundert Mikrosekunden ein Magnetfeld erzeugt, welches den knöchernen Schädel mit einer Eindringtiefe von 1,5 bis 2 cm fast verlustfrei passiert und durch schnelle Wechsel der Magnetfeldstärke in kortikalen Neuronenverbänden Aktionspotentiale auslösen kann [137]. Durch spezielle Anordnung zweier Spulen, z.B. schmetterlingsförmig zueinander (siehe Abb. 1), ist eine sehr fokale Aktivierung kleiner Neuronenverbände realisierbar [7], was die Untersuchung von Projektionsarealen einzelner Muskeln ermöglicht.



Abb. 1: schmetterlingsförmige Magnetspule

Dank der guten Zugänglichkeit für die Darstellung der motorischen Antwort mittels Elektromyographie (EMG), als so genanntes motorisch evoziertes Potential (MEP), liegt eine große Anzahl von TMS-Studien über den primär motorischen Kortex und die korrespondierende Handmuskulatur vor.

Ebenso wie Aufmerksamkeitsdefizit und Impulsivität gehören motorische Hyperaktivität und Ungeschicklichkeit, mit resultierender erhöhter Unfallneigung zur ADHS-typischen Symptomatik, vor Allem im Kindesalter. Tic-Patienten imponieren klinisch durch die Unfähigkeit Bewegungen zu unterdrücken, was als motorisches Inhibitionsdefizit interpretiert werden kann. Als Ursache für diese motorischen Entäußerungen nimmt man Störungen in neuronalen Funktionsabläufen auf der Ebene subkortikaler Regelkreise an. In zahlreichen Untersuchungen unter Verwendung der TMS im paired-pulse-Verfahren (siehe 4.2.2.) werden Sequenzen von Inhibition – Fazilitation – Inhibition usw. als Grundlagen der Bewegungssteuerung dargestellt. Ebenfalls mit dem Verfahren der TMS ist eine Störung eben dieser Sequenzen bei Patienten mit ADHS und Tic-Störung nachgewiesen und ursächlich diskutiert.

1.2. TMS bei ausgewählten neuropsychiatrischen Erkrankungen

1.2.1 Tic / Tourette

Gilbert et al. untersuchen 2007 den Einfluss des Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmers Atomoxetin auf Ruhemotorschwelle (RMT), fazilitierende (ICF) und inhibierende (SICI) Prozesse mit paired-pulse-Paradigmen bei Kindern mit einer Tic-Störung und komorbidem ADHS. Nach einmonatiger Gabe zeigt sich die Inhibition signifikant verbessert, während ICF und RMT weitestgehend unbeeinflusst bleiben [65]. Eine signifikant verkürzte Cortical Silent Period (cSP), als Summe aller inhibitorischen Prozesse, unabhängig von der Tic-Lokalisation können Moll et al. (1999) nachweisen, während sich für motorkortikale Inhibition und Fazilitation keine signifikanten Gruppenunterschiede ergeben. Eine reduzierte Inhibition (SICI) ist für erwachsene Tic-Patienten nachgewiesen, unabhängig von komorbider Störung des Sozialverhaltens oder ADHS [179]. In einer anderen Studie wird eine signifikant reduzierte SICI für erwachsene Patienten mit einer Störung des Sozialverhaltens beschrieben, bei komorbider Tic-Störung ist der Gruppenunterschied zur gesunden Kontrolle deutlicher [67]. Im Gegensatz dazu beschreiben Untersuchungen an kindlichen ADHS-Patienten eine signifikant reduzierte SICI, unabhängig von einer komorbiden Tic-Erkrankung [101-103].

1.2.2 ADHS

Störungen komplexer inhibitorischer und fazilitatorischer Mechanismen unter Einbeziehung des Motorkortex werden als Ursache der motorischen Hyperaktivität angenommen. Sowohl bei kindlichen als auch erwachsenen ADHS-Patienten weisen verschiedene Untersuchungen eine veränderte motorkortikale Exzitabilität nach [15, 17-23, 75, 76, 100-103]. Moll et al. (1999) können bei kindlichen ADHS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden keinen Unterschied für RMT, ICF und cSP, jedoch eine signifikant reduzierte SICI zeigen [102]. In zahlreichen Studien wird eine veränderte motorische Inhibition für dieses Störungsbild bestätigt [15, 17, 19-23, 101-103] und in der Folge die Wirkung verschiedener Pharmaka, wie Stimulanzien auf diese Prozesse untersucht [18, 20, 64, 80, 87, 88,

100, 102]. Wiederum die Arbeitsgruppe um Moll et al. untersuchen in ihrer im Jahr 2000 veröffentlichten Studie je 18 ADHS-Patienten und altersgematchte Kontrollprobanden vor und nach Einmalgabe von 10 mg unretardiertem Methylphenidat. Während sich für RMT und ICF keine signifikanten Gruppen-Unterschiede ergeben, sind bei medikamenten-naiven ADHS-Patienten eine signifikant geringere SICI und deren „Verbesserung“, also Anpassung an die Werte der Kontrollgruppe, nach MPH-Gabe nachweisbar. Die SICI bleibt auch unter MPH unter dem Wert der gesunden Kontrollen [102]. Buchmann et al. (2007) weisen nicht nur eine gestörte motorkortikale Exzitabilität kindlicher ADHS-Patienten und eine Korrelation dieser mit klinische Parametern (Punktwerte der Conners Rating Scale) nach, sondern zeigen auch eine signifikante Verbesserung beider Parameter unter der Medikation mit MPH [18].

2. Fragestellung

Hat die Präsentation einer Aufgabe zur Aufmerksamkeit (Attention, Go, NoGo) einen modulierenden Effekt auf die motorische Antwort, im Sinne einer behavioralen Modulation? Beeinflussen sich diese behaviorale Modulation und der Effekt der TMS-Paradigmen, als Äquivalent der motorischen Modulation, gegenseitig? In welcher Weise interagieren fazilitierende und inhibierende Prozesse auf motorischer und behavioraler Ebene?

Beeinflusst MPH die behaviorale Modulation durch die Aufgaben zur Aufmerksamkeit (Attention, Go, NoGo)? Werden inhibierende (NoGo) und fazilitierende (Go) Aufgaben zur Aufmerksamkeit in ihrer Modulationswirkung unterschiedlich beeinflusst? In welcher Weise wirkt MPH auf die motorische Modulation bei gesunden Erwachsenen? Gibt es einen modulierenden Effekt oder bleiben Inhibition und Fazilitation im gesunden Gehirn - ohne Störung der Bewegungssteuerung – unbeeinflusst? Sind es, wie bei ADHS- und Tic-Patienten nachgewiesen, auch bei Gesunden vor allem die inhibitorischen motorischen Prozesse (Short Interval Cortical Inhibition (SICI), Long Interval Cortical Inhibition (LICI), die von MPH beeinflusst werden oder beeinflusst MPH im gesunden Gehirn eher die motorische Fazilitation (Intracortical Facilitation (ICF))?

Sind die aus Voruntersuchungen bekannten MPH-Effekte von kurzwirksamen Präparaten auf die motorkortikale Exzitabilität unter Verwendung eines Retard-Präparates in stabiler Einstellung replizierbar? Gibt es einen Zusammenhang zwischen Serum-Spiegel und Ausprägung der motorischen Modulation? Ist es möglich durch Bestimmung des Serumspiegels bzw. der Clearance eine Vorhersage zur motorkortikalen Wirksamkeit von MPH zu treffen?

3. Hypothesen

In der Annahme, dass sowohl TMS-Paradigma, als auch CPT-Bedingung und MPH einen modulierenden Effekt auf die MEP-Amplitude haben, werden folgende Hypothesen aufgestellt.

Hypothese 1: Unter Attention-Bedingung allein (ohne konditionierenden Reiz und ohne MPH) kommt es nicht zu einer Veränderung der MEP-Amplitude (siehe Tab. 1).

Hypothese 2: Die Bedingung Go im Go/NoGo-Paradigma allein führt zu einer Steigerung der MEP-Amplitude (Fazilitation) (siehe Tab. 1).

Hypothese 3: Unter NoGo-Bedingung kommt es zu einer Reduktion der MEP-Amplitude (Inhibition) (siehe Tab. 1).

*Tab. 1: Hypothesen zum Modulationseffekt von CPT
→ = unverändert, ↑ = Fazilitation, ↓ = Inhibition*

CPT- Bedingung	Att	Go	NoGo
Modulation	→	↑	↓

Hypothese 4: Der kombinierte Effekt von Attention und inhibitorischem (SICI und LICI) TMS-Paradigma (ISI) bewirkt eine Inhibition (siehe Tab. 2).

Hypothese 5: In Kombination mit Attention ergeben die fazilitierenden TMS-Paradigmen (sICF und IICF) eine Fazilitation (siehe Tab. 2).

Hypothese 6: Go-Bedingung und inhibitorische TMS-Paradigmen (SICI, LICI) bewirken eine Inhibition, in der Annahme, die Wirkung der motorischen Modulation überwiege die der behavioralen (siehe Tab. 2).

Hypothese 7: Go und fazilitierende TMS-Paradigmen (sICF, IICF) führen zu einer deutlichen Steigerung der Amplitude im Sinne einer summativen Fazilitation (siehe Tab. 2).

Hypothese 8: In Kombination von NoGo und SICI bzw. LICI zeigt sich eine deutliche Amplitudenreduktion, im Sinne einer Addition von motorischer und behavioraler Inhibitionswirkung (siehe Tab. 2).

Hypothese 9: Entsprechend der Annahme, der motorische Effekt überwiege die behaviorale Wirkung (siehe Hypothese 6) führen NoGo und

fazilitatorische ISI (sICF, IICF) in Kombination zu einer Fazilitation (siehe Tab. 2).

Tab. 2: Hypothesen zum Modulationseffekt von CPT und TMS

→ = unverändert, ↑ = Fazilitation, ↑↑ = starke Fazilitation, ↓ = Inhibition,

↓↓ = starke Inhibition

CPT- Bedingung	TMS-Paradigmen			
	SICI	sICF	IICF	LICI
Att	↓	↑	↑	↓
Go	↓	↑↑	↑↑	↓
NoGo	↓↓	↑	↑	↓↓

Tab. 3: Hypothesen zum Modulationseffekt von CPT und MPH

→ = unverändert, ↑ = Fazilitation, ↓↓ = starke Inhibition

MPH +CPT	Att	Go	NoGo
Modulation	→	↑	↓↓

Hypothese 10: Durch MPH wird die behaviorale Inhibition (NoGo) in ihrer Wirksamkeit verstärkt. Die Wirkung von Attention und Go bleiben unbeeinflusst (siehe Tab. 3).

Hypothese 11: MPH bewirkt eine verstärkte motorische Inhibition durch SICI und LICI in Kombination mit Attention (siehe Tab. 4).

Hypothese 12: Die motorische Fazilitation (sICF, IICF) in Kombination mit Attention bleibt unbeeinflusst von MPH (siehe Tab. 4).

Hypothese 13: MPH bewirkt unter Go-Bedingung eine verstärkte motorische Inhibition durch SICI und LICI (siehe Tab. 4).

Hypothese 14: sICF und IICF werden in ihrer Wirksamkeit in Kombination mit Go durch MPH nicht verstärkt (siehe Tab. 4).

Hypothese 15: In Kombination von NoGo und MPH kommt es für SICI und LICI zu einer starken Inhibition (siehe Tab. 4).

Hypothese 16: In Kombination von NoGo und MPH kommt es für sICF und IICF weder zu einer Fazilitation noch zu einer Inhibition (siehe Tab. 4).

Tab. 4: Hypothesen zum Modulationseffekt von CPT, TMS und MPH
 → = unverändert, ↑ = Fazilitation, ↑↑ = starke Fazilitation, ↓ = Inhibition,
 ↓↓ = starke Inhibition

MPH +	TMS-Paradigmen			
CPT- Bedingung	SICI	sICF	IICF	LICI
Att	↓↓	↑	↑	↓↓
Go	↓	↑	↑	↓
NoGo	↓↓	→	→	↓↓

Hypothese 17: MPH wirkt dosisproportional, wobei eine Steigerung bis 1,0 mg / kg Körpergewicht bzw. 60 mg eine Verstärkung der MPH-Effekte im Vergleich zur halben Maximaldosis ergibt.

Hypothese 18: Die Änderung der MEP-Amplitude korreliert mit dem MPH-Serumspiegel zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten.

4. Methoden

4.1. Probanden

4.1.1. Rekrutierung

42 Probanden werden aus Mitarbeitern des Zentrums für Nervenheilkunde und Studenten der Universität Rostock rekrutiert. Diese sind ausführlich über die Durchführung, Risiken und eventuelle Nebenwirkungen der verwendeten Untersuchungsverfahren und der Medikation aufgeklärt. Nach einer Bedenkzeit von mehreren Tagen erfolgt die Einverständniserklärung entsprechend der Vorgaben der Deklaration von Helsinki. Das positive Votum der Ethikkommission sowie die Freigabe durch die Bundesarzneimittelkommission liegen vor (EUDRA-CT No. 2006-005366-39). Alle Teilnehmer erhalten, unabhängig von Dauer und Vollständigkeit ihrer Mitarbeit, eine Aufwandsentschädigung in Form von Buch- oder Kino-Gutscheinen in Höhe von 100 Euro.

Für den gesamten Zeitraum der Studie besteht Versicherungsschutz sowohl für eventuelle unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Untersuchungsfolgen als auch im Sinne einer Wegeunfallversicherung.

4.1.2. verwendete Testverfahren

Zum Ausschluss aktueller psychischer Erkrankung der Probanden kommt das *strukturierte klinische Interview für DSM-IV (SKID I+II)* [52, 53] zum Einsatz. Es beinhaltet einen allgemein-orientierenden Fragenanteil, welcher bei Hinweisen auf Vorliegen einer bestimmten Erkrankung durch einen symptom-spezifischen Anteil ergänzt werden kann.

Gerade ADHS-Patienten sollen nicht in die untersuchte Kohorte eingeschlossen werden. Daher kommt zur zusätzlichen Überprüfung des aktuellen Vorliegens entsprechender Symptome die *Conners Adult ADHD Rating Scales (CAARS)* [34] zum Einsatz.

Um auch ADHS-spezifische Symptome in der Biographie der Probanden auszuschließen verwenden wir die *Wender Utah Rating Scale (WURS)* [168]. Beide Verfahren beruhen auf der Selbstbeurteilung der Probanden. Zum Ausschluss einer Intelligenzminderung und damit verbundener

zerebraler motorischer und behavioraler Defizite, wird mit dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene in der revidierten Kurzform (HAWIE-R) [154, 170] ein allgemein anerkanntes Verfahren zur Bestimmung des Intelligenzquotienten bei Erwachsenen verwendet. Alle Verfahren werden durch einen erfahrenen Diplom-Psychologen am Zentrum für Nervenheilkunde der Universität Rostock durchgeführt.

4.1.3. Ein- bzw. Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien sind Schädelhirntraumata, Rückenmarksverletzungen jeglicher Art, epileptische Anfälle oder neurochirurgische Eingriffe aktuell oder in der Anamnese. Eine ausführliche körperliche Untersuchung wird zum Ausschluss einer neurologischen oder somatischen Erkrankung durchgeführt. Weitere Ausschlusskriterien sind Schwangerschaft oder das Tragen eines Herzschrittmachers. Probanden mit neuropsychiatrischen Erkrankungen werden ebenfalls ausgeschlossen.

SKID I+II: Auffälligkeiten im Bereich der F-Diagnosen (psychische Störungen nach DSM-IV) führen zu einem Ausschluss der Versuchsperson.

CAARS: Ein ADHD-Index < Prozentrang (PR) 84 ist Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie.

WURS: Ein Gesamtscore < 30 ist Einschlusskriterium für die Studie.

HAWIE-R: IQ \geq 85 ist Einschlusskriterium für die Studie.

4.2. Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

4.2.1. Grundlagen

Die Applikation der Magnetreize erfolgt in der vorgestellten Untersuchung mittels wassergekühlter Schmetterlings-Magnet-Spule (siehe Abb. 1) mit einem Durchmesser von 94 mm, angeschlossen an einen MagPro-Stimulator der Firma Dantec.

4.2.2. Inhibierende und fazitätierende „paired pulse“ Paradigmen

Als wichtiger Marker der kortikalen Exzitabilität gilt die motorische Ruheschwelle („resting motor threshold“, RMT), die vom Grad der synaptischen Aktivität und Übertragung abhängig ist [98, 137]. Einen weiteren wichtigen

Marker, in unserer Untersuchung der Basiswert für die Auswertung, stellt die 1mV-Schwelle dar. Sie ist definiert als die Reizintensität bei der auf 8 von 10 Stimulationen ein MEP mit einer Amplitude zwischen 0,5 und 1,5 mV folgt.

Die Kombination von Einzel- und Doppelreizen („paired pulse“) (siehe Abb. 2) ermöglicht über die Modulation der MEP-Amplitude Aussagen über die Erregbarkeit (Exzitabilität) kortiko-kortikaler und kortiko-subkortikaler Regelkreise. Die Darstellung der motorischen Antwortpotentiale in den korrespondierenden Muskeln in Abhängigkeit von Reizintensität, Konditionierung und Interstimulusintervall (ISI) zwischen Testreiz (TR) und konditionierendem Reiz (kR) lässt unter bestimmten Bedingungen Rückschlüsse über fazilitierende und inhibierende Vorgänge im untersuchten Motorkortex zu [128].

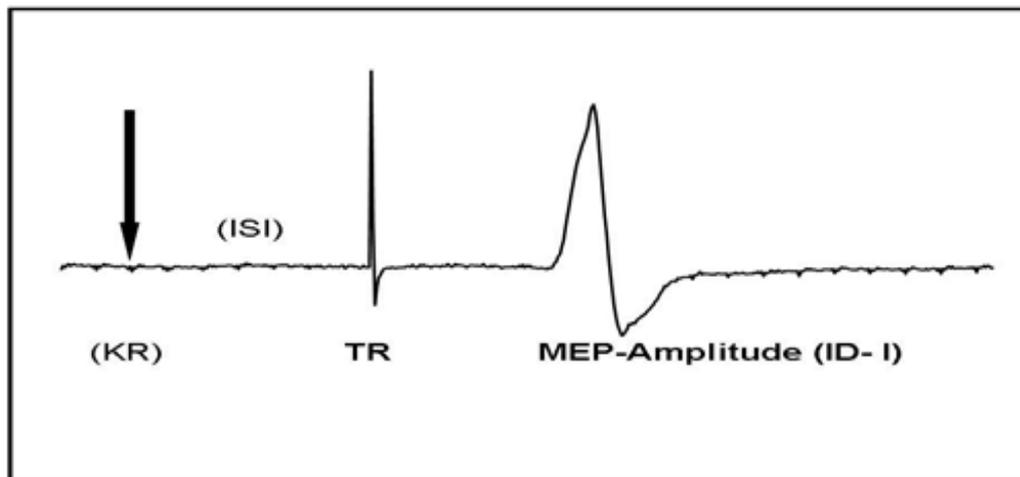


Abb. 2: Modulation der MEP-Amplitude durch TMS [16]

Da diese Vorgänge und Untersuchungsverfahren wesentliche Bestandteile der hier vorgestellten Arbeit sind, soll im Folgenden genauer auf sie eingegangen werden.

Kujirai et al. (1993) gehen in ihrem Versuchsablauf zunächst von einem ISI von 30 ms aus und steigern die Intensität des kR ab 60 % RMT schrittweise. Die maximal inhibierende Wirkung wird zwischen 80 % und 90 % beschrieben. Bei einer Intensität >100 % RMT stellt sich eine Fazilitation ein. Für das in der Folge festgelegte Paradigma mit kR 90 % werden mit einem ISI von 1 – 6 ms die MEP reduziert (inhibiert) und mit

ISI 10 – 15 ms vergrößert (fazilitiert) dargestellt [90]. Diese Amplitudenveränderungen bezeichnen die Autoren als „Short Interval Cortical Inhibition“ (ISI 1 – 6 ms; SICI) und „Intracortical Facilitation“ (ISI 10 – 15 ms; ICF) (siehe Abb. 3 und 4).

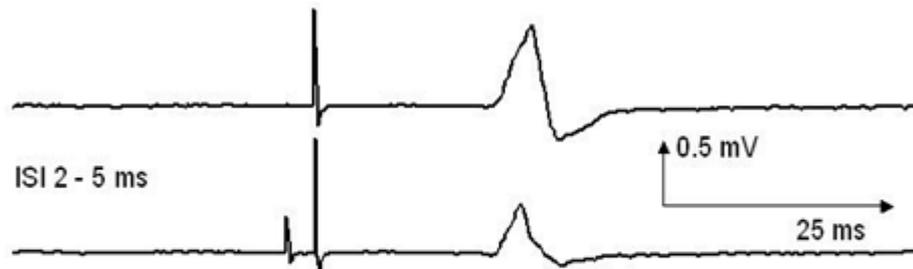


Abb. 3: Short Interval Cortical Inhibition (SICI) [16]

Zahlreiche Studien weisen deutlich darauf hin, dass die SICI aus mehreren Anteilen besteht, welche im Wesentlichen mit kortikalen Strukturen assoziiert sind [30, 40, 90, 105]. Strafella und Paus (2001) bestätigen diese Annahme indem sie mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) eine positive Korrelation zwischen SICI und motor-kortikalem Blutfluss [152] nachweisen. In der angenommenen Zweiphasigkeit der SICI [54, 132] ist der sehr frühe Anteil ($< 1\text{ms}$) mit der axonalen Refraktion [27, 54] assoziiert und nicht der motorkortikalen Inhibition zugeordnet. Als zugrunde liegende Struktur für die SICI werden zahlreiche unterschiedliche inhibitorische Regelkreise vermutet. Ihre schwankende Ausprägung unter verschiedenen ISI wird auf das Konstrukt einer Balance zwischen Inhibition und Fazilitation zurückgeführt [25, 54, 81, 132, 140]. Auch die ICF wird eher kortikalen als subkortikalen Strukturen zugeordnet, wobei vermutet wird, dass andere Neuronenverbände verantwortlich sind als für die SICI [4, 30, 105, 152, 180]. Die Beteiligung der Neurotransmitter GABA und Glutamat an der Entstehung der ICF wird teilweise kontrovers diskutiert: [80, 83, 177, 178, 181].

Bei überschwelliger Intensität für kR ($> 110\%$ RMT) und TR können Valls-Sole et al. (1992) für ISI zwischen 25 und 50 ms eine Fazilitation darstellen, welche äquivalent als ICF bezeichnet wird. Im hier vorgestellten Design werden also zwei Paradigmen mit fazilitierender Wirkung angewendet: ISI 13 ms nach Kujirai soll im Weiteren daher short ICF oder sICF heißen und ISI 50 ms nach Valls-Sole wird long ICF oder lICF genannt.

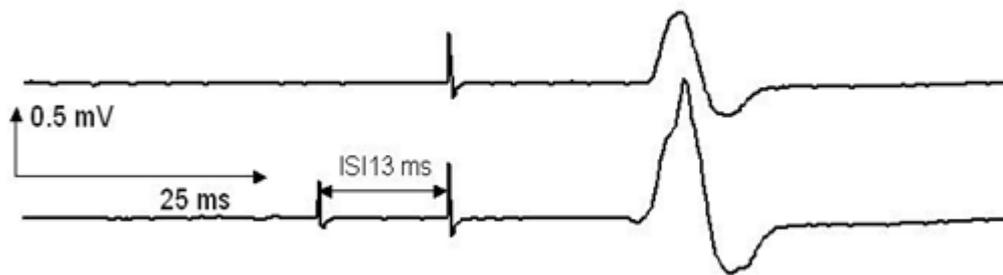


Abb. 4: Intracortical Facilitation (ICF) mit kurzem ISI [16]

Die nachgewiesene Inhibition des MEP bei einem ISI zwischen 50 und 150 ms, wird als „Long Interval Cortical Inhibition“ (LICI) bezeichnet [157].

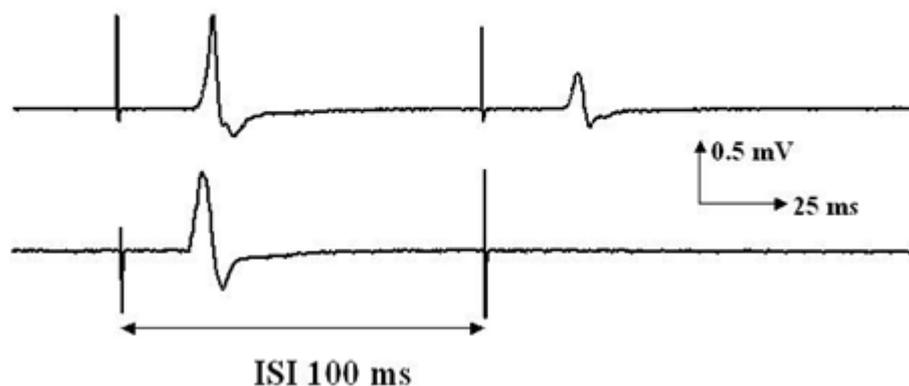


Abb. 5: Long Interval Cortical Inhibition (LICI) [16]

Dieses Phänomen scheint bei Verwendung von ISI > 50 ms ebenfalls kortikal bedingt [29, 56, 105] und wird ursächlich mit der sogenannten

Cortical Silent Period (cSP) verküpft [169]. Die cSP ist die durch spinale und kortikale Effekte begründete transiente Unterdrückung der Aktivität im kontralateralen (zum TMS-Reiz) MEP [56] und wird als summatives Ausmaß sämtlicher inhibitorischer Prozesse gewertet [101]. Veränderungen vor Allem von SICI und LICI können für neuropsychiatrische Erkrankungen, wie z.B. Morbus Parkinson, Dystonie und ADHS mit und ohne komorbides Tic-Tourette-Syndrom [18, 31, 101, 121, 126, 127, 131, 179] nachgewiesen werden.

Unsere Probanden werden zunächst gebeten im Untersuchungssessel mit Armlehnen eine bequeme Sitzposition einzunehmen. Unter Erläuterung des Vorgehens erfolgt die Platzierung der Oberflächenelektroden über dem Zielmuskel Musculus interosseus dorsalis I (ID-I) und als Referenz über der Endphalanx des Mittelfingers der dominanten Hand. Hierzu wird zunächst, zur Reduktion des Hautleitwiderstandes, die obere Hautschicht aufgeraut, anschließend werden die Elektroden mit einem Kontaktgel versehen und mit Rollenpflaster in der entsprechenden Position fixiert. Zur MEP-Ableitung verwenden wir so genannte aktive Silberchlorid-Ring-Oberflächenelektroden der Firma Easycap (siehe Abb. 6) angeschlossen an einen BrainAmp-Verstärker der Firma BrainProducts.



Abb. 6: aktive ringförmige Silberchlorid-Oberflächenelektrode

Anschließend wird bei jedem Probanden der Punkt der optimalen Exzitabilität (POE) ermittelt und mit einem Filzstift auf einer Badekappe markiert. Der POE bezeichnet die Position der Spule über dem Motorkortex, in der mit minimaler Reizintensität ein maximales MEP stabil ausgelöst wird. Im nächsten Schritt folgt die Bestimmung der 1mV-Schwelle, indem die Reizintensität langsam und schrittweise so weit gesteigert wird bis in 8 von 10 aufeinanderfolgenden Stimulationen ein MEP mit einer Amplitude zwischen 0,5 und 1,5 mV abgeleitet wird. Anschließend erfolgt die Bestimmung der motorischen Ruheschwelle (RMT) als die Reizintensität, bei der in 6 von 10 Applikationen eine MEP-Amplitude von 50 μ V über ID-I ableitbar ist [134]. Die muskuläre Aktivität wird über einen hochauflösenden Bildschirm überwacht. Die Visualisierung und Speicherung der MEP-Amplituden (peak to peak) erfolgt mit der Software Vision-Recorder der Firma BrainProducts.

In Anlehnung an die Paradigmen von Kujirai et al. (1993) und Valls-Sole et al. (1992) wird im vorgestellten Design in der Reizstärke von 90% RMT [90] bzw. der 1mV-Schwelle [157] vor dem TR (Intensität der 1mV-Schwelle) ein konditionierender Reiz (kR) mit den Interstimulusintervallen (ISI) 3, 13, 50, 100 ms appliziert.

4.2.3. TMS und Anforderungsbedingungen

In etlichen PET- und fMRI-Studien können Zusammenhänge zwischen Aufmerksamkeits- und motorischen Prozessen dargestellt werden [85, 86, 138]. Das Gros der zitierten TMS-Studien untersucht jedoch motorische Prozesse unter Ruhebedingungen, also am entspannten Probanden. Thomson et al. (2008) untersuchen den Einfluss von Aufmerksamkeitsbedingungen auf die Ausprägung der SICI. Während in single- und paired-pulse-Paradigmen Magnetreize über der Großhirnrinde gesetzt werden, erfolgt die Applizierung eines elektrischer Impuls (TR) am Zeigefinger. Aufgabe ist es, den Finger zu strecken, an dem der Reiz appliziert wird. Während die Stärke des elektrischen Impulses keinerlei Auswirkungen auf die MEP-Ausprägung zu haben scheint, wird bei einer Aufmerksamkeitsfokussierung auf die Hand, deren Zeigefinger zu strecken ist (Antworthand), die SICI stärker supprimiert als bei

Fokussierung auf die Nicht-Antworthand [153]. In einer ähnlich aufgebauten Untersuchung weisen Conte et al. (2008) keinerlei signifikante Interaktion zwischen Aufmerksamkeit und motorkortikaler Inhibition nach [35]. Leocani et al. (2000) untersuchen in einer Kombination aus TMS mit Reaktionstests sowie einem Go/NoGo-Paradigma die Zusammenhänge zwischen Aufmerksamkeit und Motorik und stellen basierend auf ihren Ergebnissen die Vermutung auf, dass die Inhibition motorischer Abläufe ein aktiver Prozess sei [93].

Continous Performance Test (CPT)

Im Rahmen der Forschung finden eine ganze Reihe von neuropsychologischen Verfahren zur Darstellung und Untersuchung von Aufmerksamkeit Anwendung. CPT, Go/NoGo Test, Stopp-Test, Stroop Task, Flanker Task, negatives Priming, Tower Tasks und „covert orienting task“ [109-113, 143] bieten neben der Erfassung von Reaktionszeiten und Fehlerzahl die Möglichkeit zur Darstellung der Fähigkeit zur Unterdrückung von Antworten und zur Erkennung aufgabenabhängiger Reize. Je nach Modell werden diese Größen u. a. als Korrelat zentraler Inhibitionsdefizite, der selektiven oder Daueraufmerksamkeit, der Informationsverarbeitung, der Missachtung irreführender Reize und der räumlichen Orientierung interpretiert. Da in der vorliegenden Arbeit der Continous Performance Test (CPT) verwendet wird, soll auf dieses Verfahren im Besonderen eingegangen werden.

Der CPT ist ein computergestütztes Verfahren zur Überprüfung von Aufmerksamkeit und Inhibitionsfähigkeit, das in mehreren Formen vorliegt. Im ursprünglichen CPT wird den Probanden eine Reihe von Buchstaben nacheinander präsentiert. Die Aufgabe besteht darin, immer dann einen Taster zu bedienen, wenn ein X erscheint (Typ-X-CPT). In der weiterentwickelten Version Typ-AX-CPT besteht die Aufgabe darin, immer dann zu reagieren, wenn nach der Präsentation eines A ein X erscheint. Rosvold et al. (1956) können mit dem Typ-X-CPT bereits 89,5% Probanden mit Hirnschädigungen korrekt klassifizieren. Dieser Anteil steigt mit der wachsenden Anforderung des Typ-AX-CPT noch weiter an [10, 125]. Weitere Modifikationen entstehen durch die Veränderung der

dargebotenen Reize: Buchstaben, Zahlen, Bilder, Farben oder akustische Reize finden Verwendung [41]. Auch die Dauer der Reiz-Präsentation und des Interstimulusintervalls wird modifiziert [125]. Im Go/NoGo-Paradigma (A-X-Typ) folgt auf den Ankündigungsreiz nicht der Zielreiz, sondern ein Unterdrückungsreiz mit der Aufgabe den Taster nicht zu betätigen. Als Maß für die Aufmerksamkeit werten Rosvold et al. (1956) die Anzahl der richtigen Antworten [10]. Die Anzahl der falschen Antworten (Reaktionen auf andere Stimuli als den Zielreiz, „errors of commission“) und zu schnelle Reaktionen („fast reaction-time response“) werden als Maß für die Impulsivität gewertet. Auslassungsfehler („errors of omission“) und verzögerte Antworten („slow reaction-time response“) gelten als Ausdruck von Unaufmerksamkeit [69, 70]. Die Antwortunterdrückung gilt als Maß der zentralen Inhibitionsfähigkeit [45, 46, 95, 97, 109, 124].

Im vorliegenden Design mit visuellem CPT als Go-NoGo-Paradigma zur Untersuchung der behavioralen Inhibitionsfähigkeit werden den bequem sitzenden Probanden auf einer ca. 1,5 m entfernten Lichtleiste 200 Einzellichtreize in roter, gelber und grüner Farbe mit je einer Dauer von 100 ms präsentiert. Der Durchmesser der verwendeten Lampen beträgt 4 cm. Die Pause zwischen den Einzelreizen wird mit 1650 ms gewählt.

Die Probanden haben den Auftrag, einen Taster mit dem Daumen der dominanten Hand zu betätigen, wenn auf den gelben Hinweis- („Attention“-) ein roter Durchführungs- („Go“-) Reiz folgt. Wenn auf den gelben ein grüner Inhibitions- („NoGo“-) Reiz folgt, soll der Taster nicht betätigt werden (Typ-AX-CPT).

Die Aufgabe des Probanden besteht darin so schnell und fehlerfrei wie möglich zu reagieren. Nach der mündlichen Instruktion vor Beginn des CPT folgt ein Trainingsdurchgang ohne transkranielle Magnetstimulation. Ziel ist es, die Probanden mit dem Ablauf, der Umgebung und den Untersuchern vertraut zu machen. Sowohl nach dem Training als auch nach den Versuchsdurchgängen erfolgt eine direkte mündliche Rückmeldung über die Fehlerzahl.

Es werden richtige Reaktionen - Tastendruck wenn rotes Licht nach gelbem Licht und falsche Reaktionen - Tastendruck nach:

- "random"-Reiz (grünes Licht),

- "Attention"-Reiz (gelbes Licht),
- nicht-relevantem Reiz nach "Attention",
- relevantem Reiz (rotes Licht) ohne dass "Attention" vorausging,
- überlanger Reaktionszeit (> 1600ms)

sowie alle Reaktionszeiten für jede Teilsérie einzeln registriert und die Anzahl der falschen Antworten, Reaktionszeiten und Fehler gezählt. In der statistischen Betrachtung finden nur die Zeitspannen vor richtiger Antwort Berücksichtigung, da für die statistische Auswertung der Reaktionszeiten mit folgender falscher Antwort eine zu geringe Fehlerzahl zur Verfügung steht.

Kombination von CPT und TMS

Die Testreize (TR) des TMS-Paradigmas werden automatisch 200 ms nach einem Lichtreiz im CPT und in der Intensität der 1mV-Schwelle (überschwelliger Reiz) ausgelöst. Für die vollständige Abfolge der 200 CPT-Einzellichtreize erfolgt die TMS-Applikation des TR ohne konditionierenden Reiz sowie mit den ISI 3, 13, 50 und 100 (siehe hierzu Abb. 7).

Um eine kumulative Fazilitation zu vermeiden erfolgt die Applikation der einzelnen TR mit einer Pause von mindestens 3 Sekunden, welche sich aus dem ISI 1640 ms zwischen den Einzellichtreizen und der Tatsache ergibt, dass ein Magnetreiz nach maximal jedem zweiten Lichtreiz appliziert wird.

Je 16-mal wird mit einem automatisch getriggerten Abstand von 200ms nach einem gelben, roten und grünen Lichtreiz ein TMS-Testreiz (TR) appliziert, so dass 48 der 200 Einzelreize mit einem TR assoziiert sind, wie in Abb. 7 dargestellt.

Für die Untersuchung möglichst rein kortikaler Prozesse sind die ISI für SICI mit 3 (> 1) ms [27, 54] und LICI mit 50 ms definiert [29, 56, 82, 105]. (siehe Kapitel 4.2.2.)

Zunächst erfolgt in diesem Design die Messung für alle drei CPT-Bedingungen (Attention, Go, NoGo) mit einem TR in der Reizstärke, die zur stabilen Auslösung der 1mV-Amplitude nötig ist. Anschließend wird die Messung für alle 5 TMS-Protokolle (TR ohne konditionierenden Reiz, ISI

3, 13, 50, 100 ms) wiederholt. Somit ergeben sich insgesamt für jede CPT-Bedingung fünf MEP-Amplituden und eine Amplitude für die 1mV-Intensität ohne Aufgabe (ohne Lichtreiz). Die Reihenfolge der Messungen wird pseudorandomisiert festgelegt, um mögliche Effekte durch Wiederholung, Kumulation oder Habituation zu unterbinden. Alle Messdurchgänge werden in einer Sitzung von etwa einer Stunde absolviert, wobei dem Probanden nach jedem Durchgang eine Pause angeboten wird.

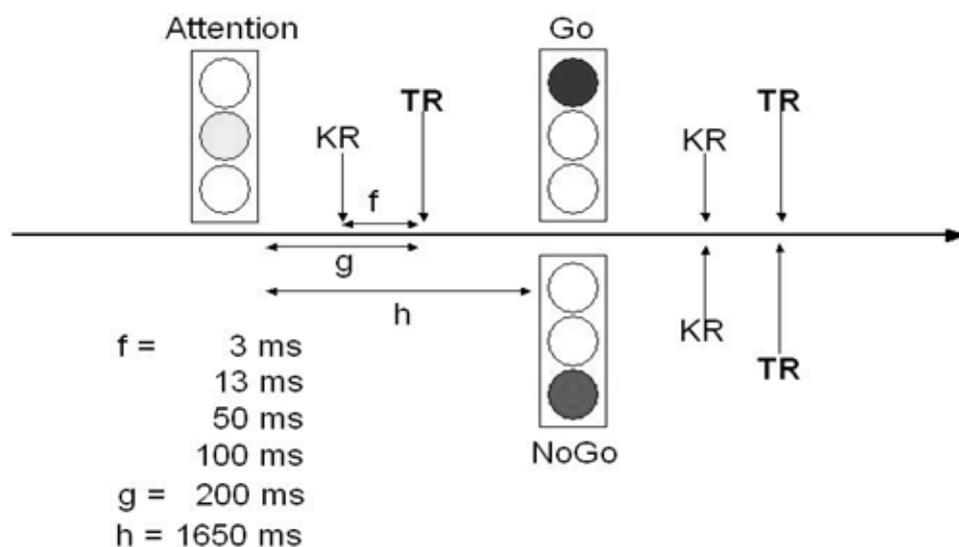


Abb. 7: zeitlicher Ablauf der Kombination von CPT und TMS
 Attention = gelb, Go = rot, NoGo = grün

4.3. Methylphenidat

4.3.1. Pharmakokinetik des Methylphenidat

In der Behandlung des Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom, kurz ADHS, ist keine Substanz den seit 50 Jahren etablierten Stimulanzien in Effektstärke und Nebenwirkungsspektrum ebenbürtig [73]. Derzeitig sind in dieser Wirkstoffgruppe Methylphenidat, Fenetyllin, Pemolin und Modafenil verschiedene Amphetamin-Konformationen international erhältlich. Die Substanzen wirken durch ihre lipophile Struktur vor allem im Zentralnervensystem stimulierend und gehören in die Gruppe der indirekt wirkenden Sympathomimetika [55, 167].

Im Jahre 1944 erstmals durch Dr. L. Panizzon synthetisiert wird Methylphenidat (MPH) nach den Vorgaben nationaler und internationaler Fachgesellschaften im Kindes- und Erwachsenenalter als wirksam bewertet und als Mittel der ersten Wahl in der Behandlung des ADHS empfohlen [42]. Zum Wirkungsmechanismus von MPH ist bekannt, dass es, ähnlich dem Amphetamin, die Dopamin-Konzentration im synaptischen Spalt durch Hemmung des Dopamintransporters in der präsynaptischen Membran erhöht [141, 144, 167].

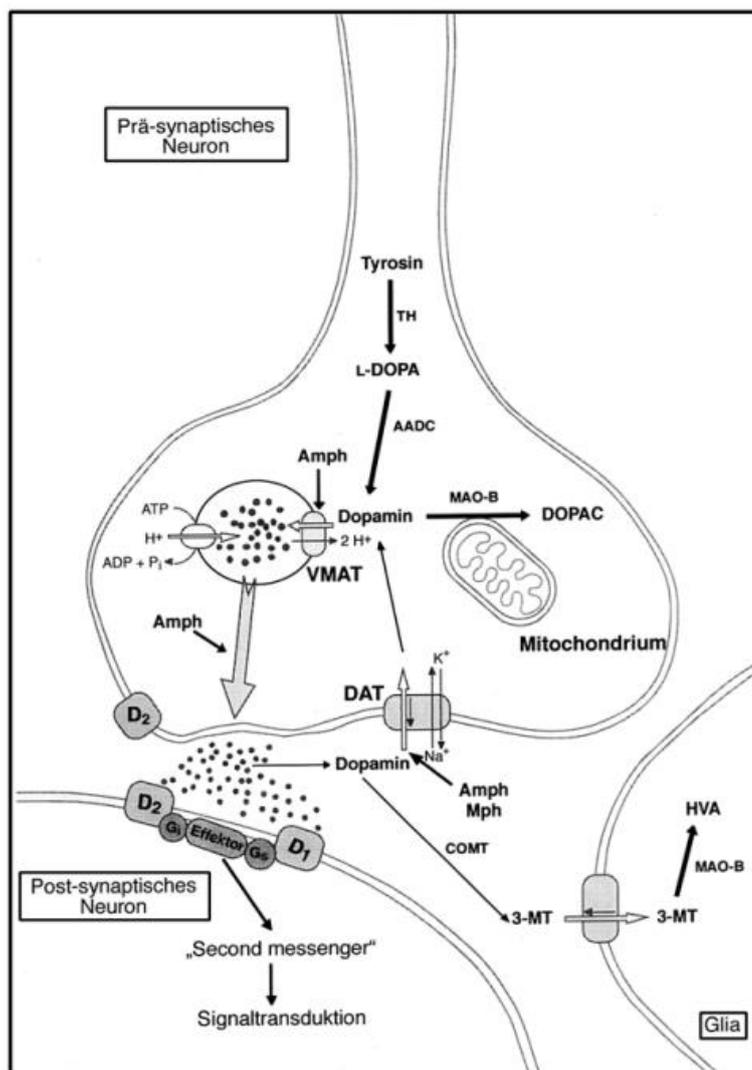


Abb. 8: Psychostimulanzien an dopaminergem Synapse [62]

Die Serumkonzentration von MPH stellt in der vorgestellten Untersuchung eine entscheidende Zielvariable dar, insofern als dass eine mögliche Korrelation mit der Veränderung der MEP-Amplitude geprüft wird. Daher soll im Folgenden auf die Pharmakokinetik des MPH näher eingegangen

werden. Gerlach et al. (2006) geben die MPH-Clearance in Abhängigkeit vom Enantiomer (+/-) mit $6,67 \pm 2,00$ ml / kg / min (+) und $12,2 \pm 4,67$ ml / kg / min (-) an. Wobei das (+)-Enantiomer einer dosisabhängigen Kinetik unterliegen soll [62]. Diese Aussagen und Werte finden sich ebenso in der elften Auflage des pharmakologischen Standardwerkes von Goodman und Gilman's „the pharmacological basis of therapeutics“: Die Maximalkonzentration (C_{max}) nach oraler Einnahme von 40mg unretardiertem Methylphenidat sei zwischen (MW \pm SD) $3,0 \pm 0,9$ ng / ml für den (-)-Enantiomer und $18 \pm 4,3$ ng / ml für den (+)-Enantiomer nach einer Zeit von (-) $2,1 \pm 0,6$ und (+) $2,4 \pm 0,8$ Stunden zu messen. Für retardierte Präparate wird C_{max} weniger hoch und zu einem späteren Zeitpunkt erwartet [14]. Den therapeutischen Bereich für die Serumkonzentration geben Goodman und Gilman in der zehnten Auflage mit 2,0 bis 10,0 ng / ml an [72].

4.3.2. Bestimmung von Serumspiegel und Clearance

Für die medikamentöse Einstellung auf Methylphenidat (MPH) wird in der hier vorgestellten Studie Medikinet retard® verwendet, ein Präparat, das nach Angaben des Herstellers Medice® zu je 50 % aus sofort und 50 % aus verzögert freigesetztem MPH besteht. Die Retardierung werde durch eine magensaftresistente Umhüllung der Trägersubstanz erreicht [47]. Weiterhin soll es bezüglich Medikinet retard® keine relevanten pharmakokinetischen Unterschiede zwischen kindlichen ADHS-Patienten und gesunden Erwachsenen geben. Die Firma beschreibt in der Fachinformation zum Präparat (Stand Dezember 2009) ein zweigipfeliges Plasmaprofil mit einem kurzen Anstieg nach ca. 2 Stunden und einer Plateauphase 3 - 4 Stunden nach Einnahme, in der die Plasmakonzentration nicht unter 75 % von C_{max} sinken soll. C_{max} werde für 20 mg des Präparates nach 2,75 Stunden (t_{max}) erreicht, liege bei 6,4 ng / ml und sei dosisproportional. Die durchschnittliche systemische Clearance betrage nach einmaliger intravenöser Gabe 0,57 l / h / kg [47], was 9,42 ml / kg / min entspräche.

Nach einer Initialdosis von 10 mg erfolgt in unserem Design die Dosissteigerung in wöchentlichen Schritten von 10 mg bis zu der Zieldosis

von 1,0 mg / kg KG oder der empfohlenen Maximaldosis von 60 mg [6, 136]. Die Versuchspersonen erhalten retardiertes Methylphenidat (Medikinet retard®) in einer Maximaldosis bis 60 mg pro Tag (in Abhängigkeit vom Körpergewicht) zum Zeitpunkt der Endmessung und 30 mg pro Tag zum Zeitpunkt der Zwischenmessung (siehe Abb. 9).

Nach Abschluss der Untersuchung wird den Probanden eine schrittweise Reduktion der MPH-Dosis über mehrere Tage empfohlen. Aus diesem Vorgehen ergibt sich eine Gesamteinnahmedauer von ca. 6 Wochen.

Die Ausgabe der Medikation erfolgt in zwei Etappen, um die maximal erlaubte Gesamtmenge an Betäubungsmitteln im Haushalt der Probanden nicht zu überschreiten. Zeitnah zur quitierten Ausgabe erfolgt die Information an die Bundesopiumstelle des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte mit Übermittlung der personenbezogenen Daten und einer Ausweiskopie der Probanden.

Zu allen Messzeitpunkten werden unerwünschte Arzneimittelwirkungen mit einem eigenen Fragebogen, der einen strukturierten und einen offenen Anteil enthält, abgefragt. Über das Rufbereitschaftssystem der Klinik für Psychiatrie, Neurologie, Psychosomatik und Psychotherapie im Kindes- und Jugendalter der Universität Rostock besteht rund um die Uhr die Möglichkeit der ärztlichen Konsultation und Intervention. Das Vorgehen zu Dosissteigerung und -reduktion sowie im Falle des Auftretens unerwünschter Arzneimittelwirkungen wird den Versuchspersonen mehrfach sorgfältig erläutert und in schriftlicher Form (inklusive Notfalltelefonnummern) ausgehändigt.

Die Messungen erfolgt nach stabiler Einstellung über vier Tage auf die jeweilige Zieldosis. Um intraindividuelle Schwankungen zu vermeiden und vergleichbare Konditionen für alle Probanden zu erreichen werden die Probanden gebeten, das Medikament zu einem festen Zeitpunkt nach dem Frühstück unzerkaut mit etwas Flüssigkeit einzunehmen. Dieses Vorgehen orientiert sich an den Empfehlungen aus der Fachinformation zum verwendeten Präparat [5, 47, 136].

An den Untersuchungstagen nehmen wir den Probanden ca. drei Stunden nach Einnahme der Medikation und unmittelbar vor der TMS-Untersuchung Blut ab und versenden es in pseudoanonymisierter Form in

speziell dafür vorgesehenen Behältern an das Institut für klinische Toxikologie des Berliner Betriebes für Gesundheitliche Aufgaben. Als Verfahren zur Bestimmung des Methylphenidat- Serumspiegels kommt die Flüssigkeitschromatographie mit massenspektrometrischer Auswertung mittels Quadropoldetektor im Hochvakuum, kurz LC-MS, zum Einsatz. Die MPH-Clearance wird anschließend nach der Formel: Clearance = Dosisrate x Verteilungsvolumen, also unter Einbeziehung von Geschlecht, Größe und Körpergewicht („lean body weight“) der Versuchsperson, berechnet.

4.4. Untersuchungsdesign

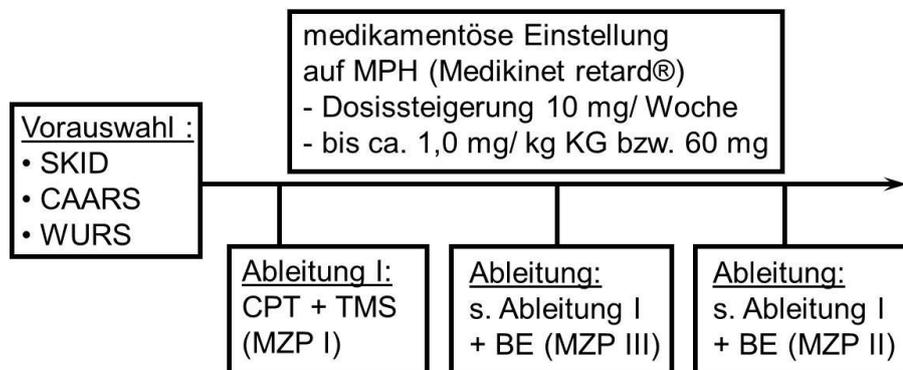


Abb. 9: allgemeiner Untersuchungsablauf

Nach Durchlaufen der Vorauswahl und entsprechendem Einschluss der Probanden erfolgt die erste Messung (Messzeitpunkt (MZP) I) mit Ableitung einer Kombination von CPT und TMS (siehe 4.2.3.) im elektrophysiologischen Labor der Klinik für Psychiatrie, Neurologie, Psychosomatik und Psychotherapie im Kindes- und Jugendalter der Universitätsmedizin Rostock. Diese Untersuchung mit einer Gesamtdauer von ca. einer Stunde wird nach stabiler Einstellung auf Medikinet retard® (mindestens vier Tage in Folge) im selben Design (MZP II) wiederholt. Bei einem Teil der Probanden erfolgt zusätzlich eine Ableitung nach stabiler Einstellung auf 0,5 mg / kg Körpergewicht (KG) oder 50 % der Maximaldosis (MZP III) (siehe Abb. 9). Zu den Messzeitpunkten II und III wird den Probanden Blut abgenommen (siehe Kapitel 4.4.2.).

4.5. Statistische Verfahren

Bei einer angenommenen Effektstärke von 0,45 für den Einfluss des MPH, basierend auf Ergebnissen von Voruntersuchungen bei Kindern aus unserem Haus, wird für eine statistische Power von 0,8 (80%) eine Probandenzahl von 30 als ausreichend angenommen. Für die statistische Aufbereitung kommen die Programme SPSS (in der Version 14.0) und Excel (2003) zur Anwendung.

MANOVA

Um eine mehrdimensionale Betrachtung der Hauptfaktoren MPH (MZP), CPT-Bedingung und ISI auf die Änderung der MEP-Amplitude als abhängige Variable zu ermöglichen, kommt eine Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung (MANOVA) zur Anwendung: dreidimensionale Betrachtung der Hauptfaktoren MZP (Ausprägung: vor und nach MPH) x Bed (Ausprägung: Att, Go NoGo) x ISI (Ausprägung: 1mV, Testreiz ohne konditionierenden Reiz, ISI 3ms, 13ms, 50ms, 100ms). In der Post-hoc-Analyse wurden weitere verschiedene ANOVA berechnet.

Für einen Teil der Probanden (n = 18) werden für den Hauptfaktor MZP die Ausprägungen: ohne MPH, halbe Dosis oder Maximaldosis berechnet.

Als between-subject-Faktoren werden Altersgruppen (> und < 30 Jahre) und Geschlecht (männlich, weiblich) und als within-subject-Faktor Dosisgruppen (ohne, halbe, und volle Dosis MPH) in die MANOVA einbezogen. Für den Fall der Verletzung der Sphärizität erfolgt grundsätzlich eine Greenhouse-Geisser-Korrektur.

Pearson- Korrelation

Zur Untersuchung der Beziehungen zwischen MPH-Serumspiegel, MPH-Clearance und Veränderung der MEP-Amplitude durch SICI, LICI, ICF für jede CPT-Bedingung sowie Reaktionszeiten und Fehlern werden Korrelationen nach Pearson gerechnet (Bonferroni-alpha-Korrektur).

Für alle Berechnungen wird eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ angenommen.

5. Ergebnisse

5.1. Probanden

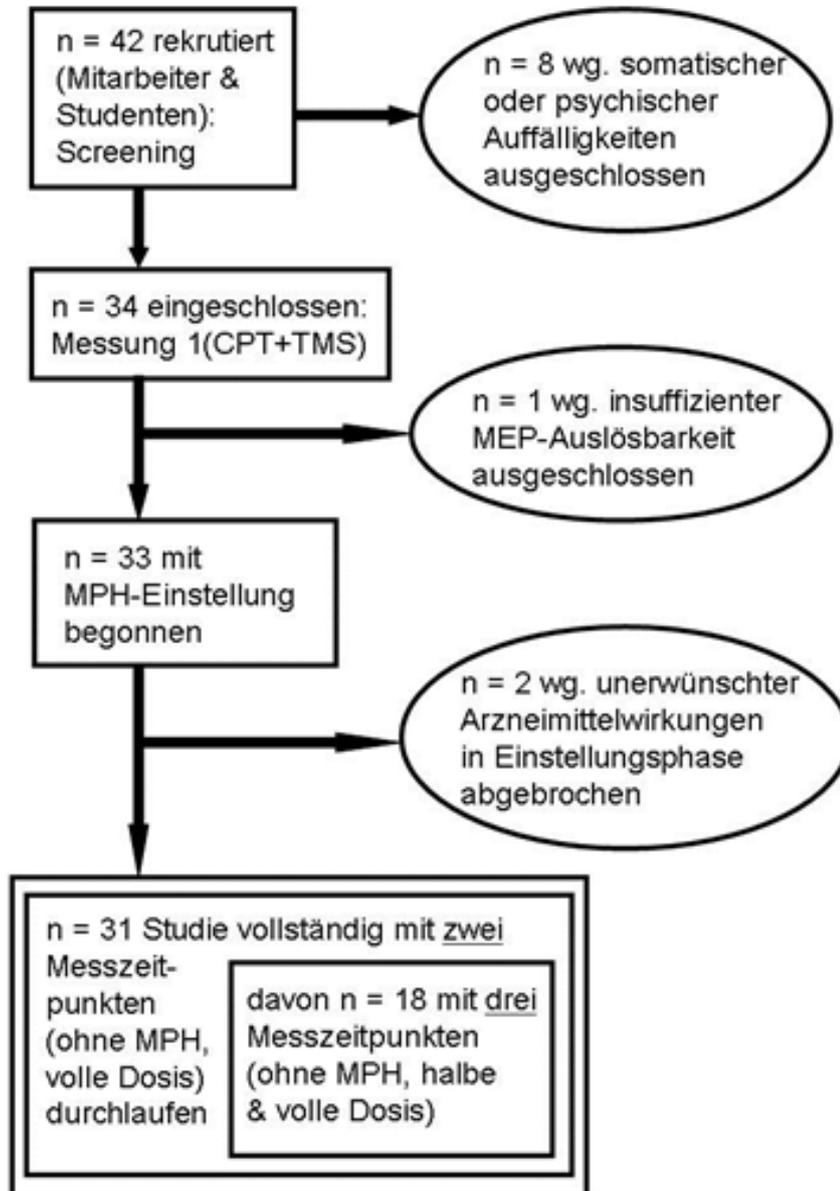


Abb. 10: flowdiagramm der Probanden mit drop out

Insgesamt 42 Probanden werden rekrutiert und dem oben beschriebenen Screening zugeführt. Anschließend durchlaufen die Rekrutierten eine eingehende körperlich-neurologische sowie psychologische Diagnostik (siehe 4.1.2. und 4.1.3.). Acht Probanden sind aus physischen oder psychischen Gründen nicht für die Teilnahme geeignet (siehe hierzu 4.1.3. Ein- bzw. Ausschlusskriterien). Die verbliebenen 34 Personen werden der

oben beschriebenen ersten Messung unterzogen. Im Verlauf dieser Untersuchung scheidet ein Kandidat aus, da kein stabiles motorisch evoziertes Potenzial (MEP) selbst bei maximaler Magnetreizstärke ableitbar ist. Zwei weitere Kandidaten brechen die Studie aufgrund von Nebenwirkungen in der MPH-Einstellungsphase vorzeitig ab. Insgesamt durchlaufen 31 Probanden die Studie vollständig (siehe Abb. 10).

Die Probanden weisen ein durchschnittliches Körpergewicht von 75,47kg (Standardabweichung: 11,44 kg) auf und sind durchschnittlich 28 Jahren Jahre alt. Der jüngste Proband ist 18, der älteste 43 Jahre alt.

5.2. Reaktionszeiten und Fehler

Reaktionszeiten

Ohne MPH liegt die durchschnittliche Reaktionszeit der 31 Probanden bis zur richtigen Antwort bei 356 ms und ist mit 328 ms unter voller Dosis MPH deutlich kleiner. Vergleicht man nun die durchschnittlichen Reaktionszeiten der 18 Versuchspersonen miteinander, die drei Messungen durchlaufen haben, so wird eine schrittweise Reduktion von Messung zu Messung deutlich (siehe Tab. 5).

Tab. 5: Mittelwerte der Reaktionszeiten [ms]

MPH-Dosis	MW	SD	min	max
n = 31				
ohne	356	77,3	242,6	517,4
voll	328	78,9	235,2	578,8
n = 18				
ohne	332	63,4	256,4	490,4
halb	317,5	70,3	254	511,2
voll	309	68,3	235,2	475,8

Fehlerzahl

Während die Probanden in der ersten Messung durchschnittlich 3 Fehler machen, wird nach vollständiger Eindosierung von MPH durchschnittlich lediglich 1 Fehler gemacht. In der Einzelbetrachtung wird jedoch deutlich, dass zwar 14 Probanden ihre Fehlerzahl unter MPH reduzieren können,

diese bei 10 Probanden jedoch unverändert bleibt und 7 Probanden sich unter MPH sogar verschlechtern.

5.3. TMS und CPT

Der Hauptfaktor MPH wird im Folgenden als MZP, Messzeitpunkt, abgebildet, wobei MZP I für die Messung ohne MPH, MZP II für die Messung unter voller MPH-Dosis und MZP III für eine Messung unter halber Maximaldosis, der ein Teil der Probanden unterzogen wurde, steht.

Tab. 6: ANOVA: MZP (vor, nach MPH), Bed (Att, Go, NoGo), ISI (1mV, TR, ISI 3, 13, 50, 100 ms), n=31, *p < 0,05 = signifikant

	F	Signifikanz
(1) MZP	9,50	0,004 *
(2) Bed	87,77	< 0,001 *
(3) ISI	47,09	< 0,001 *
(1) x (2)	8,24	0,001 *
(1) x (3)	3,76	0,003 *
(2) x (3)	43,52	< 0,001 *
(1) x (2) x (3)	2,64	0,032 *

In Tab. 6 sind die Ergebnisse der messwiederholten ANOVA: 2 Messzeitpunkte (MZP) x 3 Bedingungen (Attention, Go, NoGo) x 6 Interstimulusintervalle (ISI: 1mV-Schwelle, TR ohne konditionierenden Reiz, ISI 3, 13, 50, 100 ms) aufgeführt. Es zeigt sich eine signifikante Wechselwirkung zweiter Ordnung (WW2; p = 0,032). Damit ist eine Interaktion aller drei Hauptfaktoren auf die MEP-Amplitude nachgewiesen. Mit F = 87,77 scheint der Gruppenunterschied für die Bed am Größten.

5.4. TMS und CPT post hoc

5.4.1. RMT und 1 mV-Schwelle

Die notwendige Intensität des Magnetreizes zur Auslösung einer stabilen RMT ohne Einflussfaktoren beträgt in unserer Untersuchung im Durchschnitt aller Ableitungen 50%.

Im Durchschnitt aller 31 Probanden ergibt sich für die 1mV-Schwelle zum ersten Messzeitpunkt (ohne MPH) ein Wert von 777,8 μ V. Dieser Wert dient als Referenzwert, um den Einfluss von ISI, MPH und Bed zu bewerten.

5.4.2. Alter und Geschlecht

Zur Betrachtung des Einflusses von Alter und Geschlecht werden die between-subject-Faktoren Geschlechtszugehörigkeit (0 = weiblich, n = 13; 1 = männlich, n = 18) und Altersgruppe (0 = Alter < 30 Jahre, n = 20; 1 = Alter > 30 Jahre, n = 11) gebildet.

*Tab. 7: ANOVA: MZP (ohne, mit MPH), Bed (Att, Go, NoGo), ISI (1mV, TR, ISI 3, 13, 50, 100 ms), between-subject-Faktor: Altersgruppe, n=31, *p < 0,05 = signifikant*

	F	Signifikanz
MZP x Altersgruppe	1,066	0,310
ISI x Altersgruppe	1,783	0,155
Bed x Altersgruppe	4,108	0,051

Wie aus Tab. 7 ersichtlich, erreicht der between-subject-Faktor Altersgruppe mit keinem der Hauptfaktoren eine Wechselwirkung auf Signifikanzniveau. Die Altersgruppen entsprechen: n = 11 > 30 Jahre und n = 20 < 30 Jahre.

*Tab. 8: ANOVA: MZP (ohne, mit MPH), Bed (Att, Go, NoGo), ISI (1mV, TR, ISI 3, 13, 50, 100 ms), between-subject-Faktor: Geschlecht, n=31 *p < 0,05 = signifikant*

	F	Signifikanz
MZP x Geschlecht	0,98	0,33
ISI x Geschlecht	0,24	0,87
Bed x Geschlecht	0,11	0,75

Aus Tab. 8 ist ersichtlich, dass der between-subject-Faktor Geschlecht mit keinem der drei Hauptfaktoren eine signifikante Wechselwirkung erreicht.

5.4.3. Bedingung „Aufmerksamkeit“

Tab. 9: ANOVA: Bed (Att, Go, NoGo), ISI (1mV, TR, ISI 3, 13, 50, 100 ms) zum MZP I (ohne MPH), n=31, *p < 0,05 = signifikant

	F	Signifikanz
(1) Bed	74,15	<0,001*
(2) ISI	30,01	<0,001*
(1) x (2)	28,35	<0,001*

Tab. 9 stellt die signifikante Wechselwirkung erster Ordnung der Hauptfaktoren CPT-Bedingung (Bed) und TMS-Paradigma (ISI) in ihrem Einfluss auf die MEP-Amplitude dar. Der Gruppenunterschied für Bed (F = 74,15) ist größer als derjenige für ISI (F = 30,01).

Die Darstellung der Mittelwerte soll im Folgenden dazu dienen, die Modulation der MEP-Amplitude zu veranschaulichen.

Tab. 10: MEP-Mittelwerte [μ V] unter CPT, n=31

	MW	SD	min	max
1mV	777,8	126,0	527,8	1159,0
CPT-Bedingung				
Att	1139,5	586,2	437,7	2999,6
Go	3625,6	1815,9	654,5	7118,8
NoGo	972,8	733,6	195,5	3386,3

Tab. 10 und Abb. 12 (im Diskussionsteil) zeigen, dass sämtliche CPT-Bedingungen eine Veränderung der MEP-Amplitude im Sinne einer Fazilitation im Vergleich zur 1mV-Amplitude bewirken. Die Go-Bedingung bewirkt die größte Veränderung der Amplitude.

Tab. 11: MEP-Mittelwerte [μ V] unter Attention mit ISI, n=31

Att x	MW	SD	min	max
SICI	509,0	480,0	131,7	2261,0
sICF	1347,6	982,1	179,1	4099,7
lICF	728,4	772,7	10,1	2488,7
LICI	256,5	256,2	12,4	1013,5

In Kombination von Attention mit einem TMS-Paradigma zur Inhibition (SICI und LICI) sind die MEP-Amplituden deutlich kleiner als für Attention allein und auch kleiner als die 1mV-Amplitude. In Kombination mit Attention und sICF ergibt sich eine Fazilitation, in der Kombination von Attention und IICF nicht (siehe Abb. 13 (Diskussion) und Tab. 11).

5.4.4. Bedingung „Go“

Die Darstellung der Mittelwerte soll im Folgenden dazu dienen, die Modulation der MEP-Amplitude zu veranschaulichen.

Die Go-Bedingung allein scheint eine Amplitude von über 3,6 mV und damit eine besonders starke Veränderung zu bewirken (siehe Tab. 10).

Für alle vier TMS-Paradigmen zeigt sich in Kombination mit Go eine Fazilitation im Vergleich zur 1mV-Amplitude. Unter sICF ist die Amplitude am Größten, gefolgt von IICF, SICI und LICI (siehe Tab. 12). In Kombination von Go mit inhibitorischen TMS-Paradigmen imponiert eine Amplitudenminderung für SICI und LICI im Vergleich zur MEP-Amplitude unter Go-Bedingung allein. Diese Reduktion der Amplitude ist unter LICI am Größten, gefolgt von SICI.

Tab. 12: MEP-Mittelwerte [μ V] unter Go mit ISI, n=31

Go x	MW	SD	min	max
SICI	2768,3	1542,7	342,4	6757,3
sICF	4363,3	2252,2	1063,8	9219,8
IICF	3140,8	1916,1	179,9	7700,3
LICI	2700,6	1995,1	166,9	9204,7

5.4.5. Bedingung „NoGo“

Die Darstellung der Mittelwerte soll im Folgenden dazu dienen, die Modulation der MEP-Amplitude zu veranschaulichen.

Die Änderung der MEP-Amplitude ist für die CPT-Bedingung NoGo allein, also ohne Einfluss von TMS-Paradigma und MPH, weniger ausgeprägt als für Attention und Go (vgl. Tab. 10). Tab. 13 stellt die Mittelwerte der MEP-Amplituden unter NoGo-Bedingung für die einzelnen TMS-Paradigmen dar. Für die inhibierenden ISI und IICF ergibt sich eine

Amplitudenreduktion (siehe Tab. 13) im Vergleich zur Amplitude für NoGo allein, nicht jedoch für sICF.

Tab. 13: MEP-Mittelwerte [μ V] unter NoGo mit ISI, n=31

NoGo x	MW	SD	min	max
SICI	425,2	437,8	72,2	1916,9
sICF	1090,3	892,3	92,8	3889,2
IICF	699,9	739,8	13,1	2813,9
LICI	294,1	263,2	24,8	1067,0

5.5. Methylphenidat

5.5.1. CPT und TMS unter MPH

Der Hauptfaktor MPH wird durch den Messzeitpunkt (MZP) in den Ausprägungen vor und nach MPH-Einstellung abgebildet.

Wie bereits erwähnt ist in Tab. 6 eine signifikante Wechselwirkung zweiter Ordnung (WW2; $p = 0,032$) und damit eine Interaktion aller drei Hauptfaktoren auf die MEP-Amplitude nachgewiesen.

*Tab. 14: ANOVA: MZP (ohne, mit MPH), Bed (Att, Go, NoGo), n=31, * $p < 0,05 = \text{signifikant}$*

	F	Signifikanz
(1) Bed	35,46	<0,001*
(2) MZP	8,01	0,008*
(1) x (2)	82,77	<0,001*

In Tab. 14 wird eine signifikante Wechselwirkung erster Ordnung der Bedingung und des MZP dargestellt.

Die Darstellung der Mittelwerte soll die Modulation der MEP durch die CPT-Bedingung veranschaulichen.

Tab. 15: MEP-Mittelwerte [μ V] unter CPT und MPH, n=31

CPT	MPH	MW	SD	min	max
Att	ohne	1139,5	586,2	437,7	2999,6
	mit	1363,8	889,7	437,9	4638,8
Go	ohne	3625,6	1815,9	654,5	7118,8
	mit	4900,1	2385,5	1190,4	10434,2
NoGo	ohne	972,8	733,6	195,5	3386,3
	mit	979,1	569,2	214,0	2425,9

In Kombination mit Attention, Go und NoGo stellt sich unter MPH eine Steigerung der Amplitude dar (siehe Tab. 15).

Tab. 16: ANOVA: MZP (ohne, mit MPH), ISI (1mV, TR, ISI 3, 13, 50, 100 ms), Bed (Att), n=31, *p < 0,05 = signifikant

Att	F	Signifikanz
(1) MZP	5,65	0,024*
(2) ISI	22,68	< 0,001*
(1) x (2)	2,54	0,069

Eine Wechselwirkung erster Ordnung wird laut Tab. 16 nicht signifikant. Hier sind die Faktoren MZP und ISI nur unter Attention-Bedingung aufgezeigt, beide erreichen einzeln Signifikanzniveau. ISI (F = 22,68) macht einen deutlich größeren Gruppenunterschied als MZP (F = 5,65) aus.

Die folgende Darstellung der Mittelwerte soll auch hier der Veranschaulichung der Modulation der MEP durch die einzelnen TMS-Paradigmen dienen.

Tab. 17: MEP-Mittelwerte [μ V] unter Attention, ISI und MPH, n=31

Att x	MPH	MW	SD	min	max
TR	ohne	1139,5	586,2	437,7	2999,6
	mit	1363,8	889,7	437,9	4638,8
SICI	ohne	509,0	480,0	131,7	2261,0
	mit	541,2	405,1	51,5	1680,0
sICF	ohne	1347,6	982,1	179,1	4099,7
	mit	1773,7	1196,1	353,1	6304,4
IICF	ohne	728,4	772,7	10,1	2488,7
	mit	1217,8	1261,1	9,6	4448,1
LICI	ohne	256,5	256,2	12,4	1013,5
	mit	401,2	678,2	13,4	3619,6

In Abb. 16 (Diskussion) und Tab. 17 wird ersichtlich, dass für alle Kombinationen von Attention mit den TMS-Paradigmen eine Steigerung der MEP-Amplitude unter MPH zu verzeichnen ist, auch für die inhibitorischen ISI SICI und LICI. Für LICI ist der Unterschied größer als für SICI. Besonders groß ist die Steigerung für die fasilitierenden Paradigmen sICF und IICF.

Tab. 18: ANOVA: MZP (ohne, mit MPH), ISI (1mV, TR, ISI 3, 13, 50, 100 ms), Bed (Go), n=31, *p < 0,05 = signifikant

Go	F	Signifikanz
(1) MZP	10,65	0,003*
(2) ISI	57,44	< 0,001*
(1) x (2)	4,58	0,004*

In Tab. 18 wird der Effekt von MZP und ISI unter der Bedingung Go dargestellt. MZP und ISI zeigen eine signifikante Wechselwirkung erster Ordnung. Den größten Gruppenunterschied bewirkt ISI (F = 17,26).

Tab. 19: MEP-Mittelwerte [μ V] unter Go, ISI und MPH, n=31

Go x	MPH	MW	SD	min	max
TR	ohne	3625,6	1815,9	654,5	7118,8
	mit	4900,1	2385,5	1190,4	10434,2
SICI	ohne	2768,3	1542,7	342,4	6757,3
	mit	3639,9	2084,2	622,9	8638,3
sICF	ohne	4363,3	2252,2	1063,8	9219,8
	mit	5883,4	3363,7	1147,9	13268,6
IICF	ohne	3140,8	1916,1	179,9	7700,3
	mit	4609,2	3062,2	967,3	12531,3
LICI	ohne	2700,6	1995,1	166,9	9204,7
	mit	3759,6	2258,2	355,8	8494,6

Der Mittelwertvergleich in Tab. 19 dient der Veranschaulichung der Modulation der MEP durch die TMS-Paradigmen in Kombination mit der CPT-Bedingung Go und MPH. Es wird eine deutliche Steigerung der MEP-Amplitude sichtbar. Für die fazilitatorischen TMS-Paradigmen ist diese Steigerung stärker ausgeprägt als für die inhibitorischen.

Tab. 20: ANOVA: MZP (ohne, mit MPH), ISI (1mV, TR, ISI 3, 13, 50, 100 ms), Bed (NoGo), n=31, *p < 0,05 = signifikant

NoGo	F	Signifikanz
(1) MZP	5,70	0,023*
(2) ISI	17,26	< 0,001*
(1) x (2)	4,89	0,003*

In Tab. 20 zeigen MZP und ISI eine signifikante Wechselwirkung erster Ordnung unter NoGo. Den größten Gruppenunterschied bewirkt ISI (F = 17,26).

Tab. 21: MEP-Mittelwerte [μV] unter NoGo, ISI und MPH, $n=31$

NoGo	MPH	MW	SD	min	max
TR	ohne	972,8	733,6	195,5	3386,3
	mit	979,1	569,2	214,0	2425,9
SICI	ohne	425,2	437,8	72,2	1916,9
	mit	431,4	300,4	80,6	1431,4
sICF	ohne	1090,3	892,3	92,8	3889,2
	mit	1502,2	1075,0	314,9	5801,9
IICF	ohne	699,9	739,8	13,1	2813,9
	mit	1548,6	1579,9	52,4	6528,4
LICI	ohne	294,1	263,2	24,8	1067,0
	mit	498,3	776,0	36,9	4212,6

Die Darstellung der Mittelwerte in Tab. 21 dient der Veranschaulichung der Modulation der MEP-Amplitude. Der Unterschied der Amplituden unter der Medikation ist für NoGo allein und die Kombination NoGo und SICI besonders gering. Für LICI und sICF in Kombination mit NoGo-Bedingung und MPH zeigt sich eine Fazilitation, ebenso für IICF.

5.5.2. Dosierung

Tab. 22: ANOVA: MZP (ohne, halbe, volle Dosis MPH), Bed (Att, Go, NoGo), ISI (1mV, TR, ISI 3, 13, 50, 100 ms), $n=18$, $*p < 0,05 = \text{signifikant}$

	F	Signifikanz
(1) MZP	6,15	0,009 *
(2) Bed	103,81	< 0,001 *
(3) ISI	26,42	< 0,001 *
(1) x (2)	3,08	0,066
(1) x (3)	2,52	0,040 *
(2) x (3)	38,70	< 0,001 *
(1) x (2) x (3)	1,56	0,173

In der Varianzanalyse mit den Hauptfaktoren MZP (vor MPH, halbe und volle Dosis), Bedingung (Attention, Go, NoGo) und ISI (1mV, TR, 3, 13, 50, 100ms) ergibt sich keine Wechselwirkung zweiter Ordnung auf

Signifikanzniveau. Eine signifikante Wechselwirkung erster Ordnung ergibt sich für Bed und ISI ($p < 0,001$) sowie MZP und ISI ($p = 0,040$). Auch die drei Hauptfaktoreffekte von MZP, Bed und ISI erreichen Signifikanzniveau. Der Gruppenunterschied für die drei MZP ($F = 6,159$) ist deutlich geringer als der für ISI ($F = 26,42$). Der Faktor Bedingung bewirkt den größten Unterschied ($F = 103,81$) (siehe Tab. 22).

In der Annahme, dass nicht der zeitliche Verlauf eine Veränderung der MEP-Amplitude bewirkt, sondern MPH, wurden Dosisgruppen als within-subject-Faktor gebildet und in ihrer Wirkung untersucht.

*Tab. 23: ANOVA: Bed (Att, Go, NoGo), ISI (1mV, TR, ISI 3, 13, 50, 100 ms), within-subject-Faktor Dosisgruppe (DG: ohne und mit voller Dosis MPH), $n=31$, $*p < 0,05 = \text{signifikant}$*

	F	Signifikanz
DG	0,294	0,592
ISI x DG	0,326	0,803
Bed x DG	0,344	0,564

Der Faktor Dosisgruppe bewirkt weder allein noch in Kombination mit einem der zwei Hauptfaktoren einen signifikanten Gruppenunterschied in der Ausprägung der MEP-Amplituden vor und nach MPH (siehe Tab. 23). Die Darstellung der Mittelwerte in Tab. 24 dient der Veranschaulichung der Modulation der MEP-Amplitude durch die einzelnen Dosierungen von MPH. Das Heranziehen für die Bewertung des MPH-Effektes ist designbedingt nicht möglich (siehe 6.2.1.).

Tab. 24: Mittelwerte der 1mV-Amplitude [μV] der 3 MZP, $n=18$

1mV	MW	SD	min	max
ohne MPH	782,0	107,2	599,0	951,9
halbe Dosis	776,7	137,2	501,5	1048,3
mit MPH	821,4	158,0	446,5	1127,9

Tab. 24 stellt die Mittelwerte der 1mV-Amplituden zu den 3 MZP dar.

Tab. 25: MEP-Mittelwerte [μV] unter CPT und MPH- Dosis, n=18

CPT	MPH	MW	SD	min	max
Att	ohne	1096,5	634,4	437,7	2999,6
	halb	1507,9	1051,4	86,7	4422,8
	voll	1541,9	1050,3	437,9	4638,8
Go	ohne	3822,3	1764,5	872,4	7118,8
	halb	4853,4	2201,9	1899,2	8856,2
	voll	5073,0	2172,7	1998,6	10434,2
NoGo	ohne	901,1	793,8	195,5	3386,3
	halb	1105,5	783,8	51,4	3339,8
	voll	1001,7	553,8	214,0	2223,8

Die Darstellung der Mittelwerte in Tab. 25 (und Abb. 15 im Diskussionsteil) dient der Veranschaulichung der Modulation der Dosierungen von MPH in Abhängigkeit von den CPT-Bedingungen und zeigt, daß die MEP-Amplitude nicht proportional zur MPH-Dosis moduliert wird.

Die Darstellung der Mittelwerte In Abb. 17, 20 und 23 (Diskussionsteil) und Tab. 26, dient der Veranschaulichung der MEP-Modulation unter den unterschiedlichen Dosierungen von MPH in Kombination mit CPT-Bedingungen und TMS-Paradigmen.

Tab. 26: MEP-Mittelwerte [μ V] unter Attention, ISI und MPH-Dosis, n=18

Att	MPH	MW	SD	min	max
TR	ohne	1096,5	634,4	437,7	2999,6
	halb	1507,9	1051,4	86,7	4422,8
	voll	1541,9	1050,3	437,9	4638,8
SICI	ohne	442,5	479,1	131,7	2261,0
	halb	794,2	742,0	175,6	2413,3
	voll	553,2	461,3	51,5	1680,0
sICF	ohne	1130,4	983,0	179,1	4099,7
	halb	1820,4	1530,1	509,2	6110,6
	voll	1906,7	1436,3	353,1	6304,4
IICF	ohne	572,6	775,7	10,1	2488,7
	halb	1579,1	1669,0	17,9	5367,4
	voll	1197,5	1421,1	9,6	4448,1
LICI	ohne	230,7	273,2	12,4	1013,5
	halb	462,4	582,5	23,5	2333,7
	voll	494,6	833,8	13,4	3619,6

Es wird ersichtlich, dass die Dosissteigerung nicht proportional zu einer Beeinflussung der MEP-Amplitude führt.

Tab. 27 zeigt die Mittelwerte der MEP-Amplitude unter den Einflussfaktoren CPT, TMS und MPH-Dosierung mit dem Ziel der Veranschaulichung der Modulation.

Tab. 27: MEP-Mittelwerte [μ V] unter Go, ISI und MPH-Dosis, n=18

Go	MPH	MW	SD	min	max
TR	ohne	3822,3	1764,5	872,4	7118,8
	halb	4853,4	2201,9	1899,2	8856,2
	voll	5073,0	2172,7	1998,6	10434,2
SICI	ohne	2727,9	1275,4	652,7	4652,5
	halb	4061,0	1937,7	1281,1	8447,0
	voll	3682,7	1774,7	622,9	7582,3
sICF	ohne	4248,3	2209,6	1063,8	8904,1
	halb	1820,4	1530,1	509,2	6110,6
	voll	5953,4	3167,8	1407,4	13268,6
IICF	ohne	3330,6	1716,7	815,6	5691,7
	halb	4682,5	2467,0	1607,5	10768,9
	voll	4584,2	2684,6	1064,5	12531,3
LICI	ohne	2789,8	1628,2	233,1	5496,8
	halb	3651,3	1754,8	589,1	7235,4
	voll	4234,7	2127,3	355,8	8494,6

Die Beeinflussung der MEP-Amplitude erfolgt nicht linear mit der Dosissteigerung, sondern erscheint für die einzelnen ISI unterschiedlich und teilweise kontrovers.

Die Darstellung der Mittelwerte in Tabelle 28 soll der Veranschaulichung der Modulation durch CPT, TMS und Dosierung von MPH dienen.

Tab. 28: MEP-Mittelwerte [μV] unter NoGo, ISI und MPH-Dosis, $n=18$

NoGo	MPH	MW	SD	min	max
TR	ohne	901,1	793,8	195,5	3386,3
	halb	1105,5	783,8	51,4	3339,8
	voll	1001,7	553,8	214,0	2223,8
SICI	ohne	372,2	413,1	72,2	1916,9
	halb	533,4	451,6	93,2	1467,0
	voll	434,0	349,1	80,6	1431,4
sICF	ohne	925,3	865,5	92,8	3889,2
	halb	1484,6	1479,9	303,0	6412,1
	voll	1575,6	1293,1	314,9	5801,9
IICF	ohne	639,4	797,1	13,6	2813,9
	halb	1616,1	1283,8	34,7	4482,7
	voll	1690,8	1869,8	52,4	6528,4
LICI	ohne	294,9	286,1	24,8	1067,0
	halb	466,3	497,0	36,7	1630,3
	voll	599,5	963,6	36,9	4212,6

Es zeigt sich, dass es mit Dosissteigerung nicht zu einer linearen Beeinflussung der MEP-Amplitude kommt. Vielmehr scheint die Wirkung auf die MEP-Amplitude für die einzelnen ISI unterschiedlich und teilweise kontrovers.

5.5.3. Korrelation mit Serumkonzentration bzw. Clearance

Zunächst wurde die Änderung der MEP-Amplitude (ΔMEP) zwischen:

- MZP I (ohne MPH) und MZP II (volle Dosis MPH)
- MZP I und MZP III (halbe Maximaldosis)

errechnet. In der Folge wurden Korrelationen dieser Werte mit der Serumkonzentration, Clearance bei halber (siehe Tab. 30 und 32) bzw. voller (siehe Tab. 29 und 31) Dosis geprüft.

Tab. 29: Korrelation: Serumkonzentration mit Änderung der MEP-Amplitude (MZP I und II), n=31, *p = signifikante Korrelation ($r > 0,5$; $p \leq 0,05$)

	r	Signifikanz
Attention x		
TR	0,013	0,943
SICI	-0,003	0,985
sICF	0,059	0,753
IICF	0,122	0,515
LICI	-0,023	0,901
Go x		
TR	0,328	0,072
SICI	0,454*	0,010*
sICF	0,296	0,106
IICF	0,269	0,144
LICI	0,032	0,866
NoGo x		
TR	-0,014	0,942
SICI	-0,068	0,718
sICF	0,147	0,430
IICF	0,094	0,616
LICI	0,054	0,771

Es ergibt sich lediglich eine Korrelation im Signifikanzniveau $r > (-) 0,4$; $p \leq 0,01$ zwischen dem Serumspiegel bei voller MPH-Dosierung und der Änderung der MEP-Amplitude für die SICI unter Go-Bedingung. Alle anderen Korrelationen bleiben mit $r < (-) 0,328$ und $p > 0,072$ außerhalb der Signifikanz. (siehe Tab. 29)

Das Ergebnis der Spiegelbestimmung einer Probandin (halbe MPH-Maximaldosis) ist durch das bearbeitende Institut nicht mehr auffindbar, weshalb für die halbe Dosis nur n = 17 Probanden berücksichtigt werden können.

Tab. 30: Korrelation: Serumkonzentration mit Änderung der MEP-Amplitude (MZP I und III), n=17, *p = signifikante Korrelation ($r > 0,5$; $p \leq 0,05$)

	r	Signifikanz
Attention x		
TR	-0,065	0,804
SICI	0,000	0,999
sICF	-0,056	0,830
IICF	-0,155	0,553
LICI	-0,026	0,923
Go x		
TR	0,199	0,445
SICI	0,168	0,518
sICF	-0,054	0,838
IICF	0,071	0,788
LICI	0,105	0,689
NoGo x		
TR	-0,068	0,796
SICI	-0,081	0,757
sICF	0,023	0,931
IICF	-0,110	0,675
LICI	-0,205	0,430

Das Signifikanzniveau von $r > (-) 0,4$ und $p \leq 0,01$ wird für keine der Korrelationen zwischen Serumkonzentration und Änderung der MEP-Amplitude erreicht ($r < (-) 0,205$; $p > 0,430$). (Siehe Tab. 30)

Tab. 31: Korrelation: Clearance mit Änderung der MEP-Amplitude (MZP I und II), n=31, *p = signifikante Korrelation ($r > 0,5$; $p \leq 0,05$)

	r	Signifikanz
Attention x		
TR	-0,156	0,403
SICI	0,015	0,938
sICF	-0,109	0,559
IICF	-0,231	0,211
LICI	-0,082	0,660
Go x		
TR	-0,267	0,146
SICI	-0,329	0,071
sICF	-0,076	0,683
IICF	-0,242	0,190
LICI	-0,011	0,953
NoGo x		
TR	-0,081	0,666
SICI	0,106	0,572
sICF	-0,158	0,395
IICF	-0,239	0,195
LICI	-0,132	0,480

Für die Clearance ergeben sich mit r zwischen (-) 0,011 und 0,329 bei p zwischen 0,953 und 0,071 keine signifikanten Korrelationen mit der Änderung der MEP-Amplitude. (Siehe Tab. 31)

Tab. 32: Korrelation: Clearance mit Änderung der MEP-Amplitude (MZP I und III), n=17, *p = signifikante Korrelation ($r > 0,5$; $p \leq 0,05$)

	r	Signifikanz
Attention x		
TR	-0,186	0,475
SICI	-0,150	0,565
sICF	-0,050	0,848
IICF	0,148	0,570
LICI	-0,116	0,656
Go x		
TR	-0,304	0,235
SICI	-0,231	0,373
sICF	-0,057	0,827
IICF	-0,276	0,284
LICI	-0,268	0,298
NoGo x		
TR	-0,109	0,677
SICI	0,036	0,892
sICF	-0,111	0,670
IICF	0,144	0,581
LICI	0,119	0,650

Auch für die Clearance wird mit r zwischen (-) 0,304 und (-) 0,036 bei p zwischen 0,235 und 0,892 keine signifikante Korrelation mit der Änderung der MEP-Amplitude nachweisbar. (Siehe Tab. 32)

5.5.4. Pharmakokinetik

Im Verhältnis zum Körpergewicht der Probanden ergeben sich durchschnittliche Dosierungen von $0,40 \pm 0,05$ mg / kg KG für MZP III (halbe Dosis) und $0,83 \pm 0,10$ mg / kg KG (MW \pm SD) für MZP II (Maximaldosis).

Tab. 33: wirksame Dosis für Methylphenidat im Erwachsenenalter [Faraone, 2004 #303]

Autoren	Jahr	Dosis [mg/ kg] KG
Mattes et al.	1984	0,7
Wender et al.	1985	0,6
Gualtieri et al.	1985	0,6
Spencer et al.	1995	1,0
Kuperman et al.	2001	0,9
Spencer + Biederman	2002	1,1

In Tab. 33 sind die in der Metaanalyse von Faraone aus Studien im doppelblinden Design für das Erwachsenenalter als wirksam bewerteten durchschnittlichen MPH-Dosen (Autor und Jahr) dargestellt.

Tab. 34: Mittelwerte von Serumkonzentration [ng/ml] und Clearance [ml/kg/min]

	MW ± SD	Min	Max
Serumkonzentration [ng/ml] <i>halbe Dosis</i>	8,22 ± 2,83	3,3	13,4
Serumkonzentration [ng/ml] <i>volle Dosis</i>	17,44 ± 7,76	5,5	41,4
Clearance [ml/kg/min] <i>halbe Dosis</i>	9,26 ± 4,15	4,76	20,25
Clearance [ml/kg/min] <i>volle Dosis</i>	9,10 ± 3,95	3,27	18,19

Tab. 34 bildet die Serumspiegel von Methylphenidat mit einer Spanne von 5,5 bis 41,4 ng / ml für die volle Dosis und 3,3 bis 13,4 ng / ml für die halbe Dosis in Form des Lean-body-weight angegeben sowie die Minima, Maxima und Mittelwerte der MPH-Clearance für die halbe und volle MPH-Dosis ab.

5.5.5. Unerwünschte Wirkungen des Methylphenidat

Zwei Probanden brechen die Studie in der Aufdosierungsphase aufgrund der unerwünschten Arzneimittelwirkungen verstärkter Impulsivität (bei Tagesdosis 30 mg) bzw. Schlafstörungen (bei Tagesdosis 10 mg) ab.

Tab. 35: UAW (5 meistgenannte) im strukturierten und freien Anteil des Fragebogens

Strukturiert	frei
Herzklopfen	Appetitlosigkeit
Schlafstörung	innere Unruhe
Kopfschmerz	Mundtrockenheit
Herzrasen	Übelkeit
vermehrtes Schwitzen	Zittern

In Tab. 35 werden die fünf am häufigsten genannten unerwünschten Arzneimittelwirkungen aus dem offenen und dem strukturierten Anteil des selbstentworfenen Fragebogens benannt. Wie aus Abb. 11 erkennbar zeigen mit Ausnahme von Kopfschmerzen (abnehmend) und Schlafstörung (unverändert) alle benannten UAW eine Zunahme der Häufigkeit mit steigender Dosis. Ein Proband gab an, sich „fitter“ zu fühlen und seinen Tag-Nacht-Rhythmus als geregelter zu empfinden.

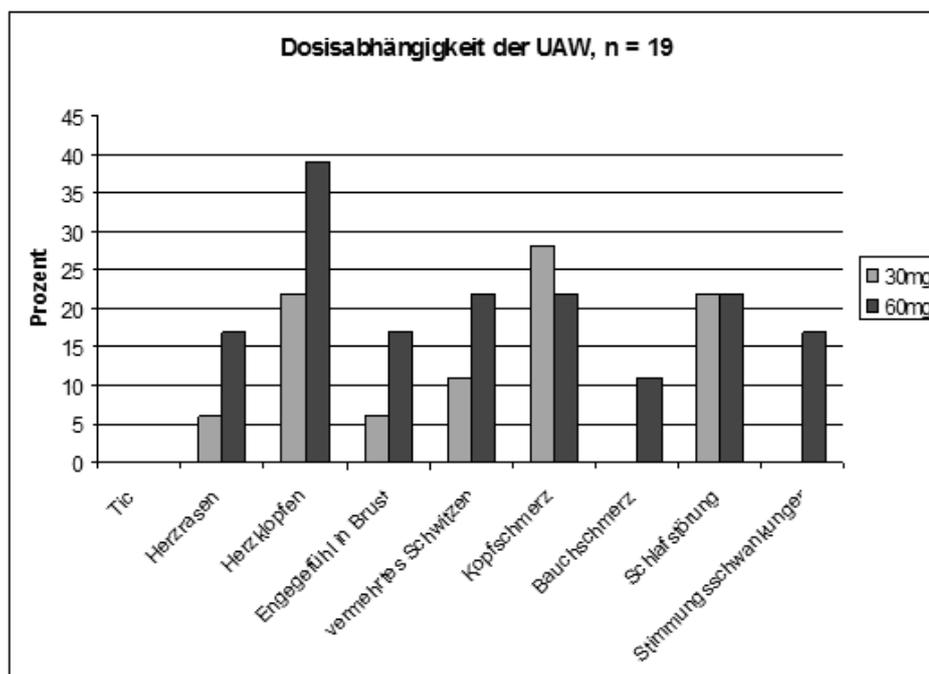


Abb. 11: Dosisabhängigkeit der UAW

6. Diskussion

Buchmann et al. (2007) zeigen signifikante Unterschiede in der motorkortikalen Exzitabilität von Kindern mit ADHS und deren „Verbesserung“ unter der Medikation mit MPH [18]. Höppner et al. (2008) weisen diesen Unterschied im Gruppenvergleich bei Erwachsenen nicht nach und diskutieren als Ursache die fortgeschrittene motorische Entwicklung [77]. In unserer Stichprobe gesunder Erwachsener zeigt sich in der statistischen Auswertung kein Einfluss des Alters. Auch die Geschlechtszugehörigkeit bleibt ohne Einfluss auf die motorkortikale Exzitabilität (siehe Tab. 7 und 8).

6.1. Reaktionszeiten und Fehler

Die Reduktion der Reaktionszeit unter MPH entspricht den Erwartungen (siehe Tab. 5). Dieses Ergebnis deckt sich mit demjenigen von Kratz et al. (2009), die eine signifikant verkürzte Reaktionszeit und eine geringere Fehlerzahl im Trend darstellen können [88]. Der Effekt der Medikation auf die Reaktionszeiten scheint bei Betrachtung der Mittelwerte (siehe Tab. 5) dosisabhängig zu sein. In der Bewertung der Ergebnisse unserer Studie muss jedoch ein eventueller Lerneffekt von Messung zu Messung berücksichtigt werden, was die Aussagekraft bezüglich eines möglichen MPH-Effektes auf beide Parameter entscheidend limitiert. Für eine detaillierte Aussage über die Wirkung von MPH auf Fehlerzahl und Reaktionszeit wäre es notwendig gewesen, mit einem Teil der Probanden primär unter MPH und ein zweites Mal nach Ausschleichen der Medikation die Messung durchzuführen.

Somit können unter MPH 14 Probanden ihre Fehlerzahl reduzieren während 10 unverändert viele und 7 Probanden mehr Fehler machen als ohne MPH. Auch hier ist ein Lerneffekt zu postulieren, der die Aussagefähigkeit limitiert. Kurscheidt et al. (2008) beschreiben eine signifikante Verbesserung exekutiver Funktionen sowohl im Sinne eines Kurzzeiteffektes nach Einmalgabe von MPH, als auch ein Fortbestehen dieser Wirkung nach drei- bis sechsmonatiger Dauergabe [92]. In diesem Zusammenhang sei auf eine Dissertation aus unserem Hause, Autor Dipl.-

Psych. H. Zamorski, verwiesen, die sich in einer Untersuchung der identischen Probandenkohorte mit dem Einfluss von MPH auf Exekutive Funktionen bei gesunden Erwachsenen beschäftigt.

6.2. MPH, CPT, TMS und die motorkortikale Exzitabilität

Als Hauptergebnis dieser Untersuchung zeigt sich eine signifikante Wechselwirkung der drei Hauptfaktoren (MPH, Bed, ISI) auf die MEP-Amplitude und damit eine Modulation unter dem Einfluss von TMS-Paradigma (ISI), CPT-Bedingung (Bed) und MPH zusammen (siehe Tab. 6). Es wird eine Wechselwirkung zweiter Ordnung (= WW2) im Signifikanzniveau ($p = 0,032$) darstellbar. Somit ist mit diesem Ergebnis eine Interaktion behavioral und motorisch modulierender Prozesse unter dem Einfluss des Psychostimulanz Methylphenidat nachgewiesen.

In der Betrachtung der einzelnen Interaktionen ergeben sich für die Wechselwirkung erster Ordnung zwischen ISI und Bed ein großer ($F = 43,52$) und für die Interaktion zwischen MPH und ISI ($F = 3,76$) bzw. Bed ($F = 8,24$) geringere Gruppenunterschiede. Dies ließe die Vermutung zu, MPH und ISI seien in ihrer „Wirksamkeit“, also der Beeinflussung der MEP-Amplitude, Bed unterlegen. Diese Vermutung wird im Vergleich der einzelnen Hauptfaktoreffekte (siehe Tab. 6) erhärtet. Für den Hauptfaktor Bed beträgt der Gruppenunterschied mit $F = 87,77$ mehr als für MPH ($F = 9,50$). Der Gruppenunterschied für ISI ist mit $F = 47,09$ kleiner als der für Bed, aber größer als der für MPH. Der Gruppenunterschied des Hauptfaktors Bed ($F = 74,15$) in der ANOVA zum Messzeitpunkt 1 (ohne MPH) stellt sich ebenfalls größer dar als der für ISI ($F = 30,01$) (siehe Tab. 9), was die Annahme einer „Dominanz“ der CPT-Bedingung unterstützen würde. Es ließe sich anhand unserer Ergebnisse interpretieren, dass der Einfluss der Aufgabe zur Aufmerksamkeit (behaviorale Modulation) auf die motorkortikale Exzitabilität denjenigen der motorischen Modulation überwiegt. Hypothesen 6 und 9 wären damit teilweise nicht bestätigt.

Weiterhin ließe sich interpretieren, dass im vorgestellten Design MPH einen vergleichsweise geringen Effekt auf die Modulation der MEP-Amplitude hat. Kirschner et al. (2003) beschreiben in ihrer Untersuchung an acht gesunden Erwachsenen, dass MPH als Hauptfaktor kein

Signifikanzniveau erreicht, in Kombination mit dem Hauptfaktor ISI jedoch eine signifikante Wechselwirkung erster Ordnung deutlich wird [87].

Methylphenidat wirkt in niedriger Dosierung überwiegend als indirekter Dopamin-Agonist [119, 150, 151, 163] über eine dosisabhängige Blockade des Dopamin-Transporters [166]. Weiterhin wird eine serotoninhängige Wirkung des MPH diskutiert [57]. So soll MPH in höheren Dosen als Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer wirken [60]. Im Widerspruch dazu proklamieren Volkow und Ko-Autoren als „zentrales Problem“ dieser Serotonin-Hypothese die Tatsache, dass MPH die extrazelluläre Serotonin-Konzentration im Gehirn nicht erhöht [161]. Für die Testung motorkortikaler Exzitabilität ist MPH eine so genannte „dirty drug“, da es nicht einen Transmitter exklusiv zu beeinflussen scheint [116]. Aus fMRI-Studien ist bekannt, dass MPH in therapeutischen Dosen eine Steigerung der extrazellulären Dopamin-Konzentration im menschlichen Gehirn bedingt [165]. Die höchsten MPH-Konzentrationen wurden im Striatum und in geringerer Ausprägung im Kortex und Kleinhirn gefunden [51, 158]. Es gibt Hinweise auf eine Dopaminwirkung im präfrontalen Kortex [2, 3]. Gao et al. (2001) können in ihrer Untersuchung zeigen, dass Dopamin im präfrontalen Kortex von Affen horizontale exzitatorische Transmissionen in der fünften corticalen Ebene, D1-Rezeptor-vermittelt, steigert [59]. Volkow et al. (2008) können zeigen, dass MPH den Glucose-Bedarf bei gesunden Erwachsenen während arithmetischer Rechnungen in bestimmten Hirnregionen steigert und in anderen herabsetzt [160]. Es gibt Beweise, dass die MPH-Wirkung abhängig von der Art der Aufgabe [33] in unterschiedlichen Hirnarealen aktivierend und inaktivierend wirken könnte [155]. So können Müller et al. (2005) eine heraufgesetzte Aktivierung während Reaktionszeit-Aufgaben (reaction time tasks) nachweisen [104, 155]. Zusammenfassend lassen sich daher zwei Ansätze zur MPH-Wirkung herausarbeiten: der Modus der Inhibition im präfrontalen Regelkreis und die striatale Modulation [58]. Die synaptische Inhibition der Katecholamin-Wiederaufnahme wird als Ursache für die behaviorale und motorische Wirkung des Medikamentes diskutiert [26, 115].

Die Art und Weise der gegenseitigen Beeinflussung von motorischer (TMS) und behavioraler (CPT) und pharmakologischer (MPH) Modulation sollen ab Abschnitt 6.2.2 weiter betrachtet und diskutiert werden.

6.2.1. RMT und 1mV-Schwelle

Die RMT gilt als Korrelat der glutaminergen synaptischen Exzitabilität kortikospinaler Neurone [116]. In der vorgestellten Untersuchung wurde die Amplitude der RMT nicht als abhängige Variable aufgezeichnet und steht somit für eine Bewertung der einzelnen Einflussfaktoren nicht zur Verfügung. Vielmehr wurde im Design vor jeder Messung die Intensität des Stimulationsreizes [%], die zur Auslösung einer stabilen RMT in 6 von 10 Reiz-Applikationen notwendig war, dokumentiert. Der Mittelwert der Intensität des Magnetreizes liegt scheinbar unabhängig von MPH, also für alle MZP (vor, nach MPH-Einstellung, bei halber Maximaldosis) gleichermaßen bei 50 %. Innerhalb der eingeschränkten Interpretierbarkeit aus oben genannten Gründen läßt dies die Vermutung zu, dass MPH in der hier vorgestellten Untersuchung keinen Einfluss auf die RMT hat. Dieses Ergebnis würde sich mit denjenigen von Moll et al. (2003) decken, die eine fehlende Beeinflussung der RMT durch MPH sowohl bei gesunden Kindern und Erwachsenen als auch bei kindlichen ADHS-Patienten beschreiben [100]. Auch Ilić et al. (2003) beschreiben in den Ergebnissen ihrer Untersuchung an acht gesunden erwachsenen Rechtshändern keinen MPH-Effekt auf die RMT [80], ebenso wie Kratz et al. (2009) [88].

Als Grundlage für die weitere Bewertung der Einflussfaktoren Bed und ISI dient die 1mV-Schwelle. Für die Betrachtung des MPH-Effektes steht sie designbedingt nicht als abhängige Variable zur Verfügung. Zwar unterscheiden sich die Amplituden der 1mV-Schwelle für die MZP I (ohne MPH), MZP II (mit MPH) und MZP III (halbe Dosis MPH) in ihren Mittelwerten (siehe Tab. 24) und bei näherer Betrachtung ließe sich sogar ein Dosiseffekt vermuten. Eine statistische Auswertung ist jedoch nicht sinnvoll, da die Intensität des Magnetreizes vor jeder der drei Messungen so angepasst ist, dass die MEP-Antwortamplitude in 8 von 10 Stimulationen im Spannungsbereich zwischen 0,5 und 1,5 mV liegt. Die

Ergebnisse aus Tab. 24, die eine gesteigerte Amplitude unter MPH suggerieren, sind vor diesem Hintergrund zu bewerten. Der Vorteil dieses Vorgehens liegt in der damit verbundenen Festlegung eines Basisreferenzwertes zu jedem MZP, der unbeeinflusst durch TMS-Paradigma (ISI) oder Aufgabe zur Aufmerksamkeit (Bed), für die Bewertung dieser Einflussfaktoren zur Verfügung steht. Die 1mV-Amplitude ist designbedingt daher aber ungeeignet, die MPH-Wirkung darzustellen und zu diskutieren.

6.2.2. Aufmerksamkeitsbedingung

Im vorgestellten Untersuchungsdesign wird der komplexe neuropsychologische Begriff der Aufmerksamkeit unterschiedlich repräsentiert. Zum Einen ist die CPT-Bedingung Attention eine Aufgabe zur Aufmerksamkeitsfokussierung. Der Proband kann auf diesen Reiz hin die Bereitschaft zur Reaktion steigern, um die Aufgabe der schnellen und richtigen Reaktion zu erfüllen. Zum Zweiten ist der gesamte CPT eine Aufgabe zur Aufmerksamkeit, die fazitätierende (Go) und inhibierende (NoGo) Anteile enthält. Im hier verwendeten AX-Typ mit Ankündigungsreiz („Attention“, Farbe Gelb), Antwortreiz („Go“, Farbe Rot), und Unterdrückungsreiz („NoGo“, Farbe grün) gilt die Antwortunterdrückung als Maß der zentralen Inhibitionsfähigkeit [45, 46, 95, 97, 109, 124], Reaktionszeit und Fehlerzahl könnten als Korrelat der selektiven oder Daueraufmerksamkeit interpretiert werden. Die Aussagefähigkeit zur Ausmerksamkeitsleistung ist, wie bereits in 6.1. diskutiert, durch die Wiederholung der Aufgabe und den damit verbundenen möglichen Lerneffekt limitiert. Das CPT wird hier vielmehr als Modulator der motorischen Antwort (MEP-Amplitude) auf behavioraler Ebene interpretiert.

Durch die Art und Weise der Kombination von CPT und TMS im vorgestellten Design ist mit der Durchführung einer Messung ohne konditionierenden TMS-Reiz, also ohne Einfluss des ISI die isolierte Betrachtung des Einflusses der Aufgaben-Bedingungen (Attention, Go, NoGo) allein und in Kombination mit den TMS-Paradigmen, als motorische Modulatoren, möglich.

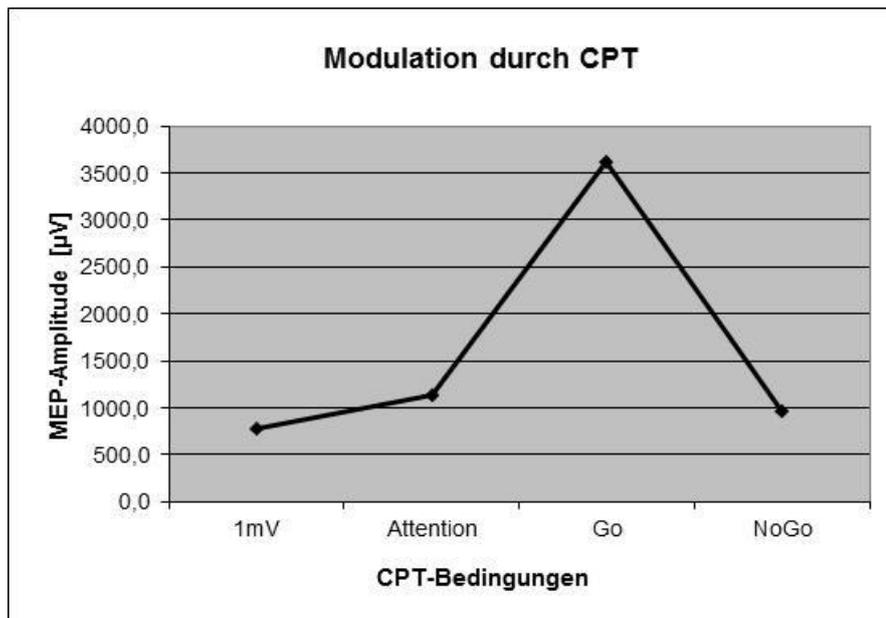


Abb. 12: Modulation durch CPT, $n=31$

In unserer Untersuchung beeinflusst die Präsentation des Hinweisreizes zur Aufmerksamkeitsfokussierung (Attention) die Ausprägung der MEP-Amplitude und damit die Modulation motorkortikaler Prozesse. Unter Attention wird eine Steigerung der MEP-Amplitude und damit ein Einfluss auf die motorische Exzitabilität in Form einer Fazilitation (siehe Abb. 12 und Tab. 10) nachweisbar. Dies entspricht nicht den erwarteten Effekten für Attention (siehe Tab. 1). Hypothese 1 ist damit nicht bestätigt. Die motorische Exzitabilität scheint durch die Erwartung eines relevanten Reizes gesteigert zu sein. Dies kann als gesteigerte Bereitschaft zur Reaktion im Sinne einer motorischen Antwort gewertet werden. Der Attention-Lichtreiz stellt für den Probanden ein Signal dafür dar, dass in Kürze eine Bewegung der Antworthand notwendig werden könnte. In diesem Zusammenhang scheint sich der Proband also im Rahmen der Bewegungsplanung auf die Hand zu fokussieren, mit der er die Bewegung ausführen wird.

Gherri et al. (2010) untersuchen unter Verwendung ereigniskorrelierter Potenziale die Wirkung visueller Stimuli auf die Vorbereitung einer manuellen Antwortbewegung. Im Ergebnis diskutieren sie, dass die Vorbereitung einer manuellen Bewegung auf der einen Seite die selektive Aufmerksamkeit für visuelle Stimuli auf der anderen Seite so stört, dass

eine Fokussierung von Aufmerksamkeit und Bewegungsplanung auf unterschiedliche Seiten nicht möglich ist [63]. Brown et al. (2011) untersuchen die Hierarchie von Aufmerksamkeit innerhalb der Bewegungsplanung an acht gesunden Freiwilligen über die Integration eines Aufmerksamkeitsparadigmas in ein motorisches Setting. Sie kommen zu dem Ergebnis, dass die Ausrichtung der Aufmerksamkeit auf einer niedrigen Ebene in der motorischen Hierarchie vermittelt wird, ohne mögliche hirnganische Strukturen zu benennen [13]. Conte et al. (2008) stellen als Ergebnis ihrer Untersuchung an acht gesunden Probanden die These auf, dass Aufmerksamkeit erst dann einen Einfluss auf die motorische Exzitabilität hat wenn eine große Anzahl von kortikalen Motorneuronen stimuliert wird, wie z. B. bei der 5-Hz-rTMS, nicht aber bei einer unterschwelligen Reizung, wie im paired-pulse-Verfahren [35]. Diese These wird durch unsere Ergebnisse nicht unterstützt.

Eine Fazilitation im Vorfeld der Bewegung beschreiben auch Leocani et al. (2000) in ihrer Untersuchung an neun erwachsenen Rechtshändern, unter anderem in Verwendung eines akustischen Go/NoGo-Paradigmas in Kombination mit TMS. Sie verzeichnen einen zunehmenden Anstieg der MEP-Amplitude auf der Seite, welche zur Antwort bewegt werden soll. Dieses Ergebnis wird in Konsistenz zu Vorbefunden von Rossini et al. (1988), Pascual-Leone et al. (1992) und Chen et al. (1998) beschrieben [32, 114, 135]. Leocani et al. (2000) diskutieren eine direkte Fazilitation kortikospinaler Zellen einerseits und eine Aktivierung spinaler Motorneurone durch absteigende kortikospinale oder subkortikale Projektionen andererseits. Sie nehmen letztendlich eine Kombination aus spinalen und kortikalen Prozessen als Ursache für eine Fazilitation der Bewegung an [93].

Die Aufgabenbedingung wird in unserem Design durch einen einfachen Lichtreiz auf einer waagerechten Lichtleiste abgebildet und ist damit keine Aufgabe zur räumlichen Aufmerksamkeit. Die Interpretation des Phänomens der Steigerung der MEP-Amplitude auf den Hinweisreiz Attention hin als Korrelat der niederschweligen Aktivierung gemeinsamer fronto-parietaler Regelkreise äquivalent zur „premotor theory of attention“ ist daher nur begrenzt möglich. Die Annahme eines engen

Zusammenhangs zwischen visueller Aufmerksamkeit und motorischer Exzitabilität wird durch unsere Ergebnisse mit einer signifikanten Wechselwirkung ersten Grades ($p < 0,001$) zwischen Bed und ISI jedoch eindeutig nachgewiesen (siehe Tab. 9).

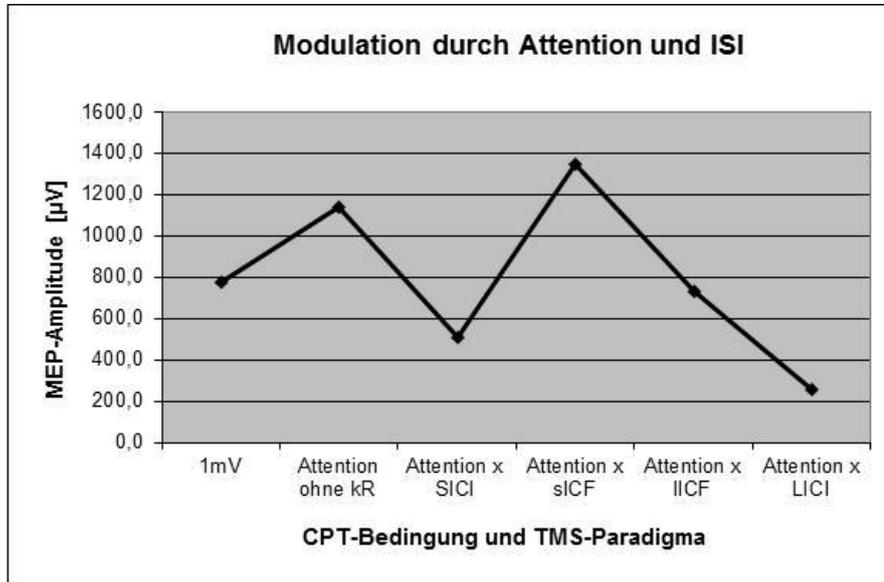


Abb. 13: Modulation durch CPT (Attention) und ISI ohne MPH, n=31

Conte et al. (2008) beschreiben keinerlei Effekt der Aufmerksamkeit auf SICI, LICI und ICF [35]. In unserer Untersuchung scheint in der Darstellung der Amplitudenmittelwerte die Attention-Bedingung eine modulierende Wirkung in Kombination mit fazitätierenden wie inhibierenden ISI zu haben (siehe Abb. 13 und Tab. 11). Die MEP-Amplitude durch Attention in Kombination mit LICI und SICI erscheint deutlich kleiner als unter dem Einfluss von Attention allein (siehe Abb. 13). Dieses Ergebnis entspräche den Erwartungen in Hypothese 4, die damit bestätigt wäre. Man könnte also interpretieren, dass die inhibierende „Wirkung“ von SICI und LICI den fazitätierenden Effekt der Aufgabe zur Aufmerksamkeit mindere. In der Betrachtung der Mittelwerte der Amplituden zeigt sich unter dem kombinierten Einfluss von Attention und TMS-Paradigma Short Interval Cortical Inhibition (SICI, ISI 3ms) eine reduzierte Amplitude (siehe Tab. 11). Diese Reduktion wird sowohl im Vergleich zur Amplitude auf die Attention-Bedingung allein als auch im Vergleich zur 1mV-Amplitude dargestellt (siehe Tab. 10). Damit erscheint ein inhibitorischer Effekt sowohl von SICI allein als auch in der Kombination mit Attention.

SICI scheint von präsynaptischer GABA-A-rezeptorvermittelter Autoinhibition inhibitorischer Neurone kontrolliert [139] und damit auf kortikaler Ebene generiert und moduliert zu werden [40, 105].

Aufmerksamkeitsaktivierung und Exekutive Funktionen werden über frontale und präfrontale Areale in Regelkreisen mit subkortikalen (Striatum) und kortikalen Hirnregionen [36, 49, 120, 147] vermittelt. Eine direkte Beeinflussung dieser dopaminerg, noradrenerg und acetylcholinerg vermittelten Prozesse auf die GABAerg vermittelte [139] und motorkortikal lokalisierte [152] SICI ist unwahrscheinlich.

Die Kombination von Attention und LICI scheint, äquivalent zu Attention und SICI, eine Inhibition zu bewirken. Hypothese 4 wäre bestätigt. Die Reduktion der MEP-Amplitude scheint stärker als für LICI (siehe Tab. 11 und Abb.13). Zur Klärung der Entstehungsmechanismen der LICI wurde die Beeinflussbarkeit durch verschiedene Substanzen untersucht. Mit hoher Wahrscheinlichkeit ist dieser inhibitorische Prozess ebenfalls GABAerg vermittelt [173]. Damit scheint eine direkte gegenseitige Beeinflussung von Aufmerksamkeitsprozessen und der GABAerg vermittelten [173] LICI ebenso unwahrscheinlich wie die der SICI.

In Kombination mit Attention scheint der Interstimulusintervall (ISI) 13 ms (short (s) ICF) eine Steigerung der MEP-Amplitude zu bewirken (siehe Abb. 13). Dies könnte als summativer fazilitatorischer Effekt von TMS und CPT gewertet werden und wäre für sICF hypothesenkonform (Hypothese 5 wäre teilweise bestätigt). Grundlage der ICF scheint eine GABA- und Glutamat-vermittelte [79, 94, 116] Abschwächung der Inhibition im fazilitatorischen Netzwerk zu sein, wobei der genaue Mechanismus ungeklärt ist. Die neuronalen Regelkreise von SICI und ICF beeinflussen einander gegenseitig [117] und die pharmakologischen Profile von SICI und ICF erscheinen ähnlich, aber nicht identisch. Es besteht die Annahme, dass lediglich teilweise getrennte Mechanismen Grundlage beider Phänomene sind [116, 152, 178]. Die direkte gegenseitige Beeinflussung von Aufmerksamkeitsprozessen und der glutaminergen oder GABAergen sICF erscheint daher wenig wahrscheinlich.

Die Kombination aus Attention und IICF erscheint in der Darstellung der Mittelwerte eine Amplitudenänderung unter das Niveau von Attention

allein (siehe Abb. 13). Hypothese 5 wäre damit teilweise nicht bestätigt. Diese Tatsache steht im Gegensatz zum erwarteten Effekt dieses Paradigmas, der von Valls-Sole et al. (1992) als fazilitierend beschrieben wird. In ihrer Untersuchung geben sie für „überschwellige“ Reizintensität, definiert als $> 110\%$ RMT, für kR und TR bei einem ISI zwischen 25 und 50 ms eine Steigerung der MEP-Amplitude an [157]. Somit würde der von uns gewählte ISI mit 50ms einen Wert an der Grenze zwischen Fazilitation und Inhibition darstellen. Es ist also denkbar dass die inhibierende Wirkung von IICF in unserer Untersuchung einer frühen LICI, also dem in der Abfolge Inhibition – Fazilitation – Inhibition erneuten Auftreten einer inhibitorische Wirkung bei Verlängerung des ISI, entspricht. Alternativ kann spekuliert werden, ob durch das ambivalente Warten auf den nächsten CPT-Reiz eine Supprimierung der IICF erfolgt.

In ihrer Arbeit diskutieren Reis et al. (2007) für eine ICF mit ISI 25ms den Einfluss glutaminerger Fazilitation durch eine bestehende GABAerge Inhibition [123]. Eine gegenseitige Beeinflussung von SICI und ICF beschreiben Ziemann et al. (1996), in dem eine starke SICI eine ICF unterdrücken könne [180]. Die direkte gegenseitige Beeinflussung von domaminerg, noradrenerg und acetylcholinerg vermittelten Aufmerksamkeitsprozessen [120] und der glutaminergen bzw. GABAergen IICF [123] erscheint unwahrscheinlich.

Limitierend für die Aussagefähigkeit sind die hohen Standardabweichungen für die Kombinationen von Attention und TMS-Paradigmen (siehe Tab. 11). Diese und der niedrige Gruppenunterschied (F) für die Wechselwirkung erster Ordnung zwischen Bedingung und ISI (siehe Tab. 9) weisen darauf hin, dass die beschriebenen Unterschiede der Mittelwerte als Teil der biologischen Streuung zu werten sind. Vergleichbare Untersuchungen, die eine Aufgabe zur Aufmerksamkeitsfokussierung mit Paradigmen zur motorischen Modulation in ähnlicher Weise kombinieren sind den Untersuchern nicht bekannt.

In der Betrachtung des CPT in seiner Gesamtheit, also unter Einbeziehung der Go- und der NoGo-Bedingung in ihrer Wirkung auf die motorische Exzitabilität zeigen sich deutliche Unterschiede in

Abhängigkeit vom Inhalt der Aufgabe im Sinne einer Fazilitation (Go) und Inhibition (NoGo) (siehe Abb. 12). Die ausführliche Betrachtung fazilitierender und inhibierender Einflüsse auf behavioraler Ebene im Zusammenwirken mit TMS-Paradigmen und MPH soll daher der besseren Übersicht wegen je nach Inhalt der Aufgabe getrennt erfolgen (siehe Kapitel 6.2.3 und 6.3.4)

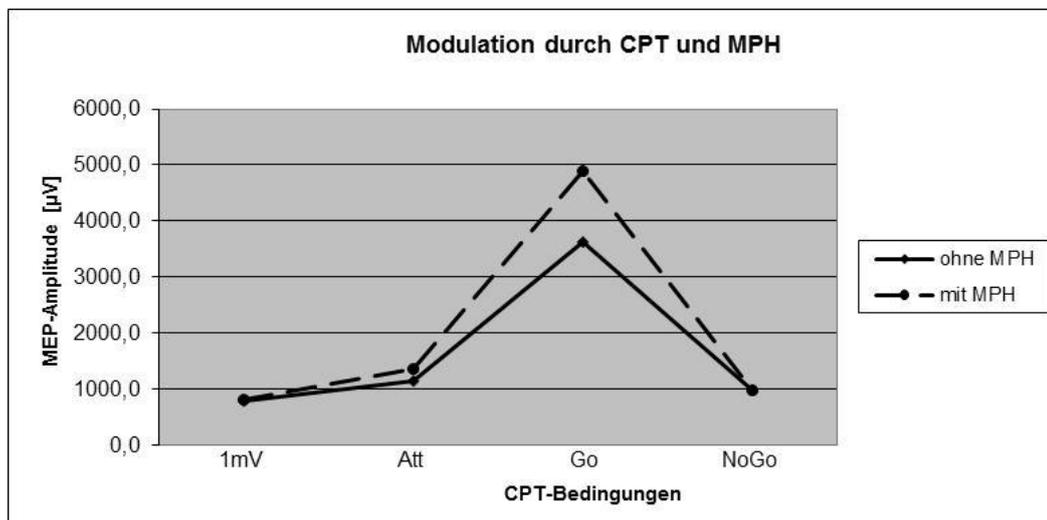


Abb. 14: Modulation durch CPT und MPH, $n=31$

Eine Wechselwirkung von CPT, TMS und der vollen Dosis MPH in ihrem Einfluss auf die MEP-Amplitude ist nachgewiesen (siehe Tab. 6). Auch ohne den Einfluss der TMS-Paradigmen erreicht die Wechselwirkung erster Ordnung zwischen Bedingung und MPH Signifikanzniveau (siehe Tab. 14). Damit ist nachgewiesen, dass Bedingung und MPH in ihrer modulierenden Wirkung auf die MEP-Amplitude interagieren. Der größere Gruppenunterschied für die Bedingung ($F = 35,46$) im Vergleich zu MZP ($F = 8,01$) ließe auf einen stärkeren Einfluss der Bedingung schließen.

Unter der Bedingung Attention erreicht der Hauptfaktoreffekt für MPH einzeln Signifikanzniveau ($p = 0,024$), nicht jedoch in der Wechselwirkung mit ISI ($p = 0,069$) nicht signifikante Wechselwirkung erster Ordnung (siehe Tab. 16). Anders verhält es sich für die Bedingungen Go (siehe Tab. 18) und NoGo (siehe Tab. 20). Unter diesen Bedingungen interagieren MPH und ISI in signifikanter Weise miteinander (signifikante Wechselwirkung erster Ordnung). Es lässt sich also ableiten, dass Attention, als Aufgabe zur Aufmerksamkeitsfokussierung, weniger stark

mit den beiden Hauptfaktoren (MPH und ISI) interagiert als Go und NoGo. Aus dem geringen Gruppenunterschied für MPH ($F = 5,65$) (siehe Tab. 16) ließe sich eine geringe Interaktion der Bedingung Attention mit MPH interpretieren. Hypothese 10 wäre damit nicht bestätigt.

In der Darstellung der Mittelwerte kommt die Amplitude für Attention unter MPH minimal größer zur Darstellung als ohne MPH-Einfluss (siehe Abb. 14 und Tab. 15). Allerdings ist die Aussage der Mittelwerte durch die hohe Standardabweichung limitiert, so dass die beschriebenen Unterschiede wohl eher als Teil der biologischen Streuung zu interpretieren sind.

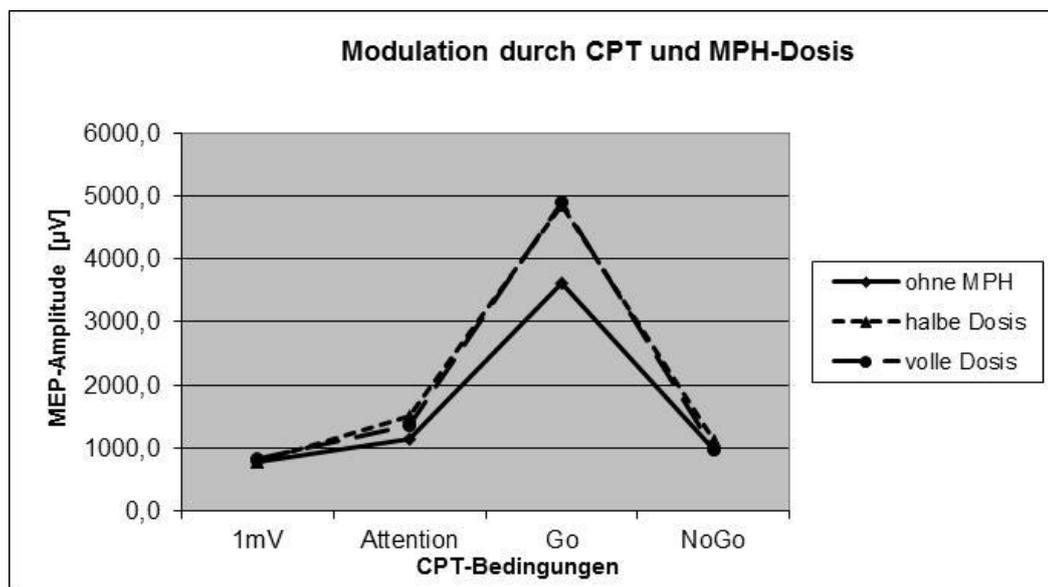


Abb. 15: Modulation durch CPT und MPH-Dosis, $n=18$

In Tab. 22 wird der Einfluss der Hauptfaktoren Bedingung, ISI und MPH dargestellt, wobei letzterer, repräsentiert durch MZP, in den drei Ausprägungen ohne MPH, halbe Dosis, volle Dosis einfließt. Für die drei Dosierungen ergibt sich bei signifikanten Hauptfaktoreffekten keine signifikante Wechselwirkung zweiter Ordnung. Der Faktor MZP interagiert signifikant mit dem Faktor ISI, nicht jedoch mit dem Faktor Bedingung. Der Hauptfaktor Bedingung als Äquivalent der behavioralen Modulation zeigt mit $F = 103,81$ den mit Abstand größten Gruppenunterschied, während der Gruppenunterschied für MZP vergleichsweise gering ist ($F = 6,15$). Man könnte also interpretieren, dass die Dosis des MPH einen geringen Einfluss auf die MEP-Amplitude hat, insbesondere in Kombination mit der Bedingung. In der Annahme, dass nicht der zeitliche

Verlauf, sondern das Medikament MPH für die Modulation der MEP-Amplitude verantwortlich ist, wird der within-subject-Faktor Dosisgruppe (ohne MPH, halbe Dosis, volle Dosis) gebildet. Auch er erreicht weder allein noch in seiner Interaktion mit den Hauptfaktoren Signifikanzniveau (siehe Tab. 23). In der Darstellung der Mittelwerte in Abb. 15 und Tab. 25 erscheint der Einfluss der Bedingung Attention in seinem fazitätierenden Effekt bereits durch die halbe Dosis MPH gesteigert. Der Effekt der Dosissteigerung von 0,5 auf 1,0 mg / kg KG erscheint dagegen minimal. Limitierend für die Interpretierbarkeit der Mittelwerte ist auch hier die hohe Standardabweichung zu nennen.

Eine dosisabhängige Wirkung von MPH auf die Blockade des Dopamin-Transporters weisen Volkow et al. in ihren Untersuchungen mittels bildgebender Verfahren nach [166] und zeigen, dass therapeutische Dosen eine Steigerung der extrazellulären Dopamin-Konzentration bewirken [165]. Konkret kann die Arbeitsgruppe an einer Gruppe von 11 gesunden Erwachsenen eine dosiabhängige Blockade des Dopamin-Transporters nach oraler Applikation von unretardiertem Methylphenidat, in diesem Falle Ritalin®, nachweisen. Nach Einnahme von 5 mg waren 12 % blockiert, nach 10 mg 40 %, nach 20 mg 54 %, nach 40 mg 72% und nach 60 mg waren 74% blockiert [166]. Somit ist die Blockierung der DAT-Rezeptoren nicht proportional zur applizierten Dosis MPH, sondern nimmt bei Dosissteigerungen im oberen Dosisbereich (40, 60 mg) deutlich weniger zu als im unteren Dosisbereich. Laut Volkow et al. (1998) waren bei einer Dosis von 0,25 mg /kg KG bereits 50 % der Rezeptoren blockiert [166]. Dieses Untersuchungsergebnis könnte eine Erklärung für die Amplitudenänderungen unter den MPH-Dosen darstellen. In unserer Untersuchung ergibt sich für die halbe Maximaldosis eine gewichtsabhängige Dosis von 0,40 mg / kg KG, so dass bei halber Dosis schon deutlich mehr als die Hälfte der DAT-Rezeptoren blockiert wären.

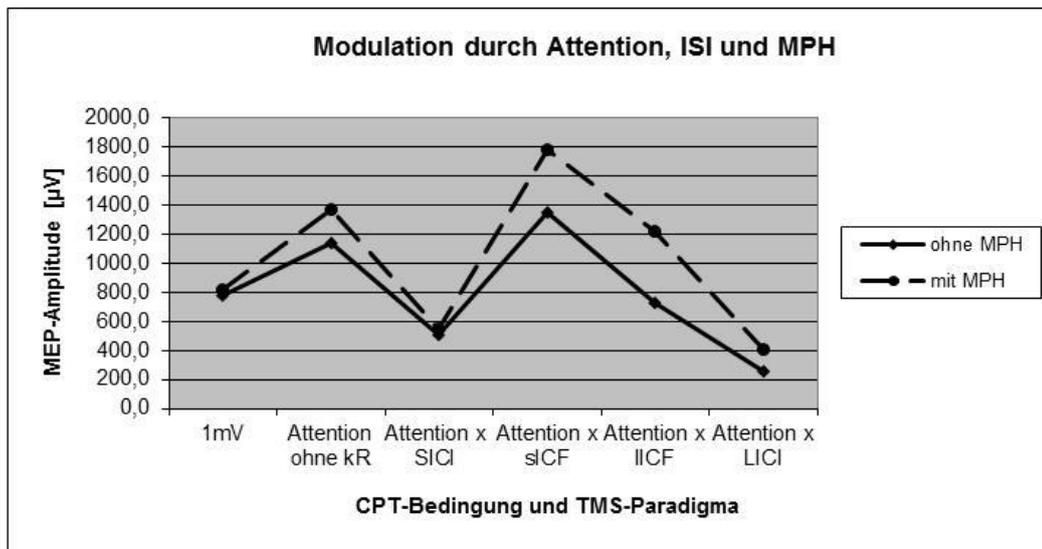


Abb. 16: Modulation durch CPT (Attention), ISI und MPH, n=31

Bezüglich SICI und LICI wurden für gesunde Erwachsene nach Einnahme von Einzeldosen MPH sehr kontroverse Ergebnisse veröffentlicht. Kirschner et al. (2003) beschreiben eine Steigerung sowohl der SICI als auch der ICF durch MPH (0,6 mg / kg KG, Maximaldosis 40 mg) [87]. Moll et al. (2003) beschreiben dagegen zwar eine positive Beeinflussung der ICF unter 10 mg unretardiertem MPH können jedoch keinen Effekt auf die SICI für gesunde Erwachsene nachweisen [100]. In der gleichen Arbeitsgruppe [102] wird im Jahr 2000 für kindliche ADHS-Patienten bei Einmalgabe von 10 mg MPH-SR eine Verbesserung der SICI beschrieben. Gilbert et al. (2006) finden eine verringerte Inhibition unter Verwendung von 0,5 mg MPH-SR [64]. Ilic et al. (2003) beschreiben eine reduzierte SICI nach Einnahme von 40 mg MPH [80]. Alle diese Ergebnisse wurden unter Ruhebedingungen erhoben.

In Kombination von SICI und Attention zeigt in unserer Untersuchung MPH in der Darstellung der Mittelwerte einen geringen Effekt auf die MEP-Amplitude (siehe Abb. 16, Tab. 17). Die Änderung der MEP-Amplitude im Vergleich der Mittelwerte unter der Kombination von Attention und LICI zeigt mit MPH eine deutliche Inhibition, die jedoch geringer ausfällt als ohne MPH. Auch im Vergleich zur 1mV-Amplitude zeigt sich für SICI und LICI kaum ein MPH-Effekt (siehe Abb. 16). Insgesamt zeigt sich unter der Kombination von Attention mit den inhibitorischen TMS-Paradigmen eine Inhibition. Diese scheint durch MPH wenig, insbesondere nicht im Hinblick

auf eine Verstärkung der Inhibition beeinflusst. Hypothese 11 scheint damit nicht bestätigt. Limitierend für die Aussagefähigkeit ist hier wiederum die hohe Standardabweichung zu nennen. Eine direkte Beeinflussung der GABAergen IICI [173] und SICI [139] durch den indirekten Dopamin-Agonisten MPH [119, 150, 151, 159] ist unwahrscheinlich.

In Kombination mit Attention scheint IICF inhibierend auf die MEP-Amplitude (siehe Abb. 16 und Tab. 17) zu wirken. Mögliche Ursachen der unerwarteten Modulation durch IICF wurden bereits diskutiert. Betrachtet man nun den MPH-Effekt auf dieses Phänomen in der Mittelwertdarstellung, so scheint die inhibierende Wirkung nicht nur abgeschwächt, sondern im Vergleich zur 1mV-Amplitude fazitätierend, was dem erwarteten Effekt von IICF entspräche. Es scheint also, als habe MPH einen Effekt im Sinne einer Verstärkung der fazitätierenden Wirkung von IICF. Auch der fazitätierende Effekt der sICF scheint durch MPH verstärkt (siehe Abb. 16 und Tab. 17). Diese Ergebnisse würden sich mit denen von Ilic et al. (2003) und Moll et al. (2003) decken, die bei gesunden Erwachsenen keine Beeinflussung der Inhibition (Moll et al.) bzw. eine Disinhibition (Ilic et al.) unter MPH beschreiben [80, 100]. Insgesamt zeige MPH damit vornehmlich eine Verstärkung fazitätierender Prozesse bei gesunden Erwachsenen, womit Hypothese 12 nicht bestätigt wäre. Als limitierender Faktor für die Interpretierbarkeit dieser Beobachtungen sind jedoch auch an dieser Stelle die hohen Standardabweichungen zu nennen.

Kirschner et al. (2003) weisen in ihrer doppelblinden und placebokontrollierten cross-over-Studie an 8 gesunden Erwachsenen unter durchschnittlich 0,6 mg / kg KG Ritalin® eine Verstärkung von inhibitorischen und fazitätatorischen Prozessen nach. Sie diskutieren neben der inhibitionsverstärkenden dopaminvermittelten Wirkung eine Neuromodulation durch indirekte noradrenerge Wirkung von MPH. Diese Hypothese wird gestützt durch die Ergebnisse von Plewnia et al. (2001) und Radisavljevic et al. (1994) [118, 122], die eine noradrenerg vermittelte Verstärkung der ICF beschreiben, durch die Ergebnisse von Boroojerdi et al. (2001), die eine verstärkte ICF durch D-Amphetamin beschreiben [12]

und durch klinische Erfahrungen im Einsatz von MPH zur Behandlung der Narkolepsie über vornehmlich noradrenerge Mechanismen [87]. Eine verstärkte Fazilitation unter MPH in einer Gruppe gesunder Erwachsener beschreiben auch Moll et al. (2003) [100] und erklären dieses Ergebnis über den Ansatz der noradrenerg vermittelte Modulation. Dieser Ansatz könnte die in unserer Untersuchung gefundene Verstärkung fazilitierender Prozesse, besonders auf behavioraler Ebene, durch MPH erklären. Eine noradrenerge Beeinflussung der teilweise GABAerg und glutaminerg [123, 139, 173] vermittelten motorischen Modulation scheint jedoch unwahrscheinlich.

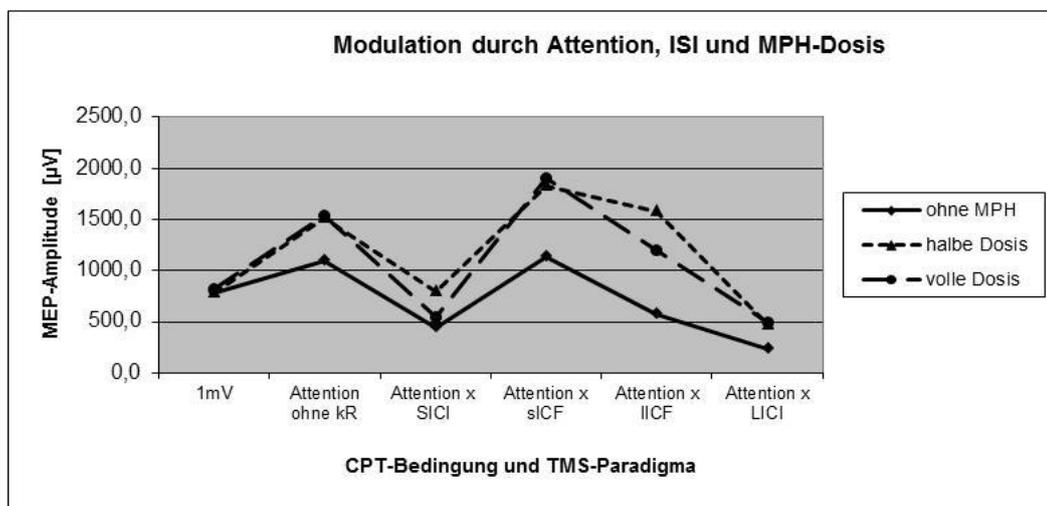


Abb. 17: Modulation durch CPT (Attention), ISI und MPH-Dosis, n=18

In der Betrachtung der Mittelwerte für die MPH-Dosis auf die kombinierte Wirkung von Attention und TMS-Paradigma scheinen sich unterschiedliche und teilweise kontroverse Auswirkungen auf die MEP-Amplitude zu ergeben. Unter der vollen Dosis MPH scheint IICF in Kombination mit Att einen inhibitorischen Effekt zu haben. Der kombinierte Einfluss von IICF, Attention und voller MPH-Dosis scheint wiederum eine Steigerung der MEP-Amplitude im Sinne einer Fazilitation zu bedingen. Die halbe MPH-Dosis scheint in Kombination mit der CPT-Bedingung Attention und IICF in der Gruppe der 18 Probanden eine Erhöhung der MEP-Amplitude von über 1 mV (siehe Tab. 26) und damit eine deutliche Fazilitation zu bewirken. Unter der Maximaldosis stellt sich die MEP-Amplitude kleiner dar als unter halber Dosis, nämlich mit einer Fazilitation von 0,38 mV im Vergleich zum Ausgangswert ohne MPH.

Die Änderung der MEP-Amplitude im Sinne einer Fazilitation durch Attention ist für die halbe Dosis deutlich stärker als im Schritt zur vollen Dosis (siehe Abb. 17, Tab. 24). Auch hier ist die Aussagefähigkeit der teilweise sehr geringen Änderungen der Mittelwerte durch die hohe Standardabweichung entscheidend limitiert! Der MPH-Effekt ist somit, wie bereits beschrieben, zwar nachgewiesen (siehe Tab. 6), nicht aber dosisproportional (siehe Tab. 22 und 23). Hypothese 17 ist damit nicht bestätigt.

6.2.3. Fazilitationsbedingung

Die Go-Bedingung als Aufgabe „drücke den Taster“, wird im hier vorgestellten Design durch einen roten Lichtreiz in Folge eines gelben Ankündigungsreizes im Rahmen des Continuous-Performance-Test (CPT) vom AX-Typ repräsentiert und als fazilitierender Anteil der behavioralen Modulation der motorischen Antwort interpretiert. Im Mittelwertvergleich erscheint unter dem Einfluss der Go-Bedingung allein mit einer Amplitude von 3,6 mV und damit einer Änderung von ca. 2,9 mV, im Vergleich zur 1mV-Amplitude, ein großer fazilitierender Effekt. Hypothese 2 scheint damit bestätigt. Go scheint die anderen behavioralen Modulatoren Attention (siehe 6.2.2.) und NoGo (siehe 6.2.4.) in ihrer „Wirksamkeit“ auf die motorische Antwort zu übertreffen (siehe Abb. 12 und Tab. 10). Eine „Dominanz“ von Go könnte auch anhand der F-Werte in Tab. 16, 18, 20 interpretiert werden. In ihrer Studie beschreiben Yamanaka et al. (2002) eine gesteigerte EMG-Hintergrundaktivität unter Go-Bedingungen [176]. Leocani et al. (2000) stellen in ihrer Untersuchung keine signifikante Veränderung der MEP-Amplitude unter Go-Bedingung in einem auditiven Go/NoGo-Paradigma [93] dar. Kratz et al. (2009) beschreiben eine deutliche MEP-Aktivität nach Go-Bedingungen, ohne deren Hintergrund näher zu beleuchten [88]. Die Änderungen der Mittelwerte sind in unserer Untersuchung in ihrer Aussagefähigkeit, wie bereits erwähnt, durch hohe Standardabweichungen deutlich limitiert.

Nakata et al. (2006) dagegen beschreiben eine größere MEP-Amplitude unter Go-Bedingungen in einem Go/NoGo-Paradigma aus kombinierter auditiver (S1) und elektrischer (S2) Reizpräsentation [107]. In ihrer Arbeit

aus dem Jahr 2004 diskutieren Nakata et al. die Unabhängigkeit der Go/NoGo-Entscheidung von somatosensorischen Reizen inkl. akustischer und visueller Darbietung [106]. Yamamaka et al. (2002) beschreiben in einem komplexen Go/NoGo-Paradigma für die Go-Bedingung, die an die Ausführung einer Drück- (push-) Bewegung gebunden ist, ebenfalls eine Steigerung der MEP-Amplitude. Für die Loslass- (release-) Go-Aufgabe wird dagegen eine reduzierte MEP-Amplitude beschrieben. Anhand parallel erhobener ereigniskorrelierter Potenziale über dem frontocentralen Kortex diskutieren Yamanaka et al. (2002) die Unabhängigkeit von Go/NoGo Entscheidungen vom nachfolgenden motorischen Programm [176]. Eine Unabhängigkeit von behavioraler (Go/NoGo-Paradigma) und motorischer Modulation wird durch unsere Ergebnisse nicht gezeigt. Vielmehr ist ein Zusammenhang beider Prozesse in Form signifikanter Wechselwirkungen erster Ordnung nachgewiesen (siehe Tab. 9).

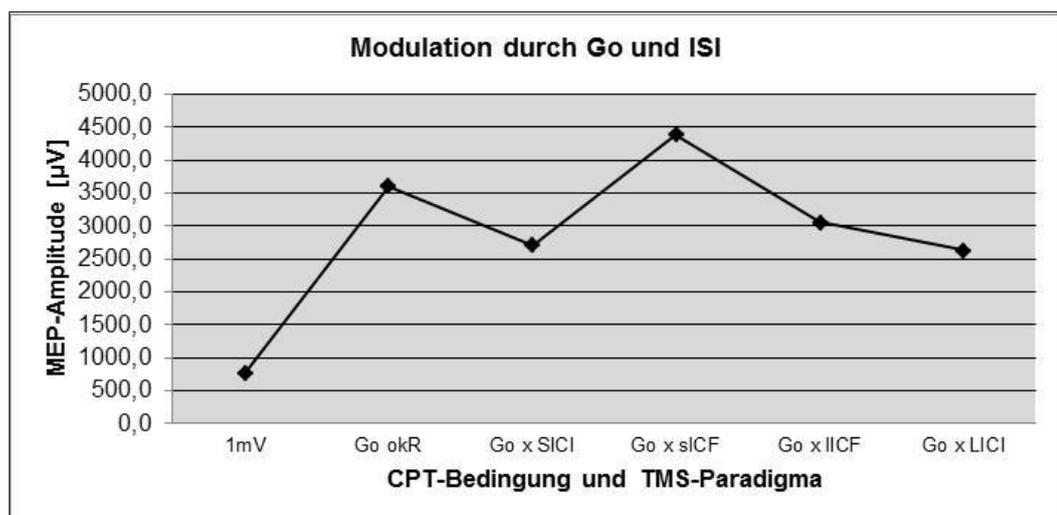


Abb. 18: Modulation durch CPT (Go) und ISI ohne MPH, n=31

In der Darstellung der Mittelwerte der MEP-Amplituden für die Kombination mit Go erscheinen SICI und LICI inhibitorisch (siehe Abb. 24 und Tab. 12) im Vergleich zum Effekt von Go allein (siehe Abb. 18, Tab. 10). Vergleicht man wiederum die Änderung der MEP-Amplitude unter den inhibitorischen TMS-Paradigmen in Kombination mit Go mit dem 1mV-Niveau (siehe Abb. 18), so imponiert eine Amplitudensteigerung. Hypothese 6 scheint damit nicht bestätigt. Kratz et al. (2009) beschreiben zwar eine Reduktion der Amplitude nach ISI 3ms im Paradigma [90] unter

Go-Bedingungen, ohne dass dieser Effekt jedoch signifikant sei [88]. Hoegl et al. (2012) beschreiben eine signifikante Reduktion der SICl unter Go-Bedingungen [74] allerdings für kindliche ADHS-Patienten. Conte et al. (2008) stellen in ihrer Untersuchung keinerlei signifikanten Effekt von SICl und LICl in Kombination mit der Aufgaben-Bedingung auf die MEP-Amplitude, unabhängig vom Inhalt der Aufgabe fest [35], wobei einschränkend zu sagen ist, dass es sich in der Aufgabenstellung nicht um ein Go/NoGo-Paradigma handelt.

Unter der Kombination aus Go-Bedingung und sICF erscheint eine Fazilitation, die in ihrer Ausprägung den Effekt von Go allein zu übertreffen scheint (siehe Abb. 19, Tab. 10 und 12). Ein summativer Effekt von behavioraler und motorischer Fazilitation könnte anhand dieser Ergebnisse angenommen werden. Damit scheint Hypothese 7 für sICF bestätigt. Go-Bedingung und IICF gemeinsam bewirken ein weniger eindeutiges Bild. Die Kombination mit IICF zeigt im Gegensatz zu sICF keine weitere Verstärkung der Fazilitation durch Go, sondern ergibt eine weniger starke Fazilitation ähnlich wie die Kombination mit den inhibitorischen TMS-Paradigmen LICl und SICl. Insgesamt scheint Hypothese 7 damit nicht bestätigt. Aus Abb. 24 ließe sich eine erhebliche Dominanz der fazilitierenden behavioralen Modulation ablesen, die Aussagefähigkeit der Mittelwertdarstellung ist jedoch durch hohe Standardabweichungen eingeschränkt. Eine signifikante Wechselwirkung von Bedingung und ISI ist, wie bereits erwähnt, statistisch nachgewiesen (siehe Tab. 9). Eine direkte Beeinflussung der dopaminerg, noradrenerg und acetylcholinerg [120] vermittelten Prozesse der behavioralen Modulation und der glutaminerg und GABAerg [123, 139, 173] vermittelten motorischen Modulation erscheint jedoch unwahrscheinlich.

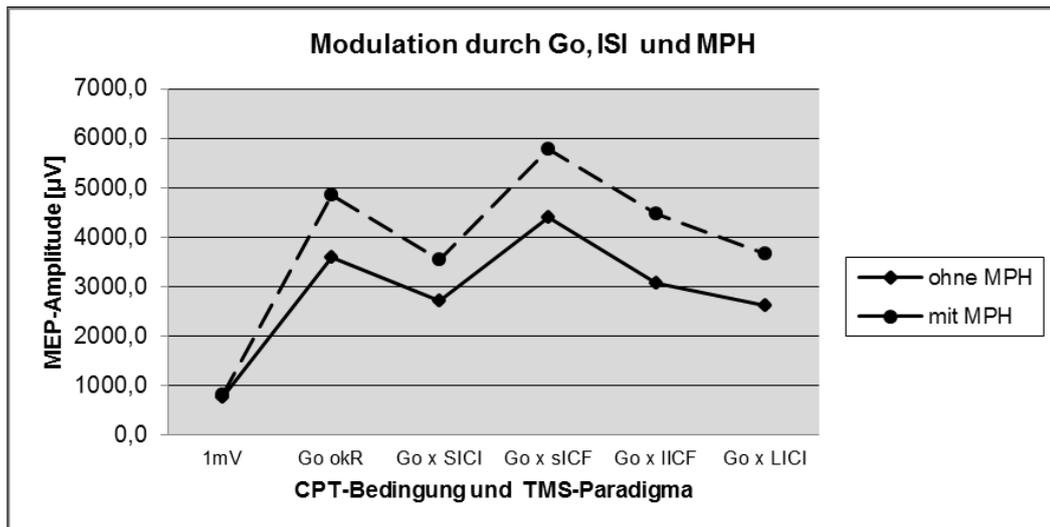


Abb. 19: Modulation durch CPT (Go), ISI und MPH, n=31

Eine signifikante Wechselwirkung aller drei Hauptfaktoren auf die MEP-Amplitude ist nachgewiesen (siehe Tab. 6). Unter der Go-Bedingung interagieren ISI und MPH signifikant (siehe Tab. 18), was unter Attention nicht der Fall ist (siehe Tab. 16). Somit scheint Go als facilitierender Modulator auf behavioraler Ebene stärker mit MPH und ISI zu interagieren als die Aufgabe zur Aufmerksamkeitsfokussierung (Attention).

In der Darstellung der Mittelwerte imponiert der starke facilitierende Effekt von Go (siehe Abb. 24) durch MPH noch verstärkt (siehe Abb. 19) und scheint eine MEP-Amplitude von mehr als 4,9 mV und damit einen Unterschied zur 1mV-Amplitude von mehr als 4,0 mV (siehe Tab. 15 und Abb. 14) zu ergeben. Hypothese 10 scheint damit in Bezug auf Go nicht bestätigt. Es hat den Anschein als verstärkte MPH den ohnehin stark facilitierenden Effekt der Go-Bedingung. Dieses Ergebnis deckt sich mit dem Ergebnis einer facilitierenden Wirkung von MPH wie bei Moll et al. (2003) und Kirschner et al. (2003) beschrieben [87, 100] und als noradrenerg vermittelt diskutiert. Hannestad et al. (2010) beschreiben eine dosisabhängige Blockade des Noradrenalin-Transporters durch MPH [71]. In den Mittelwerten der MEP-Amplituden auf die Aufgabenbedingung Go wird bereits durch die halbe Dosis MPH eine Facilitation dargestellt. Mit der weiteren Steigerung der Dosis erscheint auch eine weitere Facilitation (siehe Tab. 25 und Abb. 15).

In der Mittelwertdarstellung für die Kombination von Go und TMS-Paradigma scheinen alle Amplituden unter der vollen Dosis MPH eine Fazilitation zu erfahren (siehe Abb. 19 und Tab. 19). Die Hypothesen 13 und 14 scheinen damit nicht bestätigt. Limitierend für die Aussagefähigkeit der Mittelwerte ist auch hier die hohe Standardabweichung zu nennen.

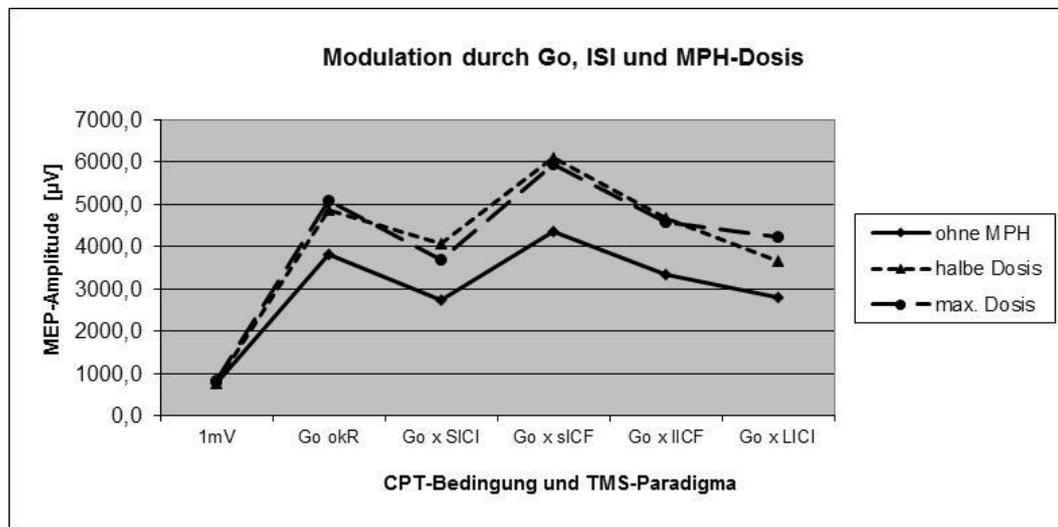


Abb. 20: Modulation durch CPT (Go), ISI und MPH-Dosis, n=18

In der Betrachtung des Effektes der MPH-Dosis auf die kombinierte Wirkung von Go und TMS-Paradigma scheinen sich unterschiedliche und teilweise kontroverse Auswirkungen auf die MEP-Amplitude zu ergeben (siehe Tab. 27). Während für die Bedingung Go allein und die Kombination mit LICI eine Zunahme der MEP-Amplitude im Sinne einer Fazilitation unter der Dosissteigerung von MPH feststellbar scheint, zeigen SICI, sICF und IICF im ersten Dosierungsschritt eine Fazilitation. Im zweiten Dosierungsschritt aber imponiert eine Abnahme der MEP-Amplitude im Vergleich zur halben Maximaldosis (siehe Abb. 20 und Tab. 27). Insgesamt ist ein MPH-Effekt also eindeutig nachgewiesen (siehe Tab. 6), nicht jedoch in dosisproportionaler Weise (siehe Tab. 22). Hypothese 17 ist damit nicht bestätigt.

In der Betrachtung der Mittelwerte der Antwortamplituden scheint deutlich zu werden, dass bereits bei halber Dosis eine deutliche pharmakologische Wirkung sichtbar ist (siehe Tab. 25 und Tab. 27). Die Dosissteigerung erreichte nicht die statistische Effektstärke um einen signifikanten Effekt

auszumachen (siehe Tab. 22). Die Aussagefähigkeit ist durch geringe Mittelwertunterschiede und hohe Standardabweichungen limitiert.

6.2.4. Inhibitionsbedingung

Die NoGo-Bedingung mit der Aufgabe „drücke den Taster nicht“ wird im hier vorgestellten Design der Unterdrückungsreiz (Farbe grün) nach einem Aufmerksamkeitsreiz (gelbes Licht) repräsentiert. Die Antwortunterdrückung gilt als Maß der zentralen Inhibitionsfähigkeit [45, 46, 95, 97, 109, 124] und wird als inhibitorischer Anteil der behavioralen Modulation interpretiert. Reaktionszeit und Fehlerzahl könnten als Korrelat der selektiven oder Daueraufmerksamkeit interpretiert werden, sind aber designbedingt nicht aussagefähig.

In der Darstellung der Mittelwerte der MEP-Amplituden scheint NoGo eine minimale Fazilitation im Vergleich zur 1mV-Schwelle zu bewirken, aber unter dem Niveau der Fazilitation durch Attention zu bleiben (siehe Tab. 10). Hypothese 3 scheint damit nicht bestätigt. Leocani et al. beschreiben eine primäre Fazilitation in Folge des NoGo-Reizes gefolgt von einer signifikanten Inhibition [93]. Coxon et al. 2007 kommen in ihrer Untersuchung zu dem Ergebnis, dass die selektive Unterdrückung einer Antwort (NoGo) in einem Regelkreis aus Interaktionen zwischen präfrontalem Kortex und Basal-Ganglien abläuft, in deren Folge eine nicht-selektive Unterdrückung der Bewegung erfolgt [38]. Als zugrunde liegender Prozess wird die Aktivierung eines schnellen Regelkreises unter Einbeziehung des Nucleus subthalamicus, als eine nicht selektive Bremse für die kortikospinale Antwort aus dem Motorkortex und damit die Unterdrückung der geplanten Bewegung diskutiert [99, 108]. Eine Aktivität in den präsupplementär motorischen Arealen wird als Teil dieses Netzwerkes angenommen [39].

Yamanaka et al. (2002) beschreiben eine reduzierte EMG-Amplitude nach NoGo. Sie diskutieren NoGo als den aktiven Prozess ein bereits zur Verfügung stehendes Motorik-Programm zu unterbrechen [176]. Diese Hypothese könnte die in unserer Untersuchung gefundene Konstellation erklären. Die Ausprägung der MEP-Amplitude auf den NoGo-Reiz ist größer als der Ruhe-Ausgangswert (1mV) aber kleiner als die Amplitude

nach Attention. In unserem Design entspräche die Amplitude nach Attention dem stehenden Antwortprogramm, welches von NoGo inhibiert würde, was sich in einer Reduktion der MEP-Amplitude widerspiegelte. Limitierend für die Aussagefähigkeit der Mittelwerte sind allerdings, wie bereits erwähnt, die geringen Mittelwertunterschiede, bei hohen Standardabweichungen (siehe Tab. 10).

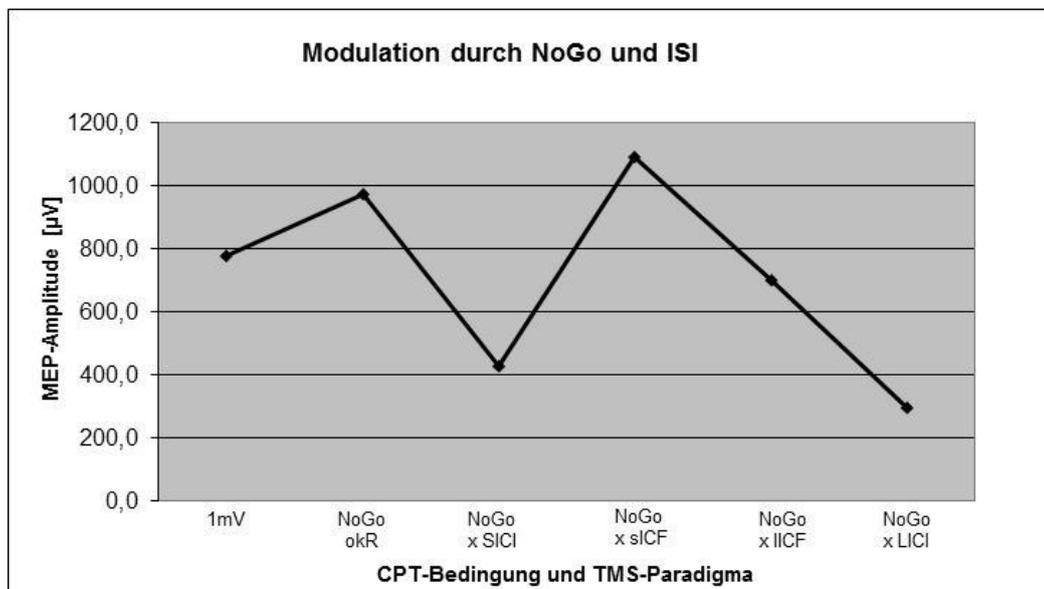


Abb. 21: Modulation durch CPT (NoGo) und ISI ohne MPH, n=31

In Kombination der NoGo-Bedingung mit den TMS-Paradigmen erscheint hypothesenkonform ein inhibierender Effekt von SICI und LICl (siehe Abb. 21, Tab. 10 und 13). Damit scheint Hypothese 8 bestätigt.

Dieses Ergebnis würde im Hinblick auf die SICI durch Kratz et al. (2009) bestätigt, die eine Amplitudenreduktion unter NoGo-Einfluss zeigen können [88]. Ebenso findet sich eine reduzierte Amplitude für SICI unter NoGo-Bedingungen bei Sohn et al. (2002) [146]. In der gleichen Untersuchung wird eine Disinhibition, also Amplitudensteigerung durch LICl unter NoGo-Bedingungen beschrieben [146], was im Gegensatz zu unseren Ergebnissen stünde (siehe Abb. 21 und Tab. 13). Die sICF scheint in Kombination mit NoGo-Bedingung eine Fazilitation (siehe Abb. 21 und Tab. 17) zu bewirken. Hypothese 9 wäre damit teilweise bestätigt. Für IICF ergäbe sich ein unerwarteter Effekt der Inhibition in Kombination mit NoGo. Hypothese 9 wäre damit teilweise nicht bestätigt.

Die Aussagefähigkeit ist allerdings aufgrund der hohen Standardabweichungen limitiert. Eine Interaktion von behavioraler und motorischer Modulation ist zwar nachgewiesen (siehe Tab. 9), eine direkte Beeinflussung der dopaminergen, nordadrenerg und acetylcholinerg vermittelten Aufmerksamkeitsprozesse [120] auf die glutaminergen und GABAergen motorischen Prozesse [123, 139, 173] scheint jedoch unwahrscheinlich.

In Tab. 6 ist eine signifikante Interaktion zwischen MPH und Bedingung nachgewiesen. In der Darstellung der Mittelwerte zeigt sich für NoGo unter MPH eine minimale Erhöhung der MEP-Amplitude (siehe Abb. 14 und Tab. 15). Hypothese 10 wäre für NoGo nicht bestätigt. Wie bereits erwähnt, ist die Aussagefähigkeit der Mittelwerte ist jedoch durch geringe Gruppenunterschiede und hohe Standardabweichungen limitiert.

In der Darstellung der Mittelwerte für die Gruppe der 18 Probanden die einer Drei-Punkt-Messung unterzogen werden, scheint die NoGo-Bedingung unter halber Dosis MPH fazitätierend, unter der Dosissteigerung von der halben zur vollen Dosis MPH weniger stark fazitätierend zu wirken (siehe Abb. 15, Tab. 25). Die Aussagefähigkeit ist durch geringe Gruppenunterschiede und hohe Standardabweichungen eingeschränkt.

In der entsprechenden Analyse der Varianzen (ANOVA, Tab. 22) interagieren Bedingung und MPH-Dosis ebensowenig signifikant wie Dosisgruppe und Bedingung.

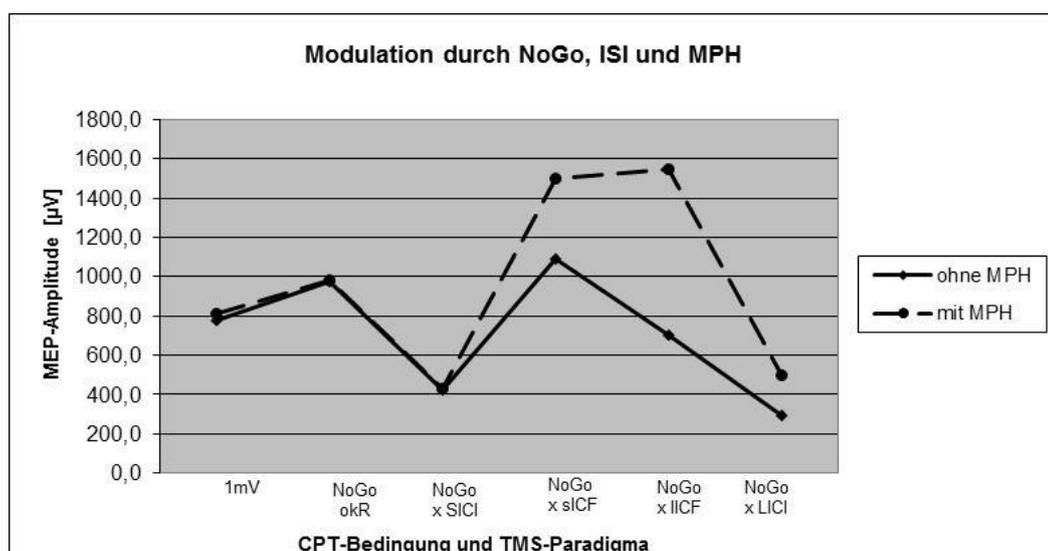


Abb. 22: Modulation durch CPT (NoGo), ISI und MPH, n=31

Wie bereits mehrfach erwähnt interagieren MPH, ISI und Bedingung signifikant (Wechselwirkung zweiter Ordnung) (siehe Tab. 6). Unter NoGo zeigt sich die Interaktion zwischen ISI und MPH ebenfalls signifikant ($p = 0,003$) im Sinne einer Wechselwirkung erster Ordnung (siehe Tab. 20). Unter MPH ergibt sich für den kombinierten Effekt aus SICl und NoGo in der Darstellung der Mittelwerte eine geringe Fazilitation (siehe Tab. 21). Eine Disinhibition mit steigender MEP-Amplitude unter MPH beschreiben auch Ilić et al. (2003) in der Gruppe gesunder Erwachsener [80]. Moll et al. (2003) weisen keinerlei Einfluss von MPH auf ein Inhibitionsparadigma mit kurzem ISI bei gesunden Erwachsenen nach [100]. In der Mittelwertdarstellung für die LICl in Kombination mit NoGo scheint unter MPH eine Fazilitation sichtbar. Die Änderung der MEP-Amplitude erscheint größer als für NoGo mit SICl (siehe Abb. 22 und Tab. 21). Hypothese 15 wäre nicht bestätigt. In Kombination von NoGo mit den fazilitierenden TMS-Paradigmen scheint es unter MPH dagegen zu einer deutlich gesteigerten MEP-Amplitude und damit zu einer Fazilitation zu kommen. Dieser Effekt scheint für sICF wie für IICF feststellbar (siehe Abb. 22 und Tab. 21). Hypothese 16 wäre nicht bestätigt. Für IICF imponiert im Vergleich der Mittelwerte die größte Veränderung der MEP-Amplitude im Sinne einer Fazilitation. Unter NoGo-Bedingungen scheint MPH also die motorische Fazilitation bei gesunden Erwachsenen zu verstärken. Dieses Ergebnis würde sich mit denjenigen von Moll et al. [100] die eine „verbesserte“ ICF unter MPH im Trend ($p = 0,05$) beschreiben, decken. Kirschner et al. (2002) beschreiben einen signifikanten Einfluss der ICF unter MPH ($p = 0,02$). Allerdings muss auch hier die stark limitierte Aussagefähigkeit und Interpretierbarkeit der Mittelwerte in unserer Untersuchung durch geringe Gruppunterschiede und hohe Standardabweichungen benannt werden.

Eine Wechselwirkung der drei Modulatoren in der Beeinflussung der motorischen Antwort ist jedoch nachgewiesen (siehe Tab. 6).

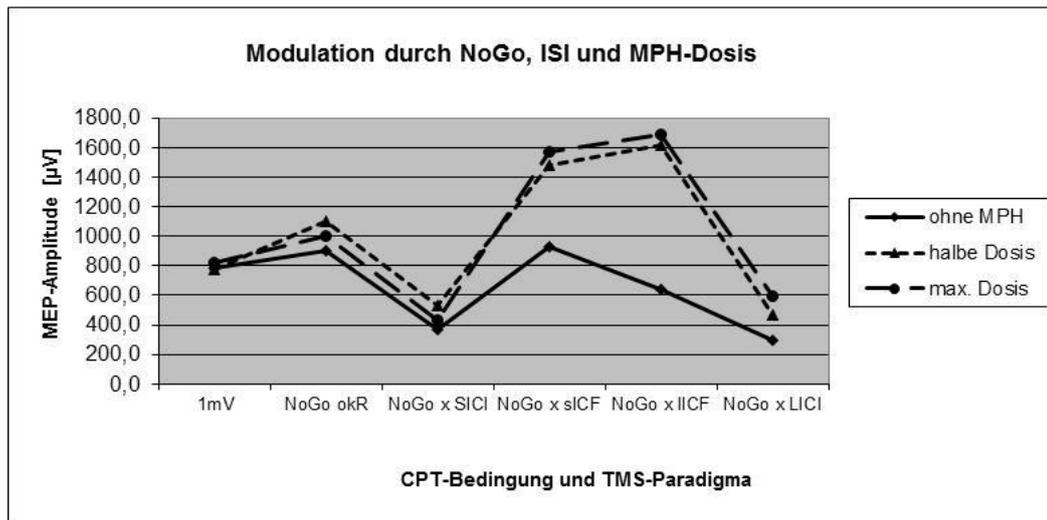


Abb. 23: Modulation durch CPT (NoGo), ISI und MPH-Dosis, n=18

In der Darstellung der Mittelwerte scheint der Anteil der halben Dosis MPH am Gesamtmodulationseffekt von sICF, IICF und LICl größer als der Effekt der Steigerung bis zur Maximaldosis (siehe Abb. 23 und Tab. 28). Es werden teilweise entgegengesetzte Effekte zur Wirkungsweise unter halber Dosis erzielt. Auch hier muss klar auf die eingeschränkte Interpretierbarkeit der Mittelwerte bei hohen Standardabweichungen und geringen Gruppenunterschieden hingewiesen werden, so dass die beschriebenen Effekte wohl der biologischen Streuung zuzurechnen sind. Zentrales Ergebnis der Untersuchung ist neben der mehrfach genannten Interaktion auf behavioraler und motorischer Ebene eine Interaktion beider Prozesse mit der pharmakologischen Modulation durch MPH (siehe Tab. 6). Die pharmakologische Modulation erfolgt dabei nicht dosisproportional. Hypothese 17 ist damit bestätigt.

6.2.5. Pharmakodynamik und Pharmakokinetik von MPH

Mit einer durchschnittlichen Dosis von 0,83 mg MPH pro kg Körpergewicht (KG) für die Enddosis liegt die verwendete Dosierung zwischen der empfohlenen Minimaldosis für die Behandlung kindlicher ADHS-Patienten und der Tagesmaximaldosis von 100 mg / d [5, 171] und liegt im Bereich der Werte aus vorhergehenden doppelblinden Untersuchungen zur Wirksamkeit von MPH im Erwachsenenalter (0,6 bis 1,1 mg / kg KG) [68, 91, 96, 148, 149, 172], zusammengefasst und in ihrer Wirksamkeit

bewertet in der Meta-Analyse von Faraone et al. (2004) [50] (siehe Tab. 33). Eine gute Effektstärke auf die Reduktion klinischer ADHS-Symptome bestätigen Rösler et al. (2009) auch bei stabiler Einstellung auf ein retardiert freisetzendes MPH-Präparat in einer Dosis von durchschnittlich 0,55 mg / kg KG über einen längeren Zeitraum (24 Wochen) [133].

In der Korrelation zwischen Serumkonzentration bzw. Clearance und Änderung der MEP-Amplitude wird lediglich unter voller Dosis MPH eine signifikante Korrelation mit dem Serumspiegel für die SICI-Amplitude unter Go-Bedingung im Niveau $r > (-) 0,45$; $p \leq 0,01$ erreicht. Dies wird von uns vor dem Hintergrund der fehlenden Korrelationen zwischen der Änderung der MEP-Amplitude und der Serumkonzentration bzw. der MPH-Clearance (siehe Tab. 29 bis 32) unter allen anderen Bedingungen als Artefakt interpretiert. Hypothese 18 ist damit nicht bestätigt. Auch Kirschner et al. (2003) können in ihrer doppelblinden, placebokontrollierten Studie im Crossover-Design keine Korrelation von MPH-Serumkonzentration und MEP-Parametern nachweisen. Auch hier erfolgt die Blutentnahme in engem zeitlichen Zusammenhang mit der TMS-Untersuchung [87]. Die Serumkonzentration wird in unserer Untersuchung im Verhältnis zum Lean-body-weight, also nach rechnerischer „Bereinigung“ bzgl. Geschlecht, Körperoberfläche und Gewicht angegeben. Mit einer durchschnittlichen Serumkonzentrationen von $8,22 \pm 2,83$ ng / ml (MW \pm SD) bei Einnahme der halben Maximaldosis und $17,44 \pm 7,76$ ng / ml bei voller Dosis (siehe Tab. 34) liegen die erhobenen Werte bereits bei halber Maximaldosis im therapeutischen Bereich nach Goodman und Gilman's „the pharmacological basis of therapeutics“ 10th ed. von 2,0 – 10,0 ng / ml [72]. Die MPH-Serumkonzentration wird mittels LC-MS (Flüssigkeitschromatographie mit massenspektrometrischer Auswertung mittels Quadropoldetektor im Hochvakuum) bestimmt. Die MPH-Clearance wurde nach der Formel Dosisrate x Verteilungsvolumen berechnet.

Unter Berücksichtigung der Arbeit von Volkow et al. (1998), die mit der Dosisabhängigkeit der Blockade des Dopaminrezeptors für die Dosissteigerungen in hohem Dosisbereich eine geringe Zunahme des blockierten Anteils zeigen [166], wären die geringen Effekte der Dosissteigerung von halber auf Maximaldosis erklärbar.

In der Fachinformation zu Medikinet retard® gibt der Hersteller die Maximalkonzentration (C_{max}) mit 6,4 ng / ml bei Einnahme von 20 mg als dosisproportional an, woraus sich 19,72 ng / ml für die Maximaldosis MPH und 9,6 ng / ml für die halbe Maximaldosis ergeben würden. Die Werte der unsererseits erhobenen MPH-Clearance entsprechen in etwa denjenigen aus den Angaben des Herstellers (Fachinformation): 9,42 ml / kg / min (= 0,565 l / h / kg) [47].

Ablaufbedingt war eine Blutentnahme mit maximalem Abstand zur letzten Medikamenteneinnahme - also morgens vor der Einnahme - nicht realisierbar. Mit einem zeitlichen Abstand von ca. drei Stunden zwischen Medikamenteneinnahme und Blutentnahme müssen die erhobenen Werte eher als Maximalkonzentrationen (C_{max}) denn als Basiskonzentrationen interpretiert werden. Damit entsprechen sie in etwa den erwarteten Werten, unterliegen aber auch erheblichen Schwankungen, z. B. durch einen hohen first pass-Effekt [14, 47], was die fehlende Korrelation von Serumkonzentration bzw. Clearance und MEP-Amplitude erklären könnte. In Ritschel und Kerns „handbook of basic pharmacokinetics“ (2004) wird darauf hingewiesen, dass im steady state, also nach stabiler Einstellung, die Konzentration nicht von der Dosis der Einzelgabe sondern ausschließlich von Clearance und Bioverfügbarkeit abhängt [129].

Die in unserer Untersuchung benannten unerwünschten Arzneimittelwirkungen finden sich sowohl in der Auflistung der Roten Liste als auch bei Rösler et al. (2009) und Barkley et al. (1990) [9, 133, 136]. Rösler et al. geben eine Häufung der UAW in der Einstellungsphase, also während der Dosissteigerung an [133]. Dies deckt sich mit der Beobachtung der UAW-Zunahme mit steigender Dosis in unserer Studie. Die beschriebenen Ergebnisse lassen zusammenfassend darauf schließen, dass MPH bei gesunden Erwachsenen einen eher geringen Effekt auf die motorische Exzitabilität hat. Dieser Effekt ist in der untersuchten Population bereits bei einer Dosierung von 0,5 mg / kg KG nachweisbar und ist nicht dosisproportional. Hypothese 17 ist damit nicht bestätigt.

6.2.6. behaviorale, motorische und pharmakologische Modulation

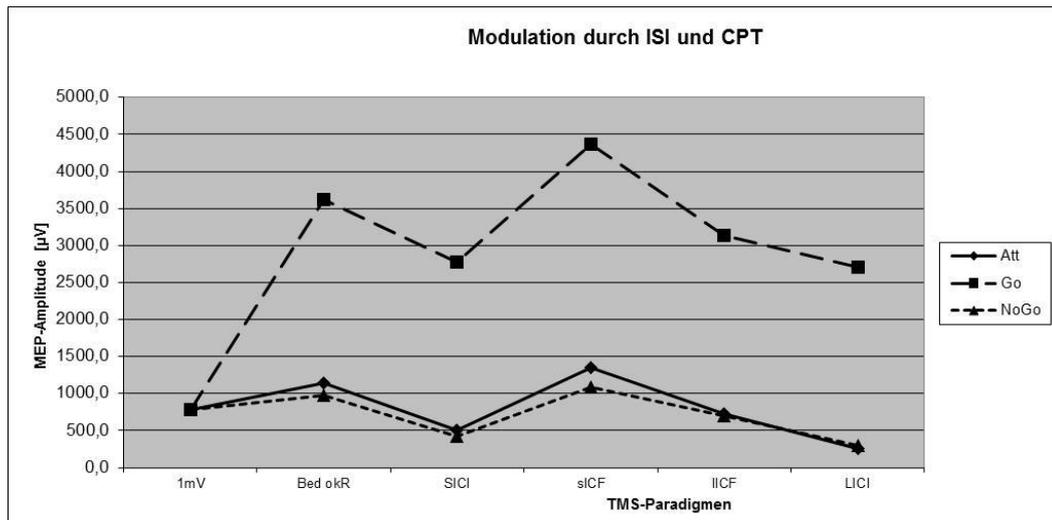


Abb. 24: behaviorale und motorische Modulation, $n=31$

Anhand der erhobenen Daten ist eine Interaktion der behavioralen (CPT) mit der motorischen (TMS) Modulation der MEP-Amplitude nachgewiesen (siehe Tab. 9). Anhand der Gruppenunterschiede ließe sich interpretieren, dass die behaviorale Modulation den Effekt der motorischen Modulation übertrifft und dass auf behavioraler Ebene die Paradigmen mit inhibitorischem (NoGo) und fazilitierendem (Go) Charakter die Aufgabe zur Aufmerksamkeitsfokussierung (Attention) in ihrem Effekt auf die MEP-Amplitude übertreffen (siehe Tab. 16, 18, 20). Aus der Betrachtung der einzelnen Mittelwerte ließe sich ableiten, dass die fazilitierende behaviorale Modulation (Go) bei gesunden Erwachsenen einen besonders großen Einfluss hat (siehe Abb. 24).

Die Mechanismen der behavioralen Modulation werden nach Posner et al. (2007) unterschiedlichen Hirnarealen zugeordnet. Die Aufmerksamkeitsaktivierung wird als noradrenerg vermittelt und frontal lokalisiert beschrieben. Die Aufmerksamkeitskontrolle und exekutive Funktionen werden präfrontal lokalisiert und als dopaminerg vermittelt beschrieben. Die selektive Aufmerksamkeit wird als frontal lokalisiert und acetylcholinerg vermittelt dargestellt [120]. Die Paradigmen der TMS, als motorische Modulation, ebenfalls mit einem heterogenen Transmitterprofil (GABA_A, GABA_B, Glutamat) [123, 139, 173], werden dem Motorkortex [29, 30, 105, 152] zugeordnet. Damit liegen der behavioralen und der

motorischen Modulation scheinbar völlig unterschiedliche Vorgänge zugrunde, was deren direkte Wechselwirkung unwahrscheinlich erscheinen lässt. Als Gemeinsamkeit beider Prozesse ist eine komplexe Vernetzung mit verschiedenen Hirnstrukturen unter Einbeziehung des okzipitalen Kortex, des Kleinhirns, des Thalamus sowie der Basalganglien [28, 36, 38, 49] zu nennen. In unserer Untersuchung können wir zeigen, dass intra-motorkortikale Prozesse und aufgaben-assoziierte Regelkreise die motorische Exzitabilität interaktiv modulieren (siehe Tab. 9) und unter der stabilen Einstellung auf ein MPH-Retardpräparat mit der pharmakologischen Modulation interagieren (siehe Tab. 6). Die Effektstärke dieser pharmakologischen Modulation scheint bereits bei 0,5 mg / kg KG gegeben und die statistische Power der Dosissteigerung 1,0 mg / kg KG nicht auszureichen, um einen signifikanten Gruppenunterschied zu bedingen. Diese Hypothese würde durch die Mittelwerte in Tab. 26, 27 und 28 gestützt, welche in ihrer Aussagefähigkeit jedoch durch geringe Gruppenunterschiede und hohe Standardabweichungen limitiert sind. Weiter gestützt wird die Hypothese durch die signifikante Wechselwirkung zweiter Ordnung für MZP mit den Ausprägungen ohne und mit MPH und die nicht signifikante Wechselwirkung zweiter Ordnung in der ANOVA mit den MZP-Ausprägungen ohne MPH, halbe und volle Dosis MPH in Tab. 22.

Der Einfluss von MPH auf die subkortikale dopaminerge Neurotransmission wird als Ursache für seine Wirkung auf motorischer und behavioraler Ebene angenommen [44]. Seeman und Madras (1998, 2002) postulieren, dass MPH einerseits die tonische Dopaminkonzentration anhebt, andererseits die phasische Freisetzung in subkortikalen Strukturen unterdrückt. Dies führe zu einer geringen postsynaptischen Stimulation und psychomotorischer Aktivierung im Antwortverhalten nach Reizpräsentation [144, 145]. Volkow et al. (2005) diskutieren eine geringe Veränderung des striatalen Dopaminsignals mit folgender Steigerung der Wahrnehmung und gesteigertem Interesse an Reiz bzw. Aufgabe als Ursache für die verbesserte Aufmerksamkeit [162]. Bereits bei einer Dosis von 0,25 mg / kg KG soll MPH 50 % des Dopamin-Transporters blockieren [166]. Tierexperimentell wird die höchste MPH-

Bindung in nigrostriatalen und mesolimbischen Regelkreisen gefunden [156]. Diese hirnganischen Strukturen mit hoher Dopamindichte werden mit der klinischen Wirkung von MPH in Verbindung gebracht [144, 145, 162]. Parallel zu diesen dopamin-assoziierten Einflüssen gibt es Veröffentlichungen, die eine Erhöhung der extrazellulären Noradrenalin-Konzentration durch Wiederaufnahmehemmung beschreiben [61, 89]. In ihrer Arbeit aus dem Jahr 2007 liefern wiederum Volkow et al. einerseits Beweise für die aufmerksamkeitsmodulierende Wirkung von MPH, stellen andererseits die Alleingültigkeit der Dopamin-Hypothese zur Wirksamkeit von MPH bei ADHS-Patienten in Frage und diskutieren die Beteiligung noradrenerger Neurotransmissionen an der Pathophysiologie des ADHS [164].

Es gibt Hinweise auf eine Dopaminwirkung im präfrontalen Kortex [2, 3], Berridge et al. (2006) können tierexperimentell eine Assoziation von klinisch relevanten MPH-Plasmakonzentrationen und erhöhter kognitiver Leistungsfähigkeit mit einer gesteigerten Dopamin- und Noradrenalinausschüttung im präfrontalen Kortex nachweisen [11]. Hannestad et al. (2010) zeigen eine dosisabhängige Blockierung des Noradrenalin-Transporters u. a. im Thalamus gesunder Erwachsener [71] und Kirschner et al. (2003) vermuten eine noradrenerge Vermittlung vor Allem faszinierender Prozesse [87].

Zusammenfassend lässt sich anhand der Ergebnisse unserer Untersuchung in Zusammenschau mit der aktuellen Literatur die Vermutung aufstellen MPH bewirke bei gesunden Erwachsenen primär über eine rezeptorvermittelte Modulation auf striataler Ebene die Änderung der Exzitabilität komplexer Regelkreise unter Einbeziehung präfrontaler, frontaler und motorkortikaler Areale und interagiere auf diese Weise mit motorkortikalen (TMS) und aufgaben-assoziierten bzw. behavioralen (CPT) Prozessen in der Modulation der motorischen Exzitabilität.

6.3. Diagnostischer Einsatz der Kombination von TMS und CPT

Die TMS stellt eine schmerzfreie und gut etablierte Möglichkeit zur neurophysiologischen Diagnostik dar. Buchmann et al. (2007) können in

ihrer Studie eine Korrelation klinischer Parameter (Conners-Score) mit der SICI bei kindlichen ADHS-Patienten nachweisen und zeigen darüber hinaus eine positive Beeinflussung beider Parameter durch MPH [18]. Anhand dieser Ergebnisse ließe sich ableiten, dass die SICI ein geeigneter Parameter zur Diagnosestellung bei kindlichen ADHS-Patienten sei.

Die bisherigen Veröffentlichungen zum Phänomen der SICI bei gesunden Erwachsenen unter MPH sind allerdings kontrovers: Ilić et al. (2003) beschreiben eine Disinhibition der SICI, also eine größere Amplitude des MEP unter MPH [80]. Kirschner et al. (2002) beschreiben dagegen eine Verstärkung der Inhibition [87] und die Arbeitsgruppe um Moll et al. (2003) beschreibt keinen Einfluss durch MPH auf SICI-Äquivalente Phänomene [100].

Die in der hier vorgestellten Untersuchung verwendete Kombination aus TMS und CPT bietet den Vorteil einer parallelen Abbildung motorischer und behavioraler Aspekte bzw. einer Darstellung motorischer Prozesse unter Anforderungsbedingungen. Mit dieser Methode konnte ein Einfluss auf die motorische Exzitabilität durch CPT und TMS ohne und mit stabiler Einstellung auf ein MPH-Retardpräparat im Erwachsenenalter nachgewiesen werden. Im nächsten Schritt ist die Erhebung entsprechender Daten an Patientenkohorten mit ADHS notwendig, um Referenzwerte für eine mögliche diagnostische Bewertung zu gewinnen. Der Versuch einer Korrelation mit klinischen Parametern in diesem Zusammenhang wäre sinnvoll.

7. Zusammenfassung und Schlussforderung

Eine Verbindung von Aufmerksamkeit und Bewegung wurde bereits Ende des vorletzten Jahrhunderts beschrieben, ohne dass die genauen Mechanismen bekannt waren [13].

Nach Rizzalottis „premotor theory of attention“ stellen räumliche Aufmerksamkeit (spatial attention) und motorische Handlungen unterschiedliche Aktivierungsgrade derselben Regelkreise [130] dar, welche von Gherri et al. (2010) als obligatorisch beschrieben werden [63].

Methylphenidat (MPH), als indirekter Dopamin-Agonist, beeinflusst die fazilitatorischen und inhibitorischen neuronalen Regelkreise und damit deren elektrophysiologische Korrelate SICI und ICF [64]. Sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter wird MPH für die Behandlung von ADHS intensiv eingesetzt. Für das Kindesalter konnte die positive Beeinflussung gestörter motorkortikaler Inhibitions- und Fazilitationsvorgänge durch MPH nachgewiesen werden [18, 64, 102]. Dieser Nachweis gelang bei erwachsenen ADHS-Patienten nicht [77]. Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse ist das Ziel der hier vorgestellten Studie, motorkortikal modulierende Prozesse (SICI, LICI, ICF) unter Anforderungsbedingungen (Attention, Go, NoGo) abzubilden. Bei z. T. widersprüchlichen Ergebnissen zur Beeinflussung von SICI und ICF im Erwachsenenalter nach einer Einmalgabe vom MPH [64, 80, 87, 100] soll die pharmakologische Modulation nach stabiler Einstellung gesunder erwachsener Probanden untersucht werden. Zusätzlich werden Serumspiegel und Clearance von MPH bestimmt.

Die Untersuchung motorischer Exzitabilität unter Verwendung einer Kombination aus TMS und Anforderungsbedingungen bei stabiler Einstellung auf ein MPH-Retardpräparat mit Bestimmung von Serumkonzentration und Clearance bei gesunden Erwachsenen stellt ein Novum dar.

Material und Methoden

Probanden

31 gesunde Erwachsene, rekrutiert aus dem medizinischen Personal unserer Klinik und Studenten, durchlaufen die Studie vollständig.

MPH

Nach ausführlicher Aufklärung erhalten die Probanden eine Anfangsdosis von 10 mg MPH. Diese wird wochenweise in 10 mg-Schritten bis zur Zieldosis von 1,0 mg/ kg Körpergewicht oder maximal 60 mg gesteigert. Alle unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) werden abgefragt und registriert. Das Vorgehen in der MPH-Einstellung wird mehrfach ausführlich erläutert. Nach der letzten Messung wird den Probanden das stufenweise Absetzen anhand eines individuellen Therapieschemas empfohlen. Aus Ein- und Abdosierung ergeben sich insgesamt ca. 6 Wochen der Medikation.

Allgemeiner Untersuchungsablauf

Alle Untersuchungen erfolgen gemäß der Deklaration von Helsinki und nach Zustimmung der lokalen Ethikkommission. Das positive Votum des Bundesarzneimittelinstituts liegt vor (EUDRA-CT-Nr.: 2006-005366-39). Zunächst erfolgt die Messung für alle drei CPT-Bedingungen (attention, Go, NoGo) mit der TMS-Reizstärke der 1 mV-Intensität und anschließend für alle 5 TMS-Protokolle (ISI 3, 13, 50, 100, TR ohne konditionierenden Reiz) in pseudorandomisierter Reihenfolge. Auf diese Weise ergeben sich für jede CPT-Bedingung fünf verschiedene MEP-Amplituden: TR ohne konditionierenden Reiz, ISI 3, 13, 50 und 100 sowie ein Durchgang für die 1mV-Intensität in Ruhe (ohne Lichtreiz). Die Untersuchung erfolgt innerhalb einer Sitzung, wobei der Proband Pausen machen kann. Messzeitpunkte sind vor MPH und unter voller Dosis MPH, sowie für einen Teil der Probanden unter halber Maximaldosis festgelegt. Die verschiedenen paired-pulse-Protokolle unter den verschiedenen Bedingungen werden über alle Probanden pseudorandomisiert verteilt. Untersuchung und Blutentnahme zur Bestimmung von Serumkonzentration und Clearance erfolgt am Vormittag ca. drei Stunden nach MPH- Einnahme.

Statistik

Um die MEP-Amplituden unter dem Einfluss von MPH, CPT-Bedingung und ISI zu vergleichen verwenden wir messwiederholte Varianzanalysen (MANOVA). Für die Annahme einer Verletzung der Sphärizität (Gleichheit der Varianz zwischen allen Faktoren) erfolgt eine Greenhouse-Geisser-Korrektur. Die Berechnung eventueller Zusammenhänge zwischen MPH-Serumkonzentration, Clearance und Modulation der MEP-Amplitude erfolgt mittels Pearson-Korrelationen. Es wird eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ angenommen.

Ergebnisse

In der MANOVA (2 MZP x 3 Bed x 6 ISI) ergibt sich eine signifikante Wechselwirkung zweiter Ordnung ($p = 0,032$). Der Gruppenunterschied für den Faktor MPH ist mit $F = 9,50$ deutlich geringer als für ISI ($F = 47,09$) und Bed ($F = 87,77$) (siehe Tab. 6). In der MANOVA (3 MZP x 3 Bed x 6 ISI) ergibt sich keine signifikante Wechselwirkung zweiter Ordnung ($p = 0,173$) (siehe Tab. 22). Der within-subject-Faktor Dosisgruppe erreicht keinen signifikanten Gruppenunterschied ($p = 0,592$) (siehe Tab. 23).

Die Serumkonzentration und Clearance korrelieren nicht signifikant mit der Änderung der MEP-Amplitude ($r < (-) -0,329$, $p > 0,071$) (siehe Tab. 29-31). Im Vergleich der Mittelwerte scheint die Amplitudenänderung unter der CPT-Bedingung Go am Größten (siehe Tab. 10 und Abb. 24). Unter MPH scheint diese Fazilitation verstärkt (siehe Tab. 15) zu werden. Die Aussagefähigkeit ist durch teilweise geringe Mittelwertunterschiede und hohe Standardabweichungen limitiert.

Diskussion und Schlussfolgerung

Diese Studie zeigt, dass sowohl motorkortikale Prozesse als auch aufgaben-assozierte und funktionsgeleitete Regelkreise die motorkortikale Exzitabilität interaktiv beeinflussen.

Wie erwartet beeinflussen motorische Bedingungen z. T. reduzierend, z. T. steigernd aufgabenassozierte selbstinhibierende Prozesse (SICI, LICI). Fazilitierende motorische Prozesse (ICF) werden ebenfalls aufgabenbedingt moduliert. Die fazilitierenden Aufgabenbedingungen zur

Aufmerksamkeit scheinen die motorkortikalen Inhibitionsvorgänge (SICI, LICI) zu dominieren, während die ICF durch fazilitierende Aufgaben verstärkt zu werden scheint.

Bei gesunden Erwachsenen scheint MPH nicht nur den Effekt fazilitierender motorkortikaler Prozesse zu verstärken sondern auch aufgaben-assozierte intrakortikale Abläufe zu fazilitieren. Das Medikament scheint im Motorkortex gesunder Probanden einen geringeren Einfluss auf die inhibitorischen neuronalen Regelkreise zu haben. Dies widerspricht z. T. den Ergebnissen aus vorangegangenen Studien mit kindlichen und erwachsenen ADHS-Patienten [18, 77, 78]. Zusammenfassend interagiert MPH mit motorkortikalen Prozessen (ISI) und aufgaben-assozierten (behavioralen) Abläufen (CPT). Diese pharmakologische Modulation ist nicht dosisproportional. Der Effekt der Dosissteigerung von 0,5 mg / kg KG auf die Maximaldosis (1,0 mg / kg KG oder 60 mg) MPH scheint hierbei geringer als von 0 auf 0,5 mg / kg KG. Eine Modulation von MPH auf primär striataler Ebene mit Beeinflussung präfrontaler und motorkortikaler Areale über komplexe Regelkreise wird angenommen.

8. Literatur

1. Allport, D. A., selection for action: some behavioral and neurophysiological considerations of attention and action, in perspectives on perception and action, A.F., H.H.a.S., Editor. 1987, Erlbaum: Hilldale. p. 395-419.
2. Arnsten, A. F., Dudley, A.G. , Methylphenidate improves prefrontal cortical cognitive function through alpha2 adrenoceptor and dopamine D1 receptor actions: relevance to therapeutic effects in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. . Behav Brain Funct, 2005.
3. Arnsten, A. F. und Li, B. M., Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions. Biol Psychiatry, 2005. 57(11): p. 1377-84.
4. Ashby, P., et al., On the focal nature of inhibition and facilitation in the human motor cortex. Clin Neurophysiol, 1999. 110(3): p. 550-5.
5. Banaschewski, T., et al., Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2006. 15(8): p. 476-95.
6. Banaschewski, T., et al., Long-acting medications for the treatment of hyperkinetic disorders - a systematic review and European treatment guidelines. Part 2: a quantitative evaluation of long-acting medications]. Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother, 2008. 36(2): p. 97-106; quiz 106-7.
7. Barker, A. T., The history and basic principles of magnetic nerve stimulation. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl, 1999. 51: p. 3-21.
8. Barker, A. T.,Jalinous, R. und Freeston, I. L., Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. Lancet, 1985. 1(8437): p. 1106-7.
9. Barkley, R. A., et al., Side effects of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systemic, placebo-controlled evaluation. Pediatrics, 1990. 86(2): p. 184-92.

10. Beck, L. H., et al., A continuous performance test of brain damage. *J Consult Psychol*, 1956. 20(5): p. 343-50.
11. Berridge, C. W., et al., Methylphenidate preferentially increases catecholamine neurotransmission within the prefrontal cortex at low doses that enhance cognitive function. *Biol Psychiatry*, 2006. 60(10): p. 1111-20.
12. Boroojerdi, B., et al., Mechanisms influencing stimulus-response properties of the human corticospinal system. *Clin Neurophysiol*, 2001. 112(5): p. 931-7.
13. Brown, H., Friston, K. und Bestmann, S., Active inference, attention, and motor preparation. *Front Psychol*, 2011. 2: p. 218.
14. Brunton, L., Lazo, J, Parker, K, Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th ed, ed. Laurence L. Brunton, P. 2006: McGRAW-HILL, Medical Publishing Division.
15. Buchmann, J., Motorisches Inhibitionsdefizit des ADHS: Ein mögliches dopaminerg vermitteltes pathophysiologisches Substrat?, in XXIX. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie. 2005.
16. Buchmann, J., Neurophysiologische Untersuchungen bei ADHS-Kindern mit und ohne Lernbehinderung: Ereigniskorrelierte Potentiale, quantitatives Elektroenzephalogramm und transkranielle Magnetstimulation. 2008: Verlag Dr. Kovac.
17. Buchmann, J., Transkranielle Magnetstimulation und ADHS: Methodik und Befunde, in XXIX. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie. 2005: Berlin.
18. Buchmann, J., et al., Restoration of disturbed intracortical motor inhibition and facilitation in attention deficit hyperactivity disorder children by methylphenidate. *Biol Psychiatry*, 2007. 62(9): p. 963-9.
19. Buchmann, J., Häßler, F. , Kurz und lang dauernde inhibitorische und fazilitatorische Prozesse im Motorkortex von Kindern mit ADHD, in 24. Tagung biologische Kinder- und Jugendpsychiatrie. 2003.

20. Buchmann, J., Höppner, J., Transkranielle Magnetstimulation und ADHS. *Neuro-Psychiatrische Nachrichten*, 2005.
21. Buchmann, J., et al., Disturbed transcallosally mediated motor inhibition in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Clin Neurophysiol*, 2003. 114(11): p. 2036-42.
22. Buchmann, J., Wolters, A., Häßler, F., Göhre, C., Haury, S., Müller, K., Fegert, J., Kunesch, E., Intrakortikale motorische Inhibition bei normalen und hyperkinetischen Kindern. *Klin Neurophysiol*, 2000.
23. Buchmann, J., Wolters, A., Häßler, F., Göhre, C., Kunesch, E. , Different intracortical motor inhibition in normal children and in children with an attention deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 2001.
24. Bush, G., Valera, E. M. und Seidman, L. J., Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review and suggested future directions. *Biol Psychiatry*, 2005. 57(11): p. 1273-84.
25. Butefisch, C. M., et al., Remote changes in cortical excitability after stroke. *Brain*, 2003. 126(Pt 2): p. 470-81.
26. Challman, T. D., Lipsky, J.J. , Methylphenidate: its pharmacology and uses. . *Mayo Clin Proc*, 2000(75): p. 711–721.
27. Chan, J. H., et al., Excitability changes in human peripheral nerve axons in a paradigm mimicking paired-pulse transcranial magnetic stimulation. *J Physiol*, 2002. 542(Pt 3): p. 951-61.
28. Chen, R., Interactions between inhibitory and excitatory circuits in the human motor cortex. . *Exp Brain Res*, 2004(154): p. 1–10.
29. Chen, R., Lozano, A. M. und Ashby, P., Mechanism of the silent period following transcranial magnetic stimulation. Evidence from epidural recordings. *Exp Brain Res*, 1999. 128(4): p. 539-42.
30. Chen, R., et al., Intracortical inhibition and facilitation in different representations of the human motor cortex. *J Neurophysiol*, 1998. 80(6): p. 2870-81.
31. Chen, R., et al., Impaired inhibition in writer's cramp during voluntary muscle activation. *Neurology*, 1997. 49(4): p. 1054-9.

32. Chen, R., et al., Time course of corticospinal excitability in reaction time and self-paced movements. *Ann Neurol*, 1998. 44(3): p. 317-25.
33. Clatworthy, P. L., et al., Dopamine release in dissociable striatal subregions predicts the different effects of oral methylphenidate on reversal learning and spatial working memory. *J Neurosci*, 2009. 29(15): p. 4690-6.
34. Conners, C. K., Erhardt, D. , Sparrow, M. A. , *Conners' Adult ADHD Rating Scales (CAARS)*. 1999 New York: Multihealth Systems, Inc.
35. Conte, A., et al., Effects of attention on inhibitory and facilitatory phenomena elicited by paired-pulse transcranial magnetic stimulation in healthy subjects. *Exp Brain Res*, 2008. 186(3): p. 393-9.
36. Corbetta, M., et al., Selective and divided attention during visual discriminations of shape, color, and speed: functional anatomy by positron emission tomography. *J Neurosci*, 1991. 11(8): p. 2383-402.
37. Cox, E. R., et al., Trends in the prevalence of chronic medication use in children: 2002-2005. *Pediatrics*, 2008. 122(5): p. e1053-61.
38. Coxon, J. P., Stinear, C.M., Byblow, W.D., Selective inhibition of movement. *J Neurophysiol*, 2007(97): p. 2480–2489.
39. Coxon, J. P., Stinear, C. M., Byblow, W. D., Stop and go: the neural basis of selective movement prevention. *J Cogn Neurosci*, 2009(21): p. 1193–1203.
40. Di Lazzaro, V., et al., Magnetic transcranial stimulation at intensities below active motor threshold activates intracortical inhibitory circuits. *Exp Brain Res*, 1998. 119(2): p. 265-8.
41. Earle-Boyer, E. A., et al., Continuous performance tests in schizophrenic patients: stimulus and medication effects on performance. *Psychiatry Res*, 1991. 37(1): p. 47-56.
42. Ebert, D., Krause, J. und Roth-Sackenheim, C., ADHD in adulthood-
-guidelines based on expert consensus with DGPPN support. *Nervenarzt*, 2003. 74(10): p. 939-46.

43. Emond, V., Joyal, C. und Poissant, H., Structural and functional neuroanatomy of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Encephale*, 2009. 35(2): p. 107-14.
44. Engert, V. und Pruessner, J. C., Dopaminergic and noradrenergic contributions to functionality in ADHD: the role of methylphenidate. *Curr Neuropharmacol*, 2008. 6(4): p. 322-8.
45. Epstein, J. N., et al., Relations between Continuous Performance Test performance measures and ADHD behaviors. *J Abnorm Child Psychol*, 2003. 31(5): p. 543-54.
46. Epstein, J. N., et al., Neuropsychological assessment of response inhibition in adults with ADHD. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2001. 23(3): p. 362-71.
47. Fachinformation Medikinet retard 10mg/20mg/30mg/40mg. 2009.
48. Fagioli, S., Hommel, B. und Schubotz, R. I., Intentional control of attention: action planning primes action-related stimulus dimensions. *Psychol Res*, 2007. 71(1): p. 22-9.
49. Fan, J., et al., The activation of attentional networks. *Neuroimage*, 2005. 26(2): p. 471-9.
50. Faraone, S. V., et al. Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 2004. 24: p. 24–29.
51. Federici, M., et al. , Actions of methylphenidate on dopaminergic neurons of the ventral midbrain. *Biol Psychiatry*, 2005(57): p. 361–365.
52. First, M. B., et al., *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV, Achse II: Persönlichkeitsstörungen (SKID-II)*. 1997, Göttingen: Hogrefe. 36.
53. First, M. B., et al., *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I: Psychische Störungen*. 1997, Göttingen: Hogrefe. 122
54. Fisher, R. J., et al., Two phases of intracortical inhibition revealed by transcranial magnetic threshold tracking. *Exp Brain Res*, 2002. 143(2): p. 240-8.

55. Forth, W., Henschler, D, Rummel, W, et al., Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 8. Aufl. ed. 2001, München Jena: Urban & Fischer.
56. Fuhr, P., Agostino, R. und Hallett, M., Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1991. 81(4): p. 257-62.
57. Gainetdinov, R. R., et al. , Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. . *Science*, 1999(283): p. 397–401.
58. Gao, W. J., Krimer, L.S., Goldman-Rakic, P.S., Selective modulation of excitatory and inhibitory microcircuits by dopamine. . *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003(100): p. 2836–2841.
59. Gao, W. J., Krimer, L.S., Goldman-Rakic, P.S. , Presynaptic regulation of recurrent excitation by D1 receptors in prefrontal circuits. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001(98): p. 295–300.
60. Garattini, S., Mennini, T., Critical notes on the specificity of drugs in the study of metabolism and functions of brain monoamines. *Int Rev Neurobiol*, 1988(29): p. 259–280.
61. Gatley, S. J., et al., Affinities of methylphenidate derivatives for dopamine, norepinephrine and serotonin transporters. *Life Sci*, 1996. 58(12): p. 231-9.
62. Gerlach, M., *Neuro-Psychopharmaka*. 2. Aufl. ed, ed. G., R.P.L. 2006, Wien: Springer.
63. Gherri, E. und Eimer, M., Manual response preparation disrupts spatial attention: an electrophysiological investigation of links between action and attention. *Neuropsychologia*, 2010. 48(4): p. 961-9.
64. Gilbert, D. L., et al., Comparison of the inhibitory and excitatory effects of ADHD medications methylphenidate and atomoxetine on motor cortex. *Neuropsychopharmacology*, 2006. 31(2): p. 442-9.
65. Gilbert, D. L., et al., Atomoxetine treatment of ADHD in Tourette syndrome: reduction in motor cortex inhibition correlates with clinical improvement. *Clin Neurophysiol*, 2007. 118(8): p. 1835-41.

66. Gleason, M. M., et al., Psychopharmacological treatment for very young children: contexts and guidelines. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2007. 46(12): p. 1532-72.
67. Greenberg, B., Altered cortical excitability in obsessive-compulsive disorder. *Neurology*, 2000. 54: p. 142–147.
68. Gualtieri, C. T., Ondrusek, M.G., Finley, C., Attention deficit disorders in adults. *Clin Neuropharmacol*, 1985. 8: p. 343–356.
69. Halperin, J. M., et al., Validation of hyperactive, aggressive, and mixed hyperactive/aggressive childhood disorders: a research note. *J Child Psychol Psychiatry*, 1990. 31(3): p. 455-9.
70. Halperin, J. M., et al., Differential assessment of attention and impulsivity in children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1988. 27(3): p. 326-9.
71. Hannestad, J., et al., Clinically relevant doses of methylphenidate significantly occupy norepinephrine transporters in humans in vivo. *Biol Psychiatry*, 2010. 68(9): p. 854-60.
72. Hardman Jg, L. L., Gilman Ag, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 2001, New York: McGraw-Hill.
73. Häßler, F., Substanzgebundene Alternativen in der Therapie des ADHS in Das ADHS-Kaleidoskop. State of the art und bisher nicht beachtete Aspekte von hoher Relevanz., F., H.I., Editor. 2009, MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft: Berlin. p. 196.
74. Hoegl, T., et al., Time course analysis of motor excitability in a response inhibition task according to the level of hyperactivity and impulsivity in children with ADHD. *PLoS One*. 7(9): p. e46066.
75. Hoeppner, J., Buchmann, J., Defizite der motorischen Inhibition bei Kindern und Erwachsenen mit ADHS. *Nervenarzt*, 2005.
76. Hoeppner, J., Buchmann, J. , Einfluss von MPH auf die mittels TMS gemessene kortikale Excitabilität bei ADHS. *Nervenarzt*, 2005.

77. Hoeppe, J., et al. , Intracortical motor inhibition and facilitation in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. . J Neural Transm, 2008(115): p. 1701–1707.
78. Hoeppe, J., et al., Impaired transcallosally mediated motor inhibition in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder is modulated by methylphenidate. J Neural Transm, 2008. 115(5): p. 777-85.
79. Hwa, G. G., Avoli, M. , Excitatory postsynaptic potentials recorded from regular-spiking cells in layers II/III of rat sensorimotor cortex. J Neurophysiol, 1992(67): p. 728–737.
80. Ilic, T. V.,Korchounov, A. und Ziemann, U., Methylphenidate facilitates and disinhibits the motor cortex in intact humans. Neuroreport, 2003. 14(5): p. 773-6.
81. Ilic, T. V., et al., Short-interval paired-pulse inhibition and facilitation of human motor cortex: the dimension of stimulus intensity. J Physiol, 2002. 545(Pt 1): p. 153-67.
82. Inghilleri, M., et al., Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction. J Physiol, 1993. 466: p. 521-34.
83. Inghilleri, M., et al., Corticospinal potentials after transcranial stimulation in humans. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1989. 52(8): p. 970-4.
84. James, W., Principles of Psychology. Vol. 2. 1890, New York: Holt.
85. Jueptner, M., et al., Anatomy of motor learning. II. Subcortical structures and learning by trial and error. J Neurophysiol, 1997. 77(3): p. 1325-37.
86. Jueptner, M., et al., Anatomy of motor learning. I. Frontal cortex and attention to action. J Neurophysiol, 1997. 77(3): p. 1313-24.
87. Kirschner, J., et al., Methylphenidate enhances both intracortical inhibition and facilitation in healthy adults. Pharmacopsychiatry, 2003. 36(2): p. 79-82.
88. Kratz, O., et al., Effects of methylphenidate on motor system excitability in a response inhibition task. Behav Brain Funct, 2009. 5.

89. Kuczenski, R. und Segal, D. S., Effects of methylphenidate on extracellular dopamine, serotonin, and norepinephrine: comparison with amphetamine. *J Neurochem*, 1997. 68(5): p. 2032-7.
90. Kujirai, T., et al., Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol*, 1993. 471: p. 501-19.
91. Kuperman, S., Perry, P.J., Gaffney, G. Et Al. , Bupropion SR vs. methylphenidate vs. placebo for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Ann Clin Psychiatry*, 2001. 13: p. 129–134.
92. Kurscheidt, J. C., et al., Acute effects of methylphenidate on neuropsychological parameters in adults with ADHD: possible relevance for therapy. *J Neural Transm*, 2008. 115(2): p. 357-62.
93. Leocani, L., et al., Human corticospinal excitability evaluated with transcranial magnetic stimulation during different reaction time paradigms. *Brain*, 2000(123): p. 1161–1173.
94. Liepert, J., et al., The glutamate antagonist riluzole suppresses intracortical facilitation. *J Neural Transm*, 1997. 104: p. 1207–1214.
95. Losier, B. J., Mcgrath, P. J. und Klein, R. M., Error patterns on the continuous performance test in non-medicated and medicated samples of children with and without ADHD: a meta-analytic review. *J Child Psychol Psychiatry*, 1996. 37(8): p. 971-87.
96. Mattes, J. A., Boswell, L. und Oliver, H. , Methylphenidate effects on symptoms of attention deficit disorder in adults. . *Arch Gen Psychiatry*, 1984.
97. Mcgee, R. A., Clark, S. E. und Symons, D. K., Does the Conners' Continuous Performance Test aid in ADHD diagnosis? *J Abnorm Child Psychol*, 2000. 28(5): p. 415-24.
98. Meyer, B. U., *Die Magnetstimulation des Nervensystems*. 1992, Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag.
99. Mink, J. W., The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. . *Prog Neurobiol*, 1996. 50: p. 381–425.
100. Moll, G. H., Heinrich, H. und Rothenberger, A., Methylphenidate and intracortical excitability: opposite effects in healthy subjects and attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 2003. 107(1): p. 69-72.

101. Moll, G. H., Heinrich, H. und Rothenberger, A., [Transcranial magnetic stimulation in child and adolescent psychiatry: excitability of the motor system in tic disorders and/or attention deficit hyperactivity disorders]. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother*, 2001. 29(4): p. 312-23.
102. Moll, G. H., et al., Deficient intracortical inhibition in drug-naive children with attention-deficit hyperactivity disorder is enhanced by methylphenidate. *Neurosci Lett*, 2000. 284(1-2): p. 121-5.
103. Moll, G. H., et al., Deficient motor control in children with tic disorder: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett*, 1999. 272(1): p. 37-40.
104. Muller, U., et al., Plasma level-dependent effects of methylphenidate on task-related functional magnetic resonance imaging signal changes. *Psychopharmacology (Berl)*, 2005. 180(4): p. 624-33.
105. Nakamura, H., et al., Intracortical facilitation and inhibition after transcranial magnetic stimulation in conscious humans. *J Physiol*, 1997. 498 (Pt 3): p. 817-23.
106. Nakata, H., et al., Effects of a go/nogo task on event-related potentials following somatosensory stimulation. *Clin Neurophysiol*, 2004. 115(2): p. 361-8.
107. Nakata, H., et al., Higher anticipated force required a stronger inhibitory process in go/nogo tasks. *Clin Neurophysiol*, 2006. 117: p. 1669–1676.
108. Nambu, A., Tokuno, H. und Takada, M. , Functional significance of the cortico–subthalamo–pallidal ‘hyperdirect’ pathway. *Neurosci Res*, 2002. 43: p. 111–117.
109. Nichols, S. L. und Waschbusch, D. A., A review of the validity of laboratory cognitive tasks used to assess symptoms of ADHD. *Child Psychiatry Hum Dev*, 2004. 34(4): p. 297-315.
110. Nigg, J. T., Neuropsychologic theory and findings in attention-deficit/hyperactivity disorder: the state of the field and salient challenges for the coming decade. *Biol Psychiatry*, 2005. 57(11): p. 1424-35.

111. Nigg, J. T. und Casey, B. J., An integrative theory of attention-deficit/ hyperactivity disorder based on the cognitive and affective neurosciences. *Dev Psychopathol*, 2005. 17(3): p. 785-806.
112. Nigg, J. T., et al., Executive functions and ADHD in adults: evidence for selective effects on ADHD symptom domains. *J Abnorm Psychol*, 2005. 114(4): p. 706-17.
113. Nigg, J. T., et al., Causal heterogeneity in attention-deficit/hyperactivity disorder: do we need neuropsychologically impaired subtypes? *Biol Psychiatry*, 2005. 57(11): p. 1224-30.
114. Pascual-Leone, A., et al., Effects of focal transcranial magnetic stimulation on simple reaction time to acoustic, visual and somatosensory stimuli. *Brain*, 1992. 115 (Pt 4): p. 1045-59.
115. Patrick, K. S., et al., Pharmacology of the enantiomers of threo-methylphenidate. *J Pharmacol Exp Ther*, 1987(241): p. 152–158.
116. Paulus, W., Classen, J. und Ziemann, U., State of the art: Pharmacologic effects on cortical excitability measures tested by transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimulation*, 2008(1): p. 151–163.
117. Peurala, S. H., et al., Interference of short-interval intracortical inhibition (SICI) and short-interval intracortical facilitation (SICF). *Clin Neurophysiol*, 2008(119): p. 2291–2297.
118. Plewnia, C., et al., Noradrenergic modulation of human cortex excitability by the presynaptic alpha(2)-antagonist yohimbine. *Neurosci Lett*, 2001. 307(1): p. 41-4.
119. Porrino, L. J., Lucignani, G. , Different patterns of local brain energy metabolism associated with high and low doses of methylphenidate. Relevance to its action in hyperactive children. *Biol Psychiatry*, 1987(22): p. 126–138.
120. Posner, M. I. und Rothbart, M. K., Research on attention networks as a model for the integration of psychological science. *Annu Rev Psychol*, 2007. 58: p. 1-23.
121. Priori, A., et al., Motor cortical inhibition and the dopaminergic system. Pharmacological changes in the silent period after transcranial brain stimulation in normal subjects, patients with

- Parkinson's disease and drug-induced parkinsonism. *Brain*, 1994. 117 (Pt 2): p. 317-23.
122. Radisavljevic, Z., et al., Norepinephrine modulates excitatory amino acid-induced responses in developing human and adult rat cerebral cortex. *Int J Dev Neurosci*, 1994. 12(4): p. 353-61.
 123. Reis, J., Swayne, O.B., Cohen, L.G., Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of cortical mechanisms involved in motor control. *J Physiol*, 2008. 586: p. 325–351.
 124. Riccio, C. A. und Reynolds, C. R., Continuous performance tests are sensitive to ADHD in adults but lack specificity. A review and critique for differential diagnosis. *Ann N Y Acad Sci*, 2001. 931: p. 113-39.
 125. Riccio, C. A., et al., The continuous performance test: a window on the neural substrates for attention? *Arch Clin Neuropsychol*, 2002. 17(3): p. 235-72.
 126. Ridding, M. C., Inzelberg, R. und Rothwell, J. C., Changes in excitability of motor cortical circuitry in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 1995. 37(2): p. 181-8.
 127. Ridding, M. C., et al., Changes in the balance between motor cortical excitation and inhibition in focal, task specific dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1995. 59(5): p. 493-8.
 128. Ridding, M. C. und Uy, J., Changes in motor cortical excitability induced by paired associative stimulation. *Clin Neurophysiol*, 2003. 114(8): p. 1437-44.
 129. Ritschel, W. A., Kearns, G. L., *Handbook of basic pharmacokinetics* 6th ed. 2004, Washington DC: American Pharmacists Association.
 130. Rizzalotti, G., Riggio, L., Sheliga, B. M., Space and selective attention, in *Attention and Performance XV*, Umilt, C., Moscovitch, M. , Editor. 1994, MIT press: Cambridge.
 131. Rona, S., et al., Alterations of motor cortical inhibition in patients with dystonia. *Mov Disord*, 1998. 13(1): p. 118-24.
 132. Roshan, L.,Paradiso, G. O. undChen, R., Two phases of short-interval intracortical inhibition. *Exp Brain Res*, 2003. 151(3): p. 330-7.

133. Rosler, M., et al., A randomised, placebo-controlled, 24-week, study of low-dose extended-release methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2009. 259(2): p. 120-9.
134. Rossini, P. M., et al., Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1994. 91: p. 79–92.
135. Rossini, P. M., et al., Pre-movement facilitation of motor-evoked potentials in man during transcranial stimulation of the central motor pathways. *Brain Res*, 1988. 458(1): p. 20-30.
136. Rote Liste. 2009, Frankfurt/Main Rote Liste® Service GmbH
137. Rothwell, J. C., et al., Magnetic stimulation: motor evoked potentials. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 1999. 52: p. 97-103.
138. Rowe, J., et al., Attention to action: specific modulation of corticocortical interactions in humans. *Neuroimage*, 2002. 17(2): p. 988-98.
139. Sanger, T. D., Garg, R.R., Chen, R. , Interactions between two different inhibitory systems in the human motor cortex. *J Physiol*, 2001. 530: p. 307–317.
140. Schafer, M., et al., Transcranial magnetic double stimulation: influence of the intensity of the conditioning stimulus. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1997. 105(6): p. 462-9.
141. Schmitz, Y., et al., Presynaptic regulation of dopaminergic neurotransmission. *J Neurochem*, 2003. 87(2): p. 273-89.
142. Schubert, I., Koester, I. und Lehmkuhl, G., Prävalenzentwicklung von hyperkinetischen Störungen und Methylphenidatverordnungen. *Deutsches Ärzteblatt*, 2010. 107: p. 615 - 621.
143. Schuhfried G., P. J., Wiener Reaktionstest 2002.
144. Seeman, P. und Madras, B., Methylphenidate elevates resting dopamine which lowers the impulse-triggered release of dopamine: a hypothesis. *Behav Brain Res*, 2002. 130(1-2): p. 79-83.

145. Seeman, P. und Madras, B. K., Anti-hyperactivity medication: methylphenidate and amphetamine. *Mol Psychiatry*, 1998. 3(5): p. 386-96.
146. Sohn, Y. H., Wiltz, K. und Hallett, M., Effect of volitional inhibition on cortical inhibitory mechanisms. *J Neurophysiol*, 2002. 88(1): p. 333-8.
147. Sonuga-Barke, E. J., Causal models of attention-deficit/hyperactivity disorder: from common simple deficits to multiple developmental pathways. *Biol Psychiatry*, 2005. 57(11): p. 1231-8.
148. Spencer, T., et al., A double-blind, crossover comparison of methylphenidate and placebo in adults with childhood-onset attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 1995. 52: p. 434–443.
149. Spencer, T. J., Biederman, J., Efficacy in a 6-Month Trial of Methylphenidate in Adults With ADHD. *in 49th Annual Meeting: American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2002. San Francisco, CA: AACAP.
150. Srinivas, N. R., et al. Enantioselective pharmacokinetics of dl-threo-methylphenidate in humans. *Pharm Res*, 1993(10): p. 14–21.
151. Srinivas, N. R., et al., Enantioselective pharmacokinetics and pharmacodynamics of dl-threo-methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Pharmacol Ther*, 1992(52): p. 561–568.
152. Strafella, A. P. und Paus, T., Cerebral blood-flow changes induced by paired-pulse transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *J Neurophysiol*, 2001. 85(6): p. 2624-9.
153. Thomson, R. H., Garry, M. I. und Summers, J. J., Attentional influences on short-interval intracortical inhibition. *Clin Neurophysiol*, 2008. 119(1): p. 52-62.
154. Titze, I., Tewes, U., Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE-R). 1987, Bern: Verlag Hans Huber.

155. Tomasi, D., et al., Methylphenidate enhances brain activation and deactivation responses to visual attention and working memory tasks in healthy controls. *Neuroimage*, 2011. 54(4): p. 3101-10.
156. Unis, A. S., et al., Autoradiographic localization of [3H]methylphenidate binding sites in rat brain. *Eur J Pharmacol*, 1985. 113(1): p. 155-7.
157. Valls-Sole, J., et al., Human motor evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1992. 85(6): p. 355-64.
158. Volkow, N. D., et al., Is methylphenidate like cocaine? Studies on their pharmacokinetics and distribution in the human brain. *Arch Gen Psychiatry*, 1995(52): p. 456–463.
159. Volkow, N. D., et al., Mechanism of action of methylphenidate: insights from PET imaging studies. *J Atten Disord*, 2002. 6 Suppl 1: p. S31-43.
160. Volkow, N. D., et al., Methylphenidate decreased the amount of glucose needed by the brain to perform a cognitive task. *PLoS One*, 2008. 3(4): p. e2017.
161. Volkow, N. D., et al., Serotonin and the therapeutic effects of ritalin. *Science*, 2000(288).
162. Volkow, N. D., et al., Imaging the effects of methylphenidate on brain dopamine: new model on its therapeutic actions for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 2005. 57(11): p. 1410-5.
163. Volkow, N. D., et al., Relationship between blockade of dopamine transporters by oral methylphenidate and the increases in extracellular dopamine: therapeutic implications. *Synapse*, 2002. 43(3): p. 181-7.
164. Volkow, N. D., et al., Brain dopamine transporter levels in treatment and drug naive adults with ADHD. *Neuroimage*, 2007. 34(3): p. 1182-90.
165. Volkow, N. D., et al., Therapeutic doses of oral methylphenidate significantly increase extracellular dopamine in the human brain. *J Neurosci*, 2001(21): p. RC121.

166. Volkow, N. D., et al., Dopamine transporter occupancies in the human brain induced by therapeutic doses of oral methylphenidate. *Am J Psychiatry*, 1998(155): p. 1325–1331.
167. Walitza, S., et al., Psychostimulanzien, in *Neuro-Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter. Grundlagen und Therapie.*, Gerlach, M., Warnke, A, Wewetzer, C Editor. 2004, Springer: Wien New York. p. S 177– 190.
168. Ward, M. F., Wender, P.H. und Reimherr, F.W., The Wender Utah Rating Scale: An aid in the retrospective diagnosis of childhood Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Am J Psychiatry*, 1993. 150: p. 885-890.
169. Wassermann, E. M., et al., Responses to paired transcranial magnetic stimuli in resting, active, and recently activated muscles. *Exp Brain Res*, 1996. 109(1): p. 158-63.
170. Wechsler, D., *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE)*. 1956.
171. Weiss, M., Murray, C. , Assessment and management of attention-deficit hyperactivity disorder in adults. . *CMAJ*, 2003. 168: p. 715–722.
172. Wender, P. H., Reimherr, F.W., Wood, D.R., A controlled study of methylphenidate in the treatment of attention deficit disorder, residual type, in adults. . *Am J Psychiatry*, 1985. 142: p. 547–552.
173. Werhahn, K. J., et al., Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. . *J Physiol*, 1999(517): p. 591–597.
174. Willcutt, E. G., et al., Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biol Psychiatry*, 2005. 57(11): p. 1336-46.
175. Woodworth, R. S., The accuracy of voluntary movement. *Psychological Review*, 1899. 3: p. 1-119.
176. Yamanaka, K., et al., Human cortical activities during Go/NoGo tasks with opposite motor control paradigms. *Exp Brain Res*, 2002. 142: p. 301–307.

177. Ziemann, U., et al., The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man. *Exp Brain Res*, 1996. 109(1): p. 127-35.
178. Ziemann, U., et al., Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol*, 1996. 40(3): p. 367-78.
179. Ziemann, U., Paulus, W. und Rothenberger, A., Decreased motor inhibition in Tourette's disorder: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Am J Psychiatry*, 1997. 154(9): p. 1277-84.
180. Ziemann, U., Rothwell, J. C. und Ridding, M. C., Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol*, 1996. 496 (Pt 3): p. 873-81.
181. Ziemann, U., et al., Delay in simple reaction time after focal transcranial magnetic stimulation of the human brain occurs at the final motor output stage. *Brain Res*, 1997. 744(1): p. 32-40.
182. Zito, J. M., et al., Psychotropic practice patterns for youth: a 10-year perspective. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2003. 157(1): p. 17-25.

11. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: schmetterlingsförmige Magnetspule	11
Abb. 2: Modulation der MEP-Amplitude durch TMS [16]	20
Abb. 3: Short Interval Cortical Inhibition (SICI) [16]	21
Abb. 4: Intracortical Facilitation (ICF) mit kurzem ISI [16]	22
Abb. 5: Long Interval Cortical Inhibition (LICI) [16]	22
Abb. 6: aktive ringförmige Silberchlorid-Oberflächenelektrode	23
Abb. 7: zeitlicher Ablauf der Kombination von CPT und TMS	28
Abb. 8: Psychostimulanzien an dopaminergem Synapse [62]	29
Abb. 9: allgemeiner Untersuchungsablauf	32
Abb. 10: flowdiagramm der Probanden mit drop out	34
Abb. 12: Modulation durch CPT, n=31	61
Abb. 13: Modulation durch CPT (Attention) und ISI ohne MPH, n=31	63
Abb. 14: Modulation durch CPT und MPH, n=31	66
Abb. 15: Modulation durch CPT und MPH-Dosis, n=18	67
Abb. 16: Modulation durch CPT (Attention), ISI und MPH, n=31	69
Abb. 17: Modulation durch CPT (Attention), ISI und MPH-Dosis, n=18	71
Abb. 18: Modulation durch CPT (Go) und ISI ohne MPH, n=31	73
Abb. 19: Modulation durch CPT (Go), ISI und MPH, n=31	75
Abb. 20: Modulation durch CPT (Go), ISI und MPH-Dosis, n=18	76
Abb. 21: Modulation durch CPT (NoGo) und ISI ohne MPH, n=31	78
Abb. 22: Modulation durch CPT (NoGo), ISI und MPH, n=31	79
Abb. 23: Modulation durch CPT (NoGo), ISI und MPH-Dosis, n=18	81
Abb. 24: behaviorale und motorische Modulation, n =31	84

12. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Hypothesen zum Modulationseffekt von CPT	15
Tab. 2: Hypothesen zum Modulationseffekt von CPT und TMS	16
Tab. 3: Hypothesen zum Modulationseffekt von CPT und MPH	16
Tab. 4: Hypothesen zum Modulationseffekt von CPT, TMS und MPH	17
Tab. 5: Mittelwerte der Reaktionszeiten [ms]	35
Tab. 6: ANOVA: MZP (vor, nach MPH), Bed (Att, Go, NoGo), ISI (1mV, TR, ISI 3, 13, 50, 100 ms), n=31, *p < 0,05 = signifikant	36
Tab. 7: ANOVA: MZP (ohne, mit MPH), Bed (Att, Go, NoGo), ISI (1mV, TR, ISI 3, 13, 50, 100 ms), between-subject-Faktor: Altergruppe, n=31, *p < 0,05 = signifikant	37
Tab. 8: ANOVA: MZP (ohne, mit MPH), Bed (Att, Go, NoGo), ISI (1mV, TR, ISI 3, 13, 50, 100 ms), between-subject-Faktor: Geschlecht, n=31 *p < 0,05 = signifikant	37
Tab. 9: ANOVA: Bed (Att, Go, NoGo), ISI (1mV, TR, ISI 3, 13, 50, 100 ms) zum MZP I (ohne MPH), n=31, *p < 0,05 = signifikant	38
Tab. 10: MEP-Mittelwerte [μ V] unter CPT, n=31	38
Tab. 11: MEP-Mittelwerte [μ V] unter Attention mit ISI, n=31	38
Tab. 12: MEP-Mittelwerte [μ V] unter Go mit ISI, n=31	39
Tab. 13: MEP-Mittelwerte [μ V] unter NoGo mit ISI, n=31	40
Tab. 14: ANOVA: MZP (ohne, mit MPH), Bed (Att, Go, NoGo), n=31, *p < 0,05 = signifikant	40
Tab. 15: MEP-Mittelwerte [μ V] unter CPT und MPH, n=31	41
Tab. 16: ANOVA: MZP (ohne, mit MPH), ISI (1mV, TR, ISI 3, 13, 50, 100 ms), Bed (Att), n=31, *p < 0,05 = signifikant	41
Tab. 17: MEP-Mittelwerte [μ V] unter Attention, ISI und MPH, n=31	42
Tab. 18: ANOVA: MZP (ohne, mit MPH), ISI (1mV, TR, ISI 3, 13, 50, 100 ms), Bed (Go), n=31, *p < 0,05 = signifikant	42
Tab. 19: MEP-Mittelwerte [μ V] unter Go, ISI und MPH, n=31	43
Tab. 20: ANOVA: MZP (ohne, mit MPH), ISI (1mV, TR, ISI 3, 13, 50, 100 ms), Bed (NoGo), n=31, *p < 0,05 = signifikant	43
Tab. 21: MEP-Mittelwerte [μ V] unter NoGo, ISI und MPH, n=31	44

Tab. 22: ANOVA: MZP (ohne, halbe, volle Dosis MPH), Bed (Att, Go, NoGo), ISI (1mV, TR, ISI 3, 13, 50, 100 ms), n=18, *p < 0,05 = signifikant	44
Tab. 23: ANOVA: Bed (Att, Go, NoGo), ISI (1mV, TR, ISI 3, 13, 50, 100 ms), within-subject-Faktor Dosisgruppe (DG: ohne und mit voller Dosis MPH), n=31, *p < 0,05 = signifikant	45
Tab. 24: Mittelwerte der 1mV-Amplitude [μ V] der 3 MZP, n=18	45
Tab. 25: MEP-Mittelwerte [μ V] unter CPT und MPH- Dosis, n=18	46
Tab. 26: MEP-Mittelwerte [μ V] unter Attention, ISI und MPH-Dosis, n=18	47
Tab. 27: MEP-Mittelwerte [μ V] unter Go, ISI und MPH-Dosis, n=18	48
Tab. 28: MEP-Mittelwerte [μ V] unter NoGo, ISI und MPH-Dosis, n=18	49
Tab. 29: Korrelation: Serumkonzentration mit Änderung der MEP-Amplitude (MZP I und II), n=31, *p = signifikante Korrelation ($r > 0,5$; $p \leq 0,05$)	50
Tab. 30: Korrelation: Serumkonzentration mit Änderung der MEP-Amplitude (MZP I und III), n=17, *p = signifikante Korrelation ($r > 0,5$; $p \leq 0,05$)	51
Tab. 31: Korrelation: Clearance mit Änderung der MEP-Amplitude (MZP I und II), n=31, *p = signifikante Korrelation ($r > 0,5$; $p \leq 0,05$)	52
Tab. 32: Korrelation: Clearance mit Änderung der MEP-Amplitude (MZP I und III), n=17, *p = signifikante Korrelation ($r > 0,5$; $p \leq 0,05$)	53
Tab. 33: wirksame Dosis für Methylphenidat im Erwachsenenalter [Faraone, 2004 #303]	54
Tab. 34: Mittelwerte von Serumkonzentration [ng/ml] und Clearance [ml/kg/min]	54
Tab. 35: UAW (5 meistgenannte) im strukturierten und freien Anteil des Fragebogens	55

13. Thesen

These 1:

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist als schmerzfreies Verfahren etabliert zur Beeinflussung komplexer elektrophysiologischer Prozesse im Zentralnervensystem für die klinische Diagnostik und Therapie sowie in der neuropsychiatrischen Forschung. Dank der guten Zugänglichkeit für die Darstellung der motorischen Antwort mittels Elektromyographie existiert eine große Anzahl von TMS-Studien über den motorischen Kortex und die korrespondierende Handmuskulatur vor. Unter Verwendung der TMS im paired-pulse-Verfahren können Sequenzen von Inhibition und Fazilitation als Grundlagen der Bewegungssteuerung dargestellt und Störungen eben dieser Sequenzen bei Patienten mit ADHS und Tic-Störung nachgewiesen werden.

These 2:

Der Continuous Performance Test (CPT) stellt ein computergestütztes Verfahren zur Überprüfung von Aufmerksamkeit und Inhibitionsfähigkeit dar. Der AX-Typ beinhaltet einen Hinweisreiz auf den entweder ein Unterdrückungs- oder ein Antwortreiz folgt.

Der CPT als Go/NoGo-Paradigma ist, insbesondere in der neuropsychiatrischen ADHS-Forschung, ein vielfach verwendetes und gut etabliertes Verfahren und findet auch im klinischen Alltag Verwendung in der neuropsychologischen Diagnostik. Als Maß für die Aufmerksamkeit gilt hier die Anzahl der richtigen Antworten. Die Anzahl der falschen Antworten und zu schneller Reaktionen werden als Maß für die Impulsivität gewertet. Die Antwortunterdrückung gilt als Maß der zentralen Inhibitionsfähigkeit.

These 3:

Hinweise auf eine enge Verbindung zwischen Aufmerksamkeit und Motorik gibt es schon seit Ende des vorletzten Jahrhunderts. Der genaue Mechanismus dieser Assoziation ist Gegenstand der aktuellen Forschung. Teilweise werden unterschiedliche Aktivierungsgrade gemeinsamer

hirnorganischer Strukturen postuliert. Im hier vorgestellten Design kommt eine Kombination eines Messinstrumentes der motorkortikalen Einflüsse (TMS) mit einem Messinstrument der behavioralen Einflüsse (CPT) auf die motorische Exzitabilität zum Einsatz. Je 16-mal wird automatisch 200ms nach einem gelben, roten oder grünen Lichtreiz ein TMS-Testreiz (TR) mit überschwelliger Reizintensität (1mV-Intensität) appliziert, so dass 48 der 200 Einzellichtreize mit einem TR assoziiert sind (siehe Abb. 7). Die Zuordnung der Reihenfolge der TMS-Paradigmen erfolgt pseudorandomisiert, um Effekte von Kumulation oder Habituation zu minimieren. Weiterhin wird jeder TR mit einer Pause von mindestens 3 Sekunden zum nächsten gesetzt, um eine kumulative Fazilitation zu vermeiden. Die Höhe eines konditionierenden Magnetreizes (kR) und der Abstand zum TR orientieren sich an den Paradigmen von Kujirai (1993) und Valls-Sole (1992).

These 4:

Eine Interaktion zwischen modulierenden Effekten von CPT und TMS auf die MEP-Antwortamplitude ist statistisch nachgewiesen. Der Hauptfaktor CPT-Bedingung mit den Ausprägungen Attention, Go und NoGo und der Hauptfaktor Interstimulusintervall mit den Ausprägungen 1mV, Testreiz ohne konditionierenden Reiz, ISI 3 ms, ISI 13 ms, ISI 50 ms, ISI 100 ms interagieren in einer signifikanten Wechselwirkung erster Ordnung ($p < 0,001$) in ihrem modulierenden Effekt auf die MEP-Amplitude. Die motorische Exzitabilität bei gesunden Erwachsenen wird also sowohl durch intrakortikale und kortiko-subkortikale motorische Prozesse als auch durch aufgaben-assozierte frontal und präfrontal lokalisierte Prozesse moduliert.

These 5:

Methylphenidat ist seit Jahren in der Behandlung des Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS) etabliert, nach den Vorgaben nationaler und internationaler Fachgesellschaften im Kindes- und Erwachsenenalter als wirksam bewertet und als Mittel der ersten Wahl empfohlen. Untersuchungen mittels funktioneller Magnetresonanz-

Tomografie (fMRI) zeigen nach MPH-Einnahme unter Anforderungen Aktivierungen und gleichzeitige Deaktivierungen verschiedener Hirnareale, die eng mit Exekutiven Funktionen und motorkortikaler Regulation assoziiert sind, Die Beeinflussung der subkortikaler Neurotransmissionen wird ursächlich mit der Wirkung von MPH auf motorische und behaviorale Prozesse diskutiert. Ebenfalls mittels bildgebender Verfahren sind dosisabhängig Blockaden von Dopamin- und Noradrenalintransporter mit assoziierter Konzentrationserhöhung beider Neurotransmitter im extrazellulären Raum nachgewiesen.

These 6:

In der hier vorgestellten Studie wird die Wirkung von MPH in stabiler Einstellung über mehrere Tage auf ein retardiertes Präparat untersucht. Zur Anwendung kommt das Präparat Medikinet retard®, das nach Angaben des Hersteller zu 50 % aus kurzwirksamem und zu 50 % aus verzögert freigesetztem MPH besteht. Die stabile Einstellung und das Retardpräparat werden gewählt, um eine möglichst realitätskonforme Applikation zu untersuchen. Die Dosissteigerung erfolgt einmal pro Woche um 10 mg bis zu einer Zieldosis von 1,0 mg / kg KG oder maximal 60 mg. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen werden zu den Messzeitpunkten mit einem teilweise strukturierten und offenen Fragebogen abgefragt. Die Messungen unter Verwendung der Kombination von CPT und TMS erfolgen für alle 31 Probanden vor und nach MPH-Einstellung und für einen Teil (n = 18) nach Einstellung auf 0,5 mg / kg KG oder die halbe Maximaldosis (30 mg). Zu den Messzeitpunkten wird den Probanden Blut abgenommen und zur Bestimmung von Serumkonzentration und Clearance an ein kooperierendes Labor verschickt, um eine eventuelle Korrelation mit Parametern der motorischen Exzitabilität zu prüfen.

These 7:

Eine Interaktion motorkortikaler und aufgaben-assoziierter Prozesse mit dem Psychostimulanz MPH ist statistisch nachgewiesen. Der Hauptfaktor MPH mit den Ausprägungen ohne und mit MPH, der Hauptfaktor CPT-Bedingung mit den Ausprägungen Attention, Go und NoGo und der

Hauptfaktor Interstimulusintervall mit den Ausprägungen 1mV, Testreiz ohne konditionierenden Reiz, ISI 3 ms, ISI 13 ms, ISI 50 ms, ISI 100 ms interagieren in einer Wechselwirkung zweiter Ordnung signifikant ($p = 0,032$). Damit ist eine Interaktion motorkortikaler mit aufgaben-assozierten bzw. behavioralen und pharmakologischen Prozessen in der Modulation der MEP-Amplitude nachgewiesen.

These 8:

In der statistischen Betrachtung des Hauptfaktors MPH mit den Ausprägungen ohne, mit halber und mit voller Dosis mit den Hauptfaktoren Bedingung (Attention, Go, NoGo) und Hauptfaktor Interstimulusintervall (1mV, Testreiz ohne konditionierenden Reiz, ISI 3, 13, 50, 100 ms) erreicht die Wechselwirkung zweiter Ordnung nicht Signifikanzniveau ($p = 0,173$). Die MPH-Dosis interagiert nicht signifikant in einer Wechselwirkung erster Ordnung mit dem Hauptfaktor Bedingung ($p = 0,066$), aber signifikant mit dem Interstimulusintervall ($p = 0,040$). Der within-subject-Faktor Dosisgruppe erreicht mit keinem der Hauptfaktoren Signifikanzniveau. Der MPH-Effekt auf die motorkortikale Exzitabilität ist unter stabiler Einstellung auf ein MPH-Retardpräparat nachgewiesen, nicht aber dosisproportional.

These 9:

Mit durchschnittlich 0,83 mg / kg KG liegt die verwendete Dosierung im Rahmen der in doppelblinden Studien verwendeten und in einer Meta-Analyse als wirksam bewerteten Tagesdosis. Die Serumkonzentration liegt innerhalb des therapeutischen Bereiches. Eine Korrelation zwischen MPH-Serumparametern und der motorkortikalen Exzitabilität kann nicht nachgewiesen werden. Limitierend für die Aussagefähigkeit dieser Korrelationen ist zu erwähnen, dass die Blutentnahme nicht mit maximalem Abstand zur letzten Einnahme, entsprechend dem Vorgehen zur Bestimmung des Basisspiegels, sondern drei Stunden nach Medikamenteneinnahme erfolgt und somit die Maximalkonzentration abbildet, welche großen Schwankungen unterworfen ist.

These 10:

In Zusammenschau von Literatur und eigenen Untersuchungsergebnissen lässt sich die Vermutung aufstellen, die Interaktion von pharmakologischen (MPH) mit motorkortikalen (TMS) und aufgabenassoziierten (behavioralen) (CPT) Prozessen in der Modulation der motorischen Exzitabilität gesunder Erwachsenen erfolge primär über eine rezeptorvermittelte Modulation auf striataler Ebene mit Änderung der Exzitabilität komplexer Regelkreise unter Einbeziehung präfrontaler und motorkortikaler Areale.