



Übersichtsarbeit

Transkranielle Magnetstimulation (TMS), Inhibitionsprozesse und Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

Thomas Hoegl¹, Stephan Bender², Johannes Buchmann³, Oliver Kratz¹,
Gunther H. Moll¹ und Hartmut Heinrich^{1,4}

¹Kinder- u. Jugendabteilung für Psychische Gesundheit, Universitätsklinikum Erlangen, ²Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, J. W. Goethe Universitätsklinikum, Frankfurt am Main, ³Klinik für Psychiatrie, Neurologie, Psychosomatik und Psychotherapie im Kindes- und Jugendalter, Zentrum Nervenheilkunde, Universität Rostock, ⁴Heckscher-Klinikum, München

Zusammenfassung. Die Exzitabilität des motorischen Systems kann mittels der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) untersucht werden. In dieser Arbeit wird ein Überblick über methodische Weiterentwicklungen und Forschungsergebnisse im Bereich der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) der vergangenen Jahre gegeben. Es werden verschiedene TMS-Parameter vorgestellt, die unter anderem die Funktion von Interneuronen im Motorkortex abbilden und neurophysiologische Inhibitionsmarker für ADHS darstellen könnten. Dies gilt insbesondere für die sogenannte intrakortikale Inhibition, die bei Kindern mit stark ausgeprägter hyperaktiver/impulsiver Symptomatik in Ruhe ähnlich gering wie kurz vor der Durchführung einer Bewegung ausfällt. Durch die Ableitung von TMS-evozierten Potentialen im EEG können Exzitabilitätsprozesse prinzipiell auch in nicht-motorischen Arealen untersucht werden. Die Effekte von Methylphenidat auf die Exzitabilität des motorischen Systems lassen sich im Sinne eines «Fine-Tunings» interpretieren, wobei diese überwiegend dopaminergen Effekte auch von genetischen Parametern (DAT1 Transporter) abhängen. Ein detaillierter Blick auf die Organisation motorischer Kontrolle ist durch eine kombinierte Messung von TMS-Parametern und ereignisbezogenen Potentialen möglich. Mit diesem Ansatz konnten bei Kindern mit ADHS eine unterschiedliche Implementierung bzw. mögliche kompensatorische Mechanismen (unter Beteiligung des präfrontalen Kortex) aufgezeigt werden. Diese Befunde, die zu einem besseren Verständnis von Hyperaktivität/Impulsivität, Inhibitionsmechanismen und motorischer Kontrolle bei ADHS sowie den Wirkmechanismen medikamentöser Therapie beitragen, unterstreichen die Bedeutung der TMS als neurophysiologische Methode zur Erforschung von ADHS.

Keywords: Transkranielle Magnetstimulation (TMS), Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS), Inhibitionsmarker, motorischer Kortex, intrakortikale Inhibition, ipsilaterale Silent Period, TMS-N100, Methylphenidat, Kompensation

Abstract. *Transcranial magnetic stimulation (TMS), inhibition processes and attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) – an overview*

Motor system excitability can be tested by transcranial magnetic stimulation (TMS). In this article, an overview of recent methodological developments and research findings related to attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is provided. Different TMS parameters that reflect the function of interneurons in the motor cortex may represent neurophysiological markers of inhibition in ADHD, particularly the so-called intracortical inhibition. In children with a high level of hyperactivity and impulsivity, intracortical inhibition was comparably low at rest as shortly before the execution of a movement. TMS-evoked potentials can also be measured in the EEG so that investigating processes of excitability is not restricted to motor areas in future studies. The effects of methylphenidate on motor system excitability may be interpreted in the sense of a 'fine-tuning' with these mainly dopaminergic effects also depending on genetic parameters (DAT1 transporter). A differentiated view on the organization of motor control can be achieved by a combined analysis of TMS parameters and event-related potentials. Applying this bimodal approach, strong evidence for a deviant implementation of motor control in children with ADHD and probably compensatory mechanisms (with involvement of the prefrontal cortex) was obtained. These findings, which contribute to a better understanding of hyperactivity/impulsivity, inhibitory processes and motor control in ADHD as well as the mechanisms of medication, underline the relevance of TMS as a neurophysiological method in ADHD research.

Keywords: Transcranial magnetic stimulation (TMS), attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), neurophysiological markers, intracortical inhibition, methylphenidate

Einleitung

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) stellt eine nicht-invasive neurophysiologische Untersuchungsmethode dar, mit deren Hilfe kortikale Neurone nach dem physikalischen Prinzip der Induktion sowohl stimuliert als auch gehemmt werden können. Zur Untersuchung motorischer Prozesse werden Magnetstimuli typischerweise über dem Handbereich des motorischen Kortex appliziert. Über eine transsynaptische Aktivierung kortiko-spinaler Neurone kann am Zielmuskel (beispielsweise dem M. abductor digiti minimi) ein motorisch evoziertes Potential (MEP) ausgelöst werden, das mittels Oberflächenelektroden im Elektromyogramm (EMG) aufgezeichnet wird (für Details siehe Siebner & Ziemann, 2007). Die TMS eignet sich, exzitatorische und inhibitorische Prozesse des motorischen Systems zu untersuchen. Verschiedene Einzelpuls- und Doppelpulsparadigmen, die in Abbildung 1 zusammengestellt sind, kommen hierbei zum Einsatz.

Bei der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS), eine der am häufigsten diagnostizierten psychischen Störungen im Kindes- und Jugendalter (Prävalenz: ca. 5 %) (Polanczyk, de Lima, Horta, Biederman & Rohde, 2007; Schlack, Holling, Kurth & Huss, 2007), könnte die motorische Überaktivität einem Ungleichgewicht exzitatorischer und inhibitorischer Prozesse innerhalb des kortiko-striato-pallido-thalamo-kortikalen motorischen Regelsystem geschuldet sein (Buchmann et al., 2006; Moll, Heinrich & Rothenberger, 2001). Die TMS stellt somit eine wichtige Methode neben anderen bildgebenden und neurophysiologischen Verfahren (strukturelle und funktionelle Magnetresonanztomografie, z. B. De La Fuente, Xia, Branch & Li, 2013; der Elektroenzephalografie (EEG) und ereignisbezogenen Potentialen (EPs), z. B. Albrecht, Uebel, Brandeis & Banaschewski, 2010; Banaschewski & Brandeis, 2007) dar, um die pathophysiologischen Grundlagen von ADHS genauer zu untersuchen.

In einer in dieser Zeitschrift erschienenen Übersichtsarbeit führten Moll und Mitautoren (2001) in die Methode der transkraniellen Magnetstimulation ein und stellten Ergebnisse zur Exzitabilität des motorischen Systems bei hypermotorischen Störungsbildern (ADHS und Tic-Störungen) vor. Der vorliegende Artikel möchte an diese Arbeit anknüpfen und methodische Weiterentwicklungen und Forschungsergebnisse im Bereich ADHS der letzten Jahre darstellen¹. Zu den methodischen Weiterentwicklungen zählen zum einen die Analyse der Zeitverläufe von TMS-Parametern unter Aufgabenbedingungen (z. B. beim Hemmen einer motorischen Antwort) sowie die Kombination der TMS mit anderen neurophysiologischen Methoden (ereignisbezogene Potentiale). Hierdurch kann das Zusammenspiel verschiedener neuronaler

Prozesse im Hinblick auf die Organisation motorischer Kontrolle bei ADHS näher beleuchtet werden.

Zum anderen können TMS-Antworten auch im EEG registriert und somit direkt (inhibitorische) kortikale Prozesse untersucht werden.

Bei der Darstellung der Forschungsergebnisse zu ADHS werden auch Untersuchungen im Erwachsenenbereich vorgestellt und unter dem Entwicklungsaspekt diskutiert. Außerdem werden TMS-Untersuchungen zu den Wirkmechanismen medikamentöser Therapie (insbesondere Methylphenidat) reflektiert.

Abschließend werden eine Einordnung und Bewertung der Befunde vorgenommen und künftige Fragestellungen aufgezeigt.

Intrakortikale Inhibition und Fazilitation

Methodik

Durch die Applikation von TMS-Doppelpulsen können inhibitorisch und exzitatorisch wirkende Interneurone getrennt voneinander untersucht werden. In Abhängigkeit vom Interstimulusintervall (ISI) zwischen einem unter-schwellig konditionierenden Stimulus und einem zweiten überschwelligen Testpuls kann ein MEP kleinerer Amplitude (Inhibition) oder höherer Amplitude (Fazilitation) erzeugt werden (siehe auch Abb. 1) (Kujirai et al., 1993; Reis et al., 2008). Der Teststimulus wird üblicherweise auf eine Reizintensität adjustiert, mit der ein Einzelpuls-MEP mit einer Amplitude von ungefähr 1 mV ausgelöst wird (Ziemann, Rothwell & Ridding, 1996).

Es kann von einer hohen intraindividuellen Konstanz bei Wiederholungsmessungen ausgegangen werden (Gilbert, Sallee, Zhang, Lipps & Wassermann, 2005). Studien zeigen Erblichkeitskoeffizienten von 0.80 für die intrakortikale Inhibition und 0.92 für die intrakortikale Fazilitation (Pellicciari et al., 2009), so dass diese TMS-Parameter auch für die Analyse genetischer Effekte geeignet erscheinen.

Basierend auf Studien, in denen selektiv auf einen bestimmten Neurotransmitter wirkende Medikamente eingesetzt wurden, wird angenommen, dass die intrakortikale Inhibition die von GABA_A-Rezeptoren vermittelte Aktivierung inhibitorischer Interneurone im motorischen Kortex widerspiegelt (Di Lazzaro et al., 2006). Sie wird unter anderem durch Neurotransmitter wie Dopamin moduliert (Ziemann, Tergau, Bruns, Baudewig & Paulus, 1997). Die intrakortikale Fazilitation wird vermutlich durch exzitatorische glutamaterge Interneurone und NMDA (N-Methyl-D-Aspartat) Rezeptoren beeinflusst (Reis et al., 2008).

¹ Der Artikel bezieht sich ausschließlich auf den Bereich der motorischen Exzitabilität. Die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) als therapeutisches Verfahren und der Einsatz der TMS im Bereich «virtuelle Läsionen» werden nicht behandelt. Übersichtsarbeiten stellen beispielsweise Acosta & Leon-Sarmiento (2003), Croarkin, Wall und Lee (2011) sowie Ziemann (2010) dar.

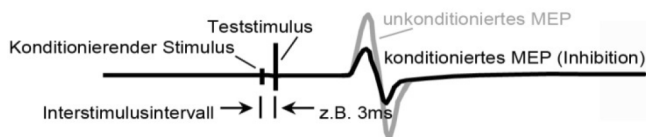
Motorische Schwelle

- geringste Reizstärke, die ausreicht, um im Zielmuskel in zumindest der Hälfte der Durchgänge (z.B. 5 von 10) ein motorisch evoziertes Potential > 50 μ V auszulösen
- spiegelt die axonale, membrangebundene Erregbarkeit kortikokortikaler und thalamokortikaler Fasern wider
- während bei der Ruheschwelle der Zielmuskel entspannt bleibt, wird die aktive Schwelle bei vorinnerviertem Muskel bestimmt

Intrakortikale Exzitabilität

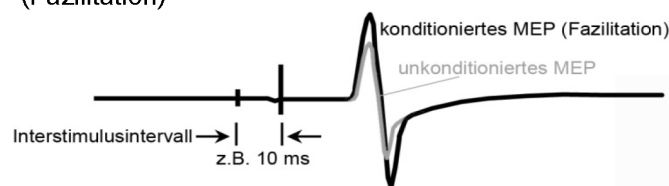
Intrakortikale Inhibition

- TMS Doppelstimuli: unterschwelliger konditionierender Stimulus (z.B. 80 % der Ruheschwelle), gefolgt von einem überschwelligen Teststimulus, der ein 1 mV MEP auslösen soll; Interstimulusintervall von 2-5 ms
- MEP-Amplitudenverringung durch überwiegende Aktivierung inhibitorischer Interneurone (Inhibition)



Intrakortikale Fazilitation

- TMS Doppelstimuli: Intensitäten der Stimuli wie bei der intrakortikalen Inhibition; Interstimulusintervall von 6-25 ms
- MEP-Amplitudenzunahme durch Aktivierung überwiegend exzitatorischer Interneurone (Fazilitation)



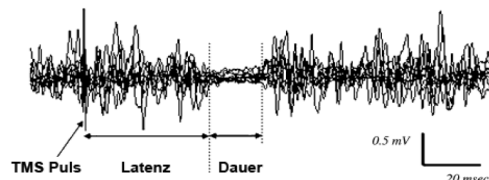
Intrakortikale Inhibition bei langem Interstimulusintervall

- TMS Doppelstimuli: zwei überschwellige Stimuli – 120-150 % der Ruheschwelle; Interstimulusintervall von 60-200 ms)

Kortikale Silent Period

Kontralaterale Silent Period

- bei vorinnerviertem Muskel eine auf ein motorisch evoziertes Potential (TMS-Einzelpuls) folgende Signalstille im Elektromyogramm – kontralateral zur gereizten Hemisphäre
- auf kortikaler Ebene von GABA_B beeinflusst; charakterisiert den sensomotorischen Regelkreis, enthält aber auch spinale Anteile. Je länger die Dauer, desto stärker überwiegen inhibitorische gegenüber exzitatorischen Prozessen
- Stimulusintensität: z.B. aktive Schwelle +30 % (lineare Zunahme der Silent Period im Bereich zwischen 130 % und 175 % der aktiven Schwelle)



Transkallosale Inhibition (ipsilaterale Silent Period)

- Signalstille im Elektromyogramm ipsilateral zum kortikalen Stimulus
- Latenz (vom TMS-Artefakt bis zur Signalstille) und Dauer (gemessen vom Beginn der Signalstille bis zum Wiedereinsetzen der EMG-Aktivität) gelten als Indikatoren für die Ausprägung der interhemisphärischen Inhibition

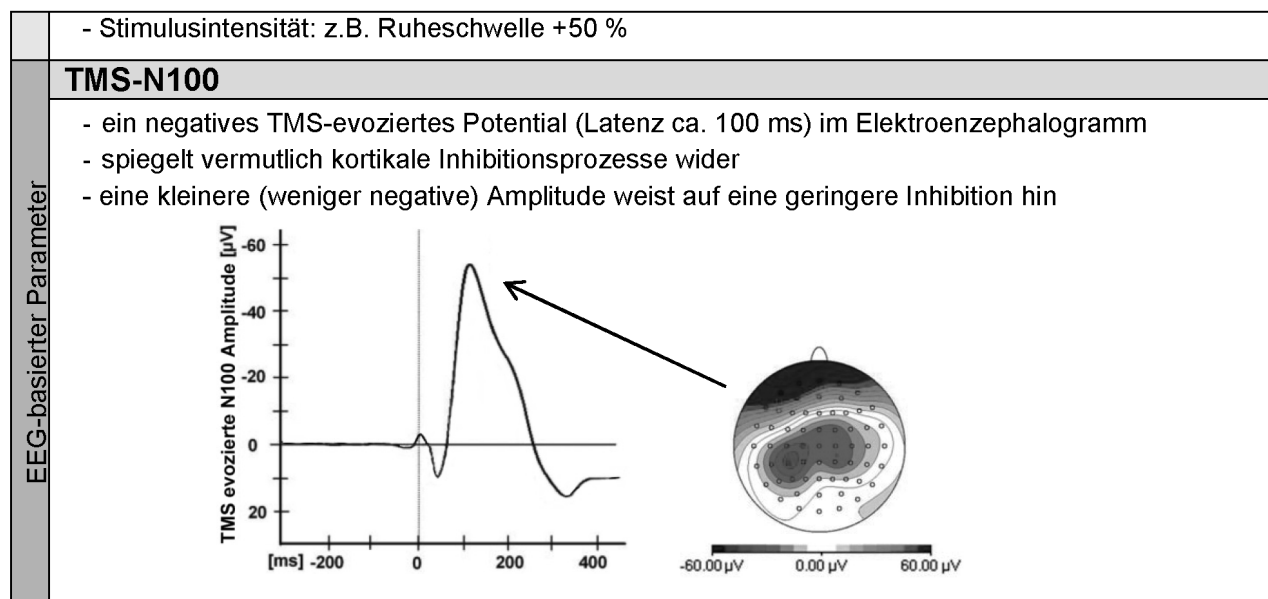


Abbildung 1. Exzitabilität des motorischen Systems. TMS-Parameter, ihre Bedeutung und technische Informationen (Bruckmann et al., 2012; Buchmann et al., 2003; Moll et al., 2001; Siebner & Ziemann, 2007). Nähere Informationen zur intrakortikalen Inhibition und Fazilitation, zur ipsilateralen Silent Period und zur TMS-evozierten N100 siehe Text. Abbildungsteile zur TMS-N100 adaptiert aus Bruckmann et al. (2012). Abbildungsteil zur Kortikalen Silent Period adaptiert aus Buchmann et al. (2003).

ADHS

In Moll, Heinrich, Trott, Wirth und Rothenberger (2000) und Moll, Heinrich, Trott et al. (2001) zeigte sich bereits eine verminderte intrakortikale Inhibition für Kinder mit ADHS (Cohen's d : 1.29, Moll et al., 2000; 0.91, Moll, Heinrich, Trott et al., 2001). Dieser Befund wurde in der Zwischenzeit von verschiedenen Arbeitsgruppen und unter Verwendung unterschiedlicher Einstellungen (Intensität des konditionierenden Stimulus) repliziert, mit Effektstärken ≥ 1 (Buchmann et al., 2007; Gilbert et al., 2004; Gilbert, Isaacs, Augusta, Macneil & Mostofsky, 2011; Gilbert et al., 2005; Hoegl et al., 2012). Die intrakortikale Inhibition wies einen deutlichen Zusammenhang zur ADHS Symptomatik auf, insbesondere zur Hyperaktivität und Impulsivität (Gilbert et al., 2004; Gilbert et al., 2011; Gilbert et al., 2005; Hoegl et al., 2012): Je geringer die intrakortikale Inhibition, desto deutlicher war die Intensität hyperaktiver und impulsiver Symptome ausgebildet (Korrelationskoeffizienten für die ADHS Gruppe: $r = 0.58$, Hoegl et al., 2012; $r = 0.52$, Gilbert et al., 2011).

Gleichzeitig zeigte sich ein, wenn auch weniger starker, Zusammenhang von kortikaler Inhibition und motorischen Fähigkeiten (gemessen mit der PANESS-Skala, Physical and Neurologic Examination of Subtle Signs; Gilbert et al., 2011). Dies lässt vermuten, dass sich die verminderte Aktivierung inhibitorischer Interneurone im

motorischen Kortex sowohl für überschießende motorische Aktivität als auch beeinträchtigte motorische Fertigkeiten bei Kindern mit ADHS verantwortlich zeichnet. Möglicherweise handelt es sich um ein primäres Defizit inhibitorischer Prozesse, das im Zusammenhang mit einer dysfunktionalen mesokortikalen Dopaminregulation steht (Gilbert et al., 2011; Hoegl et al., 2012).

Zwar zeigte sich eine defizitäre intrakortikale Inhibition auch bei anderen psychiatrischen Störungen wie beispielsweise Zwangsstörungen (Greenberg et al., 2000) oder Schizophrenie (Daskalakis et al., 2002), am deutlichsten ausgeprägt ist dieser Zusammenhang jedoch bei ADHS (Gilbert et al., 2011).

Für die intrakortikale Fazilitation ist die Befundlage uneinheitlich, wobei die Effekte insgesamt kleiner ausfallen als bei der intrakortikalen Inhibition (Buchmann et al., 2007; Moll et al., 2000; Wu, Gilbert, Shahana, Hudleston & Mostofsky, 2012).

Bei Erwachsenen mit ADHS scheint die intrakortikale Inhibition ebenfalls vermindert zu sein. Allerdings liegen die Effektstärken in den bisherigen Studien etwas niedriger (Cohen's d : ca. 0.7, Hoepfner et al., 2008, Schneider et al., 2007; α bei linksseitiger Stimulation, Richter, Ehrlis, Jacob & Fallgatter, 2007), und die Heterogenität der Stichproben (Komorbiditäten wie z. B. Persönlichkeitsstörungen oder Substanzmissbrauch; höhere Streuung der intrakortikalen Inhibition in der ADHS Gruppe) macht eine genaue Beurteilung schwierig.

Medikationseffekte

Der Wirkstoff Methylphenidat gehört zur Gruppe der Psychostimulanzien und gilt als ein indirekter Dopamin- und Noradrenalin-Agonist, der die Freisetzung von Dopamin fördert und die Wiederaufnahme von Dopamin und Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt hemmt, was eine erhöhte Konzentration dieser Neurotransmitter vor allem im frontalen Kortex und von Dopamin im Striatum zur Folge hat (Bymaster et al., 2002; Volkow et al., 1998; Wender, 1998). Der genaue Wirkmechanismus bei Kindern mit ADHS ist allerdings nach wie vor nicht ausreichend geklärt.

In Moll et al. (2000) zeigte sich bei medikamentennativen Kindern mit ADHS nach Gabe von Methylphenidat (10 mg) eine Zunahme der intrakortikalen Inhibition und damit eine Angleichung an die Werte der Kontrollkinder (Moll et al., 2000). Dieser Befund wurde von Buchmann et al. (2007) und Gilbert et al. (2006) repliziert, wobei auch eine Assoziation zwischen einer Zunahme der intrakortikalen Inhibition und klinischen Verbesserungen (Buchmann et al., 2007), sowie eine Abhängigkeit der Effekte vom Dopamintransporter-Gen (DAT1) berichtet werden (Gilbert et al., 2006b). Gilbert und Mitautoren (2006) fanden für eine Einmaldosis des selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmers Atomoxetin (60 mg), für den in einer tierexperimentellen Studie eine Erhöhung der Noradrenalin- und Dopaminkonzentration im frontalen Kortex, aber keine subkortikalen Effekte beschrieben wurden (Bymaster et al., 2002), ebenfalls eine Erhöhung der intrakortikalen Inhibition.

Bei gesunden Erwachsenen wurden der Einfluss von Methylphenidat auf die intrakortikale Inhibition und Fazilitation in mehreren Untersuchungen ebenfalls bestätigt. Während die meisten Studien einen Anstieg der intrakortikalen Fazilitation aufwiesen (Gilbert et al., 2006; Ilic, Korchounov & Ziemann, 2003; Kirschner et al., 2003; Moll, Heinrich & Rothenberger, 2003), zeigten sich bei der intrakortikalen Inhibition – vermutlich bedingt durch unterschiedliche Dosierungen – uneinheitliche Ergebnisse. Neben einer Reduktion (Gilbert et al., 2006; Ilic, Korchounov & Ziemann, 2003) bzw. unveränderten Werten (Moll et al., 2001) fanden Kirschner und Mitautoren (2003) eine Zunahme der Inhibition im motorischen Kortex unter Methylphenidat. Diese Ergebnisse weisen zumindest darauf hin, dass eine Methylphenidat Dosis im therapeutischen Bereich (10–20 mg) zu unterschiedlichen Effekten bei gesunden Probanden und Patienten mit ADHS – bedingt durch ein unterschiedliches Ausgangsniveau – führt.

Da sowohl Methylphenidat als auch Atomoxetin (Einzeldosis) zu einer Zunahme der intrakortikalen Inhibition bei Kindern mit ADHS führen, gehen wir davon aus, dass es sich um direkte kortikale Effekte handelt. Auch neuere tierexperimentelle Studien legen den Schluss nahe, dass niedrige therapeutisch wirksame Methylphenidat-Dosen zu größeren Effekten direkt auf kortikaler Ebene führen

(Schmeichel, Zeman & Berridge, 2013). Andererseits kann nicht ausgeschlossen werden, dass Methylphenidat die kortikale Exzitabilität indirekt über dopaminerge striatale Projektionen innerhalb des kortiko-striato-pallido-thalamo-kortikalen motorischen Regelsystems beeinflusst (Buchmann et al., 2007). Wir nehmen jedoch an, dass die Zunahme der intrakortikalen Inhibition unter Methylphenidat bei Kindern mit ADHS primär einen kortikalen Effekt darstellt.

Ipsilaterale Silent Period

Methodik

Einen weiteren Parameter des kortikospinalen Systems, der mit Hilfe der TMS erfasst werden kann, stellt die kortikale Silent Period dar, eine auf ein motorisch evoziertes Potential folgende Signalstille im Elektromyogramm (siehe auch Abb. 1).

Man geht davon aus, dass die ipsilaterale Silent Period (iSP) die Myelinisierung des Corpus Callosum ebenso wie die Aktivierung inhibitorischer Interneurone abbildet. Während die kortikospinalen Neurone das MEP kontralateral zum Stimulus auslösen, aktivieren die transkallosalen Neurone inhibitorische Interneurone der kontralateralen Seite. Diese Inhibition hemmt die kortikospinale Bahn der Gegenseite und führt am ipsilateral zum Stimulationsort gelegenen Muskel zur vorübergehenden Suppression des EMG Signals (Avanzino, Teo & Rothwell, 2007; Buchmann et al., 2006; Meyer et al., 1999).

ADHS

Die Latenz der ipsilateralen Silent Period zeigte sich bei Kindern mit ADHS konsistent verlängert, mit Effektstärken von ca. 0.8 (Buchmann et al., 2003; Garvey et al., 2005; Wu et al., 2012).

Eine signifikant kürzere Dauer der iSP wurde nur in Buchmann et al. (2003) gefunden. Allerdings erlaubte die iSP in dieser Arbeit eine Klassifikationsrate von 100 % für die nach Alter und Geschlecht gematchten Paare.

Während sich die iSP-Latenz bei gesunden Kontrollkindern schon früher im Laufe der Entwicklung weiter verkürzt (Garvey et al., 2005), vollzieht sich die «Normalisierung» bei Kindern mit ADHS offenbar bis ins Erwachsenenalter hinein. Hoepfner und Mitautoren (2008) konnten bei diesem Parameter keine Unterschiede zwischen gesunden Erwachsenen und ADHS-Patienten feststellen. Eine verkürzte Dauer der iSP bestand jedoch weiterhin, so dass nur eine partielle entwicklungsbedingte «Normalisierung» der kortikalen Exzitabilität angenommen werden kann. Die entwicklungsbezogenen Effekte hinsichtlich der iSP-Latenz könnten sich einerseits durch eine Nachreifung schneller Corpus Callosum-Fasern erklären lassen. Andererseits

könnten dazu auch synaptische Veränderungen an inhibitorischen Interneuronen beitragen (Buchmann et al., 2003; Hoepfner et al., 2008b).

In Wu et al. (2012) wurde für die Gesamtstichprobe eine signifikante Korrelation zwischen der Latenz der iSP und der intrakortikalen Inhibition ($r = -0.36$) berichtet. Wird allerdings nur die ADHS-Gruppe betrachtet, gibt es keine signifikante Korrelation ($r = -0.27$; Wu, persönliche Kommunikation, 15.06.2013), so dass beide Parameter vermutlich zu größeren Teilen unterschiedliche Mechanismen abbilden. Korrelationen zwischen iSP und klinischer Symptomatik (Hyperaktivität) fanden sich in Wu et al. (2012) für die iSP-Latenz ($r = 0.39$), die allerdings geringer ausfiel als weiter oben für die intrakortikale Inhibition beschrieben. In Hoepfner et al. (2008) zeigte sich bei Erwachsenen mit ADHS eine negative Korrelation zwischen der iSP-Dauer und dem Symptomcluster Hyperaktivität/Unruhe ($r = -0.55$).

Medikationseffekte

Durch die Gabe einer klinisch wirksamen Dosis Methylphenidat konnte die iSP-Dauer bei Kindern mit ADHS signifikant verlängert werden. Diese Verlängerung korrelierte ebenfalls signifikant mit einer Verminderung impulsiver und hyperaktiver Symptome. Gleichzeitig verkürzte sich unter Methylphenidat die Latenz der iSP (Buchmann et al., 2006). Bei erwachsenen Patienten mit ADHS zeigte sich unter einer individuell therapeutischen Einmaldosis Methylphenidat ein Anstieg bzw. eine «Normalisierung» der iSP-Dauer im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (Hoepfner et al., 2008b).

Auch hier konnte noch nicht abschließend geklärt werden, ob es sich primär um einen direkten motorkortikalen Effekt des Methylphenidat auf inhibitorische Interneurone handelt.

TMS-evozierte N100

Methodik

Die transkranielle Magnetstimulation evoziert Antworten im EEG, die von reinen TMS-Artefakten getrennt betrachtet werden können (Nikouline, Ruohonen & Ilmoniemi, 1999; Paus, Sipila & Strafella, 2001). Die bei Kindern am größten ausgeprägte TMS-evozierte Komponente im EEG ist die N100, eine negative Halbwelle mit einer Latenzzeit von ungefähr 100 ms und einer Amplitude, die bei Kindern hohe Werte von über $-100 \mu\text{V}$ aufweisen kann (siehe auch Abb. 1). Im Vergleich zu einer Ruhebedingung ist sie in der Aktivierungsphase kurz vor einer Bewegung reduziert und tritt in etwa zu dem Zeitpunkt auf, zu dem Inhibitionsprozesse in Doppelpulsparadigmen mit Interstimulusintervallen von 100 ms beschrieben werden. Entsprechend geht

man davon aus, dass die TMS-evozierte N100 inhibitorische Prozesse abbildet (Bender et al., 2005; Nikulin, Kicic, Kahkonen & Ilmoniemi, 2003). Sie stellt somit einen geeigneten Parameter dar, um Inhibitionsabläufe auf kortikaler Ebene und – im Gegensatz zu motorisch evozierten Potentialen – ohne Einfluss spinaler und peripherer Prozesse zu untersuchen.

ADHS

In der Studie von Bruckmann und Mitautoren (2012) war die TMS-N100 (gemessen über dem sensomotorischen Kortex, nahe am Stimulationsort; Elektrode C3) bei Kindern mit ADHS in einer Ruhebedingung signifikant niedriger im Vergleich zu gesunden Kontrollkindern, wobei riesige TMS-N100 Amplituden (von etwa $-150 \mu\text{V}$) bei einigen wenigen Kindern der Kontrollgruppe besonders auffallend waren.

D'Agati et al. (2013) konnten die Befunde einer reduzierten N100 bei Kindern mit ADHS im Vergleich zu gesunden Kontrollkindern in einer Ruhebedingung nicht direkt bestätigen. Allerdings zeigten sich leichte Unterschiede zwischen beiden Gruppen nach der aktiven Hemmung einer vorbereiteten motorischen Antwort (500 ms nach dem Nogo-Stimulus). Ein suboptimales Elektrodensetting und höhere TMS-Intensitäten lassen allerdings nur einen bedingten Vergleich der beiden Arbeiten zu. Die Befunde deuten insgesamt darauf hin, dass auch die TMS-evozierte N100 einen Inhibitionsmarker für ADHS darstellen könnte. Um dies abschließend klären zu können, sind hier weitere Untersuchungen notwendig.

Motorische Exzitabilität bei Response Inhibition-Aufgaben

Methodik

Die transkranielle Magnetstimulation ist nicht nur ein bewährtes Instrument, um kortikale Exzitabilität im Ruhezustand zu untersuchen. Sie kann auch während einer kognitiven oder motorischen Aufgabe eingesetzt werden, um inhibitorische und facilitatorische Veränderung im Zeitverlauf zu dokumentieren (Hallett, 2007; Reis et al., 2008). In einer Laborsituation können Inhibitionsprozesse in einer aktiven Bedingung beispielsweise mittels einer Go/Nogo-Aufgabe untersucht werden. Auf randomisiert präsentierte Go- oder Nogo-Stimuli sollen Probanden schnell reagieren (z. B. per Tastendruck) oder eine vorbereitete motorische Antwort inhibieren. Durch die Applikation von Einzel- bzw. Doppelpulsen vor, während und nach der Aufgabe (z. B. 50 ms vor dem Go- oder Nogo-Stimuli und beispielsweise 150, 300 und 500 ms danach) lassen sich Veränderungen unmittelbar den verschiedenen Phasen wie Vorbereitung, Aktivierung, Ausführung und Hemmung einer mo-

torischen Reaktion zuordnen. Auf diese Weise können die Exzitabilitätsmuster von unterschiedlichen Gruppen über den Verlauf einer Aufgabenbedingung miteinander verglichen werden.

Bei gesunden Erwachsenen zeigt sich beispielsweise in Nogo-Bedingungen ein Anstieg der intrakortikalen Inhibition bzw. eine Reduktion der Einzelpuls MEPs zu dem Zeitpunkt, zu dem im Mittel eine motorische Reaktion auf Go-Trials erfolgt. Unmittelbar vor der Durchführung einer motorischen Antwort kommt es zu einer deutlichen Reduktion der intrakortikalen Inhibition und einem hohen Anstieg der MEP-Amplituden (Coxon, Stinear & Byblow, 2006; Leocani, Cohen, Wassermann, Ikoma & Hallett, 2000; Sohn, Wiltz & Hallett, 2002).

Die funktionelle Relevanz der TMS-Parameter zeigen Korrelationsanalysen mit Performance-Maßen auf, wie z. B. der Reaktionszeitvariabilität, die als robuster neuropsychologischer Marker von ADHS betrachtet wird (Kuntsi & Klein, 2012). So korreliert die intrakortikale Inhibition in der Vorbereitungsphase negativ mit der Reaktionszeitvariabilität (Heinrich, Hoegl, Kratz & Moll, 2014), d. h. eine stärkere Aktivierung inhibitorischer Interneurone kann zu einer prominenteren Unterdrückung unerwünschter motorischer Aktivität und dadurch zu einer verbesserten Fokussierung führen (Reis et al., 2008), was sich in einer geringeren Streuung der Reaktionszeiten niederschlägt. Außerdem ist die Amplitude der TMS-N100 in Phasen der Responseaktivierung/-ausführung mit der Reaktionszeitvariabilität assoziiert: Eine geringere TMS-N100 Amplitude in diesem Zeitfenster geht mit stabileren Reaktionszeiten einher (D'Agati et al., 2013).

Die zeitgebundenen Zusammenhänge zwischen den TMS-Parametern mit der Reaktionszeitvariabilität machen auch deutlich, dass verschiedene exzitatorische und inhibitorische Prozesse ineinandergreifen, um eine motorische Antwort durchzuführen bzw. abzubremesen.

ADHS

Metaanalysen zeigen bei Response Inhibition-Aufgaben auf Performance-Ebene (z. B. Reaktionszeiten, Fehler) eine beeinträchtigte «response control» bei Kindern mit ADHS im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen (Aguilar, Eubig & Schantz, 2010; Alderson, Rapport & Kofler, 2007). Mittlere Effektstärken von ca. 0.5 in Metaanalysen (z. B. Aguilar et al., 2010) ergeben sich aus einer Bandbreite von großen bis negativen Effekten in Einzelstudien. Diese Heterogenität an Studienergebnissen lässt sich u. a. durch Einflussgrößen wie motivationale Anreize und die Aufgabenschwierigkeit erklären.

Hoegl und Mitautoren (2012) untersuchten Muster kortikaler Erregbarkeit während einer Go/Nogo-Aufgabe und

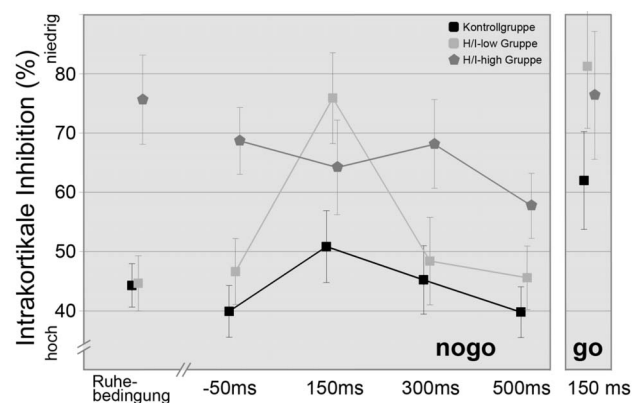


Abbildung 2. Intrakortikale Inhibition in einer Go/Nogo-Aufgabe bei gesunden Kontrollkindern und Kindern mit ADHS mit geringer ausgeprägter Hyperaktivität und Impulsivität (H/I-low) und starker Ausprägung (H/I-high) (adaptiert aus Hoegl et al., 2012).

fanden unterschiedliche Ergebnisse bei Kindern mit ADHS im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, aber auch in Abhängigkeit vom Ausprägungsgrad der Hyperaktivität und Impulsivität² (siehe Abb. 2). Durch motivationale (monetäre) Anreize wurde eine vergleichbare Performance in allen Gruppen erzielt, so dass die Unterschiede auf neuronaler Ebene nicht auf eine defizitäre Aufgabenleistung zurückgeführt werden können, sondern vermutlich eine abweichende Implementierung inhibitorischer Prozesse widerspiegeln. In der H/I-high Gruppe zeigt sich eine lineare Zunahme der intrakortikalen Inhibition über den Zeitverlauf der Aufgabe (nach der Entscheidung, eine vorbereitete motorische Reaktion zu unterdrücken). ADHS Kinder mit einer hohen Ausprägung hyperaktiver und impulsiver Verhaltensweisen scheinen in der Lage zu sein, ihre defizitäre Inhibition zu steigern, indem sie die für eine adäquate Performance notwendigen inhibitorischen Ressourcen über neuronale Kompensationsmechanismen aktivieren (siehe Abb. 3).

Besonders auffallend in der H/I-high Gruppe war, dass die intrakortikale Inhibition in der Ruhebedingung ähnlich gering ausgeprägt war, wie kurz vor einer motorischen Reaktion. Diese «Disinhibition» im Ruhezustand könnte entsprechend einen Beitrag zur Erklärung des deutlich ausgeprägten hypermotorischen Verhaltens dieser Kinder leisten.

Kinder der H/I-low Gruppe weisen in Ruhe eine vergleichbare intrakortikale Inhibition auf wie die Kontrollgruppe. In der Aktivierungsphase (150 ms nach dem Go bzw. Nogo-Stimulus) wird jedoch die motorische Inhibition zugunsten einer schnelleren Reaktion auf einen möglichen Go-Stimulus aufgegeben (siehe Abb. 2). Dennoch sind sie in der Lage, die intrakortikale Inhibition auf das Ausgangslevel zu modulieren.

2 Die ADHS-Gruppe wurde anhand des FBB-HKS Scores für Hyperaktivität/Impulsivität (Schwellwert: 1.5) in zwei Untergruppen unterteilt (H/I-high = ADHS Gruppe mit hoher Ausprägung hyperaktiven und impulsiven Verhaltens; H/I-low = ADHS Gruppe mit geringerer Ausprägung hyperaktiven und impulsiven Verhaltens).

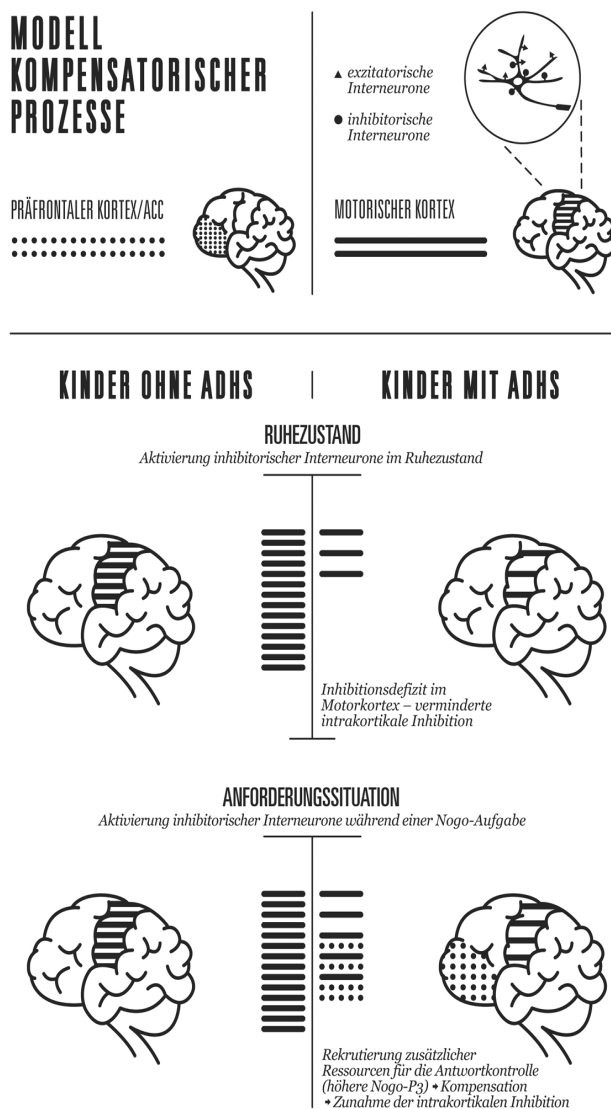


Abbildung 3. Modell kompensatorischer Prozesse. Das Hemmen einer motorischen Antwort (bzw. generell motorische Kontrolle) scheint bei Kindern mit ADHS unterschiedlich implementiert zu sein. Befunde aus Studien, in denen inhibitorische Prozesse im Motorkortex mittels TMS und kognitive Aspekte motorischer Kontrolle mittels ereignisbezogener Potentiale untersucht wurden, sind in einem Erklärungsmodell zusammengefasst.

Ruhezustand (Grafik Mitte): Kinder mit ADHS weisen ein Inhibitionsdefizit im Motorkortex (verminderte intrakortikale Inhibition) auf; die Aktivierung inhibitorischer Interneurone fällt – im Vergleich zu Kindern ohne ADHS (links) – geringer aus (rechts).

Anforderungssituation (Grafik unten): Beim Hemmen einer motorischen Antwort rekrutieren Kinder mit ADHS (rechts) kompensatorisch neuronale Ressourcen (im anterioren Cingulum [ACC] bzw. dem präfrontalen Kortex), um die Hemmung im motorischen Kortex (intrakortikale Inhibition) zu erhöhen.

Bezüglich der kortikospinalen Exzitabilität weist die H/I-low Gruppe ein abweichendes Muster im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu gesunden Erwachsenen (Hoshiyama et al., 1997; Leocani et al., 2000) auf. Somit scheinen auch bei Kindern mit ADHS, die eine geringere Ausprägung von Hyperaktivität und Impulsivität aufweisen, inhibitorische Abläufe auf neuronaler Ebene unterschiedlich organisiert zu sein.

In D'Agati et al. (2013) wurde der Zeitverlauf der TMS-N100 Amplitude bei Kindern mit ADHS in einer Go/Nogo-Aufgabe betrachtet. Kinder mit ADHS wiesen im Gegensatz zur Kontrollgruppe gesunder Kinder eine geringere Modulation der TMS-N100 Amplitude in den Phasen der Vorbereitung, Aktivierung, Ausführung und Hemmung auf. Dieser Befund bildet auf neurophysiologischer Ebene vermutlich eine geringere Modulation von Inhibitionsleistungen an die in einer bestimmten Situation erforderlichen Gegebenheiten ab.

Methylphenidat

In einer Studie von Buchmann et al. (2010) zeigte sich bei gesunden Erwachsenen eine deutliche Steigerung facilitatorischer motorkortikaler Prozesse unter Methylphenidat (aufdosiert bis zu 1 mg/kg Körpergewicht mit einem Maximum von 60 mg) in der Go- und Nogo-Bedingung. Dagegen fand sich in Nogo-Trials keine Veränderung der intrakortikalen Inhibition unter Methylphenidat zum Zeitpunkt der Messung (200 ms nach dem Nogo-Stimulus).

Kratz et al. (2009) fokussierten in ihrer Untersuchung auf den Einfluss von Methylphenidat (Einmalgabe von 20 mg) in Bezug auf den Verlauf kortikospinaler Exzitabilität und intrakortikaler Inhibition. In Nogo-Trials zeigte sich eine höhere intrakortikale Inhibition unter Methylphenidat, die über die verschiedenen Messzeitpunkte bis zu 350 ms poststimulus anstieg, während in Go- bzw. Kontrolltrials keine signifikanten Unterschiede zur Placebobeingung gefunden wurden. Dieses Ergebnis würde für einen aufgabenspezifischen Effekt sprechen und eine stärkere Rolle von Methylphenidat auf die intrakortikale Inhibition bei der Hemmung vorbereiteter motorischer Reaktionen hervorheben. Außerdem zeigten sich unter Methylphenidat ein früher inhibitorischer Effekt (nach 120 ms) und ein Anstieg der Single-Pulse Amplituden über den Zeitverlauf der Aufgabe.

Die Befundmuster deuten darauf hin, dass Methylphenidat unter Anforderungsbedingungen keinen einseitigen Einfluss auf die Exzitabilität des motorischen Systems ausübt, sondern inhibitorische und exzitatorische Effekte induziert. Metaphorisch gesprochen hätte ein Eingriff in die Funktionsweise eines Kraftfahrzeugs mit dem Ziel einer Leistungssteigerung, nicht eine verbesserte Gas- bzw. Bremsfunktion, sondern ein verbessertes «Fine-Tuning» des gesamten Systems zur Folge, das sich durch deren Zusammenspiel ergibt (Kirschner et al., 2003; Kratz et al., 2009). Die Wirkung von Methylphenidat auf das motori-

sche System ließe sich somit am besten mit einer verbesserten Feinabstimmung der an der motorischen Kontrolle beteiligten neuronalen Prozesse beschreiben (Hoegl et al., 2011).

Kombination von TMS mit ereignisbezogenen Potentialen

Methodik

Im vorangegangenen Abschnitt wurde bereits deutlich, dass beim Hemmen einer motorischen Antwort verschiedene Prozesse miteinander interagieren. Zur genaueren Untersuchung dieses Zusammenwirkens erscheint es sinnvoll, neurophysiologische Methoden zu kombinieren und mit der Performance-Ebene in Beziehung zu setzen. Eine solche Analyse kann u. a. helfen abzuschätzen, ob es sich bei einem Befund um ein Defizit oder einen kompensatorischen Mechanismus handelt. Beispielsweise ist eine Kombination der TMS-Parameter mit den ereignisbezogenen Potentialen möglich, die neuronale Prozesse bezüglich der Antwortvorbereitung (kontingente negative Variation, CNV), Durchführung (Go-P3) und Hemmung einer Reaktion (Nogo-N2, Nogo-P3) abbilden³.

Anhand dieses innovativen kombinierten EP/TMS-Ansatzes konnte bei gesunden Erwachsenen ein komplettes Zusammenspiel zwischen Prozessen im Motor-kortex und Kontrollprozessen im ACC bzw. präfrontalen Kortex aufgezeigt werden (Hoegl et al., 2011): Je geringer die Inhibition im motorischen System (α geringere Reduktion von MEP-Amplituden und der intrakortikalen Inhibition), desto mehr terminale Antwortkontrolle (α höhere Nogo-P3) wird notwendig, und desto mehr Ressourcen werden für die Evaluation des Inhibitionsprozesses aufgebracht.

ADHS

In einer Kombinationsstudie (TMS und EPs) von Heinrich et al. (2014), in der eine Go/Nogo-Aufgabe mit einer Belohnungskomponente eingesetzt wurde, unterschieden sich die ADHS-Gruppe und die Kontrollgruppe (Kinder ohne ADHS) auf der Performance-Ebene nicht, so dass die Effekte auf neuronaler Ebene nicht einfach das Ergebnis schlechter Aufgabenleistungen abbilden. Für die beiden Gruppen wurden jedoch verschiedene Assoziatio-

nen zwischen Performance- und neurophysiologischen Maßen sowie zwischen EP- und TMS-Parametern gefunden, die auf eine unterschiedliche Implementierung motorischer Kontrolle bei ADHS – bedingt durch ein Inhibitionsdefizit im Motorkortex – hinweisen. Beispielsweise gab es nur in der ADHS-Gruppe eine starke Korrelation zwischen der Nogo-P3 und der intrakortikalen Inhibition nach dem erfolgreichen Hemmen einer motorischen Antwort ($r = 0.62$). Die Nogo-P3 könnte somit den weiter oben bereits angesprochenen kompensatorischen Mechanismus widerspiegeln. Diese Aktivierung zusätzlicher kognitiver Ressourcen (Hoegl et al., 2011) zum Ausgleich des Inhibitionsdefizits im motorischen Kortex bei Kindern mit ADHS ist modellhaft in Abbildung 3 dargestellt.

Interessanterweise zeigte sich bei Jugendlichen, die in ihrer Kindheit, jedoch nicht mehr zum Zeitpunkt der Untersuchung, die Kriterien einer ADHS erfüllten, eine signifikant erhöhte Aktivierung im präfrontalen Kortex während einer Go/Nogo-Aufgabe (Schulz et al., 2005). So könnte im Verlauf der Entwicklung dieser (kompensatorische) Mechanismus ein primäres Defizit (verminderte intrakortikale Inhibition) ausgleichen.

Für ADHS wurde eine Vielzahl an neuropsychologischen und neurophysiologischen Auffälligkeiten beschrieben⁴. Hierbei sollte es sich aber nur zu geringeren Teilen um primäre Defizite handeln, sondern eher um nachgeordnete Phänomene oder – wie oben beschrieben – um kompensatorische Mechanismen.

Meist werden in den Arbeiten nur einzelne Ebenen (Konstrukte) betrachtet und statistische Signifikanzen berichtet. Es sollte aber erwartet werden können, dass eine Kombination von Merkmalen, die primäre Defizite von ADHS beschreiben, Kinder mit und ohne ADHS verlässlicher differenziert.

In dieser Hinsicht erscheint die Klassifikationsrate von 90 % interessant, die in Heinrich et al. (2014) für die Merkmalskombination von intrakortikaler Inhibition (in der Vorbereitungsphase) und der Cue-P3 (EP-Komponente ca. 300 ms nach einem «Warnreiz», die Orientierung von Aufmerksamkeit reflektiert und dem posterioren Aufmerksamkeitsnetzwerk zugeschrieben wird, Doehner, Brandeis, Imhof, Drechsler & Steinhausen, 2010; Kratz et al., 2011) erzielt werden konnte. Dieses Ergebnis deutet auf eine zentrale Rolle der intrakortikalen Inhibition und der Cue-P3, die – im Gegensatz zur intrakortikalen Inhibition – keine dopaminerge, sondern eine noradrenerge Dysfunktion abzubilden scheint (Del Campo, Chamberlain, Sahakian & Robbins, 2011), bezüglich der Pathophysiologie von ADHS hin.

3 Bei Kindern mit ADHS wurden in Go/Nogo-Aufgaben wiederholt eine reduzierte CNV, eine verringerte Go-P3 und eine verminderte Nogo-P3 beschrieben, während die N2-Komponente in der Nogo-Bedingung vergleichbar wie bei Kontrollkindern auszufallen scheint (Überblick z. B. in Banaschewski & Brandeis, 2007).

4 Neben den in dieser Arbeit beschriebenen Auffälligkeiten wurden z. B. beeinträchtigte exekutive Funktionen, Defizite bei Arbeitsgedächtnisprozessen, schlechtere Zeitschätzung sowie Auffälligkeiten bei Aufgaben beschrieben, die einen Belohnungsaufschub erfordern (Banaschewski et al., 2005; Castellanos & Tannock, 2002; Sonuga-Barke, Bitsakou & Thompson, 2010).

Einordnung der Befunde

Translationale Aspekte/Klinische Relevanz

Grundlagenorientierte Forschung muss die Frage beantworten, wie relevant eine Studie für die klinische Arbeit ist. Nach unserer Auffassung liefern die vorgestellten TMS-Arbeiten grundlegende Erkenntnisse über Inhibitionsprozesse bei ADHS mit Bezug zum Symptombereich Hyperaktivität/Impulsivität, die in die klinische Arbeit (z. B. Aufklärung der Familien) einfließen sollten und in zukünftigen ADHS-Modellen entsprechend berücksichtigt werden müssten.

1. Bei Kindern mit stark ausgeprägter hyperaktiver/impulsiver Symptomatik fällt die intrakortikale Inhibition im Motorkortex in Ruhe ähnlich gering aus wie kurz vor der Durchführung einer Bewegung (Hoegl et al., 2012). Die zu geringe Aktivierung inhibitorischer Interneurone im Motorkortex kann erklären, warum die Kinder quasi «immer auf dem Sprung» sind.
2. Beim Hemmen einer motorischen Antwort kommt es bei diesen Kindern zu einer Zunahme der intrakortikalen Inhibition im Motorkortex. Dies wird – so unser vorgestelltes Modell – über eine kompensatorische Aktivierung neuronaler Ressourcen (u. a. im ACC bzw. dem präfrontalen Kortex) erreicht. Generell scheint bei Kindern mit ADHS motorische Kontrolle auf neuronaler Ebene unterschiedlich implementiert zu sein (Heinrich et al., 2014).
3. Intrakortikale Inhibition und iSP korrelieren auch mit schlechteren motorischen Leistungen von Kindern mit ADHS (Gilbert et al., 2011; Wu et al., 2012). Dies deutet darauf hin, dass die gleichen Mechanismen sowohl der hyperaktiven/impulsiven Symptomatik als auch den schlechteren motorischen Leistungen zugrunde liegen.
4. In Ruhe führt Methylphenidat bei Kindern mit ADHS zu einer Steigerung inhibitorischer Mechanismen (Moll et al., 2000), wobei der primäre Wirkort auf kortikaler Ebene vermutet wird. Unter Anforderungsbedingungen lassen sich die Effekte von Methylphenidat bzgl. motorischer Kontrolle – zumindest bei gesunden Erwachsenen – als «Fine-Tuning» interpretieren (Kratz et al., 2011).

Inhibitionsmarker/ADHS-Entwicklungspfade

Neben der verminderten intrakortikalen Inhibition wurden für die Latenz (und teilweise auch die Dauer) der iSP zumindest Abweichungen bei Kindern mit ADHS beschrieben, die vermutlich das Corpus Callosum und/oder das inhibitorische Netzwerk zwischen den Schichten III und V des Neokortex betreffen (Buchmann et al., 2006).

Die Amplitude der TMS-N100 zeigt bei Kindern mit ADHS eine geringere Modulation während der Durchführung und Hemmung von Bewegungen und erweitert das Bild inhibitorischer Defizite auf kortikaler Ebene (Bender et al., 2005; D'Agati et al., 2013). Da diese TMS-Parameter (intrakortikale Inhibition, ipsilaterale Silent Period, TMS-N100) nicht stärker miteinander korrelieren, kann davon ausgegangen werden, dass sie (zu größeren Teilen) unterschiedliche inhibitorische Mechanismen abbilden.

Während in früheren Jahren von einem einzelnen Kerndefizit ausgegangen wurde, wird ADHS heute als ein heterogenes Störungsbild mit unabhängigen multikausalen Entwicklungspfaden gesehen (Banaschewski et al., 2005; Castellanos & Tannock, 2002; Sonuga-Barke, 2003). Auch die Befunde der TMS-Studien (z. B. Hoegl et al., 2012) sprechen für unterschiedliche Subtypen. Inhibitionsdefizite scheinen aber bei einem größeren Teil der Kinder mit ADHS vorzuliegen, so dass die Existenz eines inhibitorischen Entwicklungspfades plausibel erscheint. Die vorgestellten TMS-Parameter könnten neurophysiologische Inhibitionsmarker⁵ für ADHS darstellen und ein differenzierteres Bild als eine ausschließliche Betrachtung der Performance in Response Inhibition-Aufgaben ermöglichen.

Sie können zur Entwicklung eines integrativen Modells für ADHS beitragen, wie dies auch die hohe Klassifikationsrate von 90 % vermuten lässt, die in Heinrich et al. (2014) für eine Merkmalskombination intrakortikale Inhibition und Cue-P3 (Aufmerksamkeit) erzielt werden konnte.

Conclusion und Ausblick

Aufbauend auf den in der ersten TMS-Übersichtsarbeit vorgestellten Studien (Moll et al., 2001), konnten in den letzten 10 Jahren insbesondere durch methodische Weiterentwicklungen im Bereich der TMS-Forschung ein besseres Verständnis von Hyperaktivität/Impulsivität, Inhibitionsmechanismen und motorischer Kontrolle bei ADHS sowie den Wirkmechanismen medikamentöser Therapie erarbeitet werden.

In zukünftigen Untersuchungen sollte der Einfluss von genetischen und epigenetischen Faktoren auf die Exzitabilität des motorischen Systems betrachtet werden, um mehr über die beteiligten Neurotransmittersysteme zu erfahren und den postulierten inhibitorischen Entwicklungspfad von ADHS genauer definieren zu können. Einen zusätzlichen Erkenntnisgewinn verspricht die Registrierung von TMS-Antworten im EEG. Diese methodische Neuerung bietet den Vorteil TMS-induzierte Exzitabilitätsprozesse künftig

⁵ Neuro- bzw. Biomarker bzw. Endophänotypen stellen eine Brücke zwischen genetischen bzw. Umwelt-Risikofaktoren und dem Phänotyp auf klinischer Ebene dar. Sie könnten einerseits klarer mit genetischen und Umwelt-Faktoren zusammenhängen als der Phänotyp und andererseits dazu beitragen, die Heterogenität des ADHS-Phänotyps besser zu erklären (Albrecht et al. 2008; Gottesman & Gould, 2003).

auch in nicht-motorischen Arealen (z. B. im präfrontalen Kortex⁶) messen zu können.

Die bisher vorliegenden TMS-Studien bei Erwachsenen mit ADHS deuten darauf hin, dass entwicklungsbedingt Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv verschwinden (Latenz der iSP), etwas geringer werden (intrakortikale Inhibition) oder unverändert bestehen bleiben (Dauer der ipsilateralen Silent Period). Hier ist es wichtig, in longitudinalen Studien die Entwicklungsverläufe auf individueller Ebene⁷ in den Fokus zu nehmen.

Die transkranielle Magnetstimulation wird demnach auch zukünftig, insbesondere in der Zusammenschau mit anderen neurophysiologischen bzw. Bildgebungsmethoden, zur weiteren Aufklärung der ätiologischen und pathophysiologischen Grundlagen von ADHS beitragen.

Literatur

- Acosta, M. T. & Leon-Sarmiento, F. E. (2003). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): New tool, new therapy and new hope for ADHD. *Current Medical Research and Opinion*, 19, 125–130.
- Aguiar, A., Eubig, P. A. & Schantz, S. L. (2010). Attention deficit/hyperactivity disorder: A focused overview for children's environmental health researchers. *Environmental Health Perspectives*, 118, 1646–1653.
- Albrecht, B., Brandeis, D., Uebel, H., Heinrich, H., Mueller, U. C., Hasselhorn, M. . . . Banaschewski, T. (2008). Action monitoring in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder, their nonaffected siblings, and normal control subjects: Evidence for an endophenotype. *Biological Psychiatry*, 64, 615–625.
- Albrecht, B., Uebel, H., Brandeis, D. & Banaschewski, T. (2010). The significance of functional psychophysiological methods in child and adolescent psychiatry. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 38, 395–406.
- Alderson, R. M., Rapport, M. D. & Kofler, M. J. (2007). Attention-deficit/hyperactivity disorder and behavioral inhibition: A meta-analytic review of the stop-signal paradigm. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 35, 745–758.
- Arns, M., Conners, C. K. & Kraemer, H. C. (2013). A decade of EEG theta/beta ratio research in ADHD: A meta-analysis. *Journal of Attention Disorders*, 17, 374–383.
- Avanzino, L., Teo, J. T. & Rothwell, J. C. (2007). Intracortical circuits modulate transcallosal inhibition in humans. *Journal of Physiology*, 583, 99–114.
- Banaschewski, T. & Brandeis, D. (2007). Annotation: What electrical brain activity tells us about brain function that other techniques cannot tell us – A child psychiatric perspective. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48, 415–435.
- Banaschewski, T., Hollis, C., Oosterlaan, J., Roeyers, H., Rubia, K., Willcutt, E. & Taylor, E. (2005). Towards an understanding of unique and shared pathways in the psychopathophysiology of ADHD. *Developmental Science*, 8, 132–140.
- Bender, S., Basseler, K., Sebastian, I., Resch, F., Kammer, T., Oelkers-Ax, R. & Weisbrod, M. (2005). Electroencephalographic response to transcranial magnetic stimulation in children: Evidence for giant inhibitory potentials. *Annals of Neurology*, 58, 58–67.
- Bruckmann, S., Hauk, D., Roessner, V., Resch, F., Freitag, C. M., Kammer, T. . . . Bender, S. (2012). Cortical inhibition in attention deficit hyperactivity disorder: New insights from the electroencephalographic response to transcranial magnetic stimulation. *Brain*, 135, 2215–2230.
- Buchmann, J., Dueck, A., Gierow, W., Zamorski, H., Heinicke, S., Heinrich, H. . . . Haessler, F. (2010). Modulation of motor-cortical excitability by methylphenidate in adult voluntary test persons performing a go/nogo task. *Journal of Neural Transmission*, 117, 249–258.
- Buchmann, J., Gierow, W., Weber, S., Hoepfner, J., Klauer, T., Benecke, R. . . . Wolters, A. (2007). Restoration of disturbed intracortical motor inhibition and facilitation in attention deficit hyperactivity disorder children by methylphenidate. *Biological Psychiatry*, 62, 963–969.
- Buchmann, J., Gierow, W., Weber, S., Hoepfner, J., Klauer, T., Wittstock, M. . . . Wolters, A. (2006). Modulation of transcallosally mediated motor inhibition in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) by medication with methylphenidate (MPH). *Neuroscience Letters*, 405, 14–18.
- Buchmann, J., Wolters, A., Haessler, F., Böhne, S., Nordbeck, R. & Kunesch, E. (2003). Disturbed transcallosally mediated motor inhibition in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Clinical Neurophysiology*, 114, 2036–2042.
- Bymaster, F. P., Katner, J. S., Nelson, D. L., Hemrick-Luecke, S. K., Threlkeld, P. G., Heiligenstein, J. H. . . . Perry, K. W. (2002). Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: A potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*, 27, 699–711.
- Castellanos, F. X. & Tannock, R. (2002). Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: The search for endophenotypes. *Nature Reviews Neuroscience*, 3, 617–628.
- Constantinidis, C. & Goldman-Rakic, P. S. (2002). Correlated discharges among putative pyramidal neurons and interneurons in the primate prefrontal cortex. *Journal of Neurophysiology*, 88, 3487–3497.
- Cortese, S. & Castellanos, F. X. (2012). Neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: Current neuroscience-informed perspectives for clinicians. *Current Psychiatry Reports*, 14, 568–578.
- Coxon, J. P., Stinear, C. M. & Byblow, W. D. (2006). Intracortical inhibition during volitional inhibition of prepared action. *Journal of Neurophysiology*, 95, 3371–3383.
- Croarkin, P. E., Wall, C. A. & Lee, J. (2011). Applications of transcranial magnetic stimulation (TMS) in child and adolescent psychiatry. *International Review of Psychiatry*, 23, 445–453.
- D'Agati, E., Hoegl, T., Dippel, G., Curatolo, P., Bender, S., Kratz

6 Studien bei Primaten schreiben intrakortikalen Interneuronen im präfrontalen Kortex eine bedeutsame Rolle bei Arbeitsgedächtnisprozessen (Gao & Goldman-Rakic, 2003) und der Kontrolle zeitlicher Abläufe (Constantinidis & Goldman-Rakic, 2002) zu.

7 Einschränkung ist hierbei anzumerken, dass bei jüngeren Kindern wegen der zu hohen motorischen Schwellen eine TMS-Untersuchung mit den momentan eingesetzten Stimulatoren schwierig bzw. nicht möglich ist.

- ... Heinrich, H. (2013). Motor cortical inhibition in ADHD: Modulation of the transcranial magnetic stimulation-evoked N100 in a response control task. *Journal of Neural Transmission*, doi 10.1007/s00702-013-1097-7
- Daskalakis, Z. J., Christensen, B. K., Chen, R., Fitzgerald, P. B., Zipursky, R. B. & Kapur, S. (2002). Evidence for impaired cortical inhibition in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation. *Archives of General Psychiatry*, 59, 347–354.
- De La Fuente, A., Xia, S., Branch, C. & Li, X. (2013). A review of attention-deficit/hyperactivity disorder from the perspective of brain networks. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, doi 10.3389/fnhum.2013.00192.eCollection
- Del Campo, N., Chamberlain, S. R., Sahakian, B. J. & Robbins, T. W. (2011). The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 69, 145–157.
- Di Lazzaro, V., Pilato, F., Dileone, M., Ranieri, F., Ricci, V., Proffice, P. . . . Ziemann, U. (2006). GABAA receptor subtype specific enhancement of inhibition in human motor cortex. *Journal of Physiology*, 575, 721–726.
- Doehner, M., Brandeis, D., Imhof, K., Drechsler, R. & Steinhausen, H. C. (2010). Mapping attention-deficit/hyperactivity disorder from childhood to adolescence: No neurophysiologic evidence for a developmental lag of attention but some for inhibition. *Biological Psychiatry*, 67, 608–616.
- Durston, S., van Belle, J. & de Zeeuw, P. (2011). Differentiating frontostriatal and fronto-cerebellar circuits in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 69, 1178–1184.
- Gao, W. J. & Goldman-Rakic, P. S. (2003). Selective modulation of excitatory and inhibitory microcircuits by dopamine. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100, 2836–2841.
- Garvey, M. A., Barker, C. A., Bartko, J. J., Denckla, M. B., Wassermann, E. M., Castellanos, F. X. . . . Ziemann, U. (2005). The ipsilateral silent period in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Neurophysiology*, 116, 1889–1896.
- Gilbert, D. L., Bansal, A. S., Sethuraman, G., Sallee, F. R., Zhang, J., Lipps, T. & Wassermann, E. M. (2004). Association of cortical disinhibition with tic, ADHD, and OCD severity in Tourette syndrome. *Movement Disorders*, 19, 416–425.
- Gilbert, D. L., Isaacs, K. M., Augusta, M., Macneil, L. K. & Mostofsky, S. H. (2011). Motor cortex inhibition: A marker of ADHD behavior and motor development in children. *Neurology*, 76, 615–621.
- Gilbert, D. L., Ridel, K. R., Sallee, F. R., Zhang, J., Lipps, T. D. & Wassermann, E. M. (2006). Comparison of the inhibitory and excitatory effects of ADHD medications methylphenidate and atomoxetine on motor cortex. *Neuropsychopharmacology*, 31, 442–449.
- Gilbert, D. L., Sallee, F. R., Zhang, J., Lipps, T. D. & Wassermann, E. M. (2005). Transcranial magnetic stimulation-evoked cortical inhibition: A consistent marker of attention-deficit/hyperactivity disorder scores in Tourette syndrome. *Biological Psychiatry*, 57, 1597–1600.
- Gilbert, D. L., Wang, Z., Sallee, F. R., Ridel, K. R., Merhar, S., Zhang, J. . . . Wassermann, E. M. (2006b). Dopamine transporter genotype influences the physiological response to medication in ADHD. *Brain*, 129, 2038–2046.
- Gottesman, I. I. & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions. *American Journal of Psychiatry*, 160, 636–645.
- Greenberg, B. D., Ziemann, U., Cora-Locatelli, G., Harmon, A., Murphy, D. L., Keel, J. C. & Wassermann, E. M. (2000). Altered cortical excitability in obsessive-compulsive disorder. *Neurology*, 54, 142–147.
- Hallett, M. (2007). Transcranial magnetic stimulation: A primer. *Neuron*, 55, 187–199.
- Hart, H., Radua, J., Mataix-Cols, D. & Rubia, K. (2012). Meta-analysis of fMRI studies of timing in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36, 2248–2256.
- Heinrich, H., Hoegl, T., Kratz, O. & Moll, G. H. (2014). A bimodal neurophysiological study of motor control in attention-deficit/hyperactivity disorder: A step towards core mechanisms? *Brain*, 137, 1156–1166.
- Hoegl, T., Heinrich, H., Albrecht, B., Diruf, M., Moll, G. H. & Kratz, O. (2011). Interplay of neuronal processes during response inhibition: Results from a combined event-related potentials (ERPs)/transcranial magnetic stimulation (TMS) study on methylphenidate. *International Journal of Psychophysiology*, 81, 99–106.
- Hoegl, T., Heinrich, H., Barth, W., Losel, F., Moll, G. H. & Kratz, O. (2012). 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, e46066.
- Hoepfner, J., Neumeier, M., Wandschneider, R., Herpertz, S. C., Gierow, W., Haessler, F. & Buchmann, J. (2008). Intracortical motor inhibition and facilitation in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Neural Transmission*, 115, 1701–1707.
- Hoepfner, J., Wandschneider, R., Neumeier, M., Gierow, W., Haessler, F., Herpertz, S. C. & Buchmann, J. (2008b). Impaired transcallosally mediated motor inhibition in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder is modulated by methylphenidate. *Journal of Neural Transmission*, 115, 777–785.
- Hoshiyama, M., Kakigi, R., Koyama, S., Takeshima, Y., Watanabe, S. & Shimojo, M. (1997). Temporal changes of pyramidal tract activities after decision of movement: A study using transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in humans. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 105, 255–261.
- Ilic, T. V., Korchounov, A. & Ziemann, U. (2003). Methylphenidate facilitates and disinhibits the motor cortex in intact humans. *Neuroreport*, 14, 773–776.
- Kirschner, J., Moll, G. H., Fietzek, U. M., Heinrich, H., Mall, V., Berweck, S. . . . Rothenberger, A. (2003). Methylphenidate enhances both intracortical inhibition and facilitation in healthy adults. *Pharmacopsychiatry*, 36, 79–82.
- Kratz, O., Diruf, M. S., Studer, P., Gierow, W., Buchmann, J., Moll, G. H. & Heinrich, H. (2009). Effects of methylphenidate on motor system excitability in a response inhibition task. *Behavioral and Brain Functions*, 5, 12.
- Kratz, O., Studer, P., Malcherek, S., Erbe, K., Moll, G. H. & Heinrich, H. (2011). Attentional processes in children with ADHD: An event-related potential study using the attention network test. *International Journal of Psychophysiology*, 81, 82–90.
- Kujirai, T., Caramia, M. D., Rothwell, J. C., Day, B. L., Thompson, P. D., Ferbert, A. . . . Marsden, C. D. (1993). Corticocortical inhibition in human motor cortex. *Journal of Neurophysiology*, 47, 501–519.
- Kuntsi, J. & Klein, C. (2012). Intraindividual variability in ADHD and its implications for research of causal links. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 9, 67–91.

- Leocani, L., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Ikoma, K. & Hallett, M. (2000). Human corticospinal excitability evaluated with transcranial magnetic stimulation during different reaction time paradigms. *Brain*, 123, 1161–1173.
- Meyer, B. U., Roricht, S., Schmierer, K., Irlbacher, K., Meierkord, H., Niehaus, L. & Grosse, P. (1999). First diagnostic applications of transcallosal inhibition in diseases affecting callosal neurones (multiple sclerosis, hydrocephalus, Huntington's disease). *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Supplement*, 51, 233–242.
- Moll, G. H., Heinrich, H. & Rothenberger, A. (2001). Transcranial magnetic stimulation in child and adolescent psychiatry: Excitability of the motor system in tic disorders and/or attention deficit hyperactivity disorders. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 29, 312–323.
- Moll, G. H., Heinrich, H. & Rothenberger, A. (2003). Methylphenidate and intracortical excitability: Opposite effects in healthy subjects and attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 107, 69–72.
- Moll, G. H., Heinrich, H., Trott, G., Wirth, S. & Rothenberger, A. (2000). Deficient intracortical inhibition in drug-naïve children with attention-deficit hyperactivity disorder is enhanced by methylphenidate. *Neuroscience Letters*, 284, 121–125.
- Moll, G. H., Heinrich, H., Trott, G. E., Wirth, S., Bock, N. & Rothenberger, A. (2001). Children with comorbid attention-deficit-hyperactivity disorder and tic disorder: Evidence for additive inhibitory deficits within the motor system. *Annals of Neurology*, 49, 393–396.
- Nigg, J. T., Willcutt, E. G., Doyle, A. E. & Sonuga-Barke, E. (2005). Causal heterogeneity in attention-deficit/hyperactivity disorder: Do we need neuropsychologically impaired subtypes? *Biological Psychiatry*, 57, 1224–1230.
- Nikouline, V., Ruohonen, J. & Ilmoniemi, R. J. (1999). The role of the coil click in TMS assessed with simultaneous EEG. *Clinical Neurophysiology*, 110, 1325–1328.
- Nikulin, V. V., Kicic, D., Kahkonen, S. & Ilmoniemi, R. J. (2003). Modulation of electroencephalographic responses to transcranial magnetic stimulation: Evidence for changes in cortical excitability related to movement. *European Journal of Neuroscience*, 18, 1206–1212.
- Paus, T., Sipila, P. K. & Strafella, A. P. (2001). Synchronization of neuronal activity in the human primary motor cortex by transcranial magnetic stimulation: An EEG study. *Journal of Neurophysiology*, 86, 1983–1990.
- Pellicciari, M. C., Veniero, D., Marzano, C., Moroni, F., Pirulli, C., Curcio, G. . . De Gennaro, L. (2009). Heritability of intracortical inhibition and facilitation. *Journal of Neuroscience*, 29, 8897–8900.
- Polanczyk, G., de Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J. & Rohde, L. A. (2007). The worldwide prevalence of ADHD: A systematic review and metaregression analysis. *American Journal of Psychiatry*, 164, 942–948.
- Reis, J., Swayne, O. B., Vandermeeren, Y., Camus, M., Dimyan, M. A., Harris-Love, M. . . Cohen, L. G. (2008). Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of cortical mechanisms involved in motor control. *Journal of Physiology*, 586, 325–351.
- Richter, M. M., Ehrlis, A. C., Jacob, C. P. & Fallgatter, A. J. (2007). Cortical excitability in adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Neuroscience Letters*, 419, 137–141.
- Schlack, R., Holling, H., Kurth, B. M. & Huss, M. (2007). The prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) among children and adolescents in Germany: Initial results from the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 50, 827–835.
- Schmeichel, B. E., Zemlan, F. P. & Berridge, C. W. (2013). A selective dopamine reuptake inhibitor improves prefrontal cortex-dependent cognitive function: Potential relevance to attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropharmacology*, 64, 321–328.
- Schneider, M., Retz, W., Freitag, C., Irsch, J., Graf, P., Retz-Junginger, P. & Rösler, M. (2007). Impaired cortical inhibition in adult ADHD patients: A study with transcranial magnetic stimulation. *Journal of Neural Transmission. Supplementa*, 303–309.
- Schulz, K. P., Tang, C. Y., Fan, J., Marks, D. J., Newcorn, J. H., Cheung, A. M. & Halperin, J. M. (2005). Differential prefrontal cortex activation during inhibitory control in adolescents with and without childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychology*, 19, 390–402.
- Siebner, H. R. & Ziemann, U. (2007). *Das TMS-Buch – Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Sohn, Y. H., Wiltz, K. & Hallett, M. (2002). Effect of volitional inhibition on cortical inhibitory mechanisms. *Journal of Neurophysiology*, 88, 333–338.
- Sonuga-Barke, E., Bitsakou, P. & Thompson, M. (2010). Beyond the dual pathway model: Evidence for the dissociation of timing, inhibitory, and delay-related impairments in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49, 345–355.
- Sonuga-Barke, E. (2003). The dual pathway model of AD/HD: An elaboration of neuro-developmental characteristics. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 27, 593–604.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Gatley, S. J., Logan, J., Ding, Y. S. . . Pappas, N. (1998). Dopamine transporter occupancies in the human brain induced by therapeutic doses of oral methylphenidate. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1325–1331.
- Wender, P. H. (1998). Pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *Journal of Clinical Psychiatry*, 7, 76–79.
- Wu, S. W., Gilbert, D. L., Shahana, N., Huddleston, D. A. & Mostofsky, S. H. (2012). Transcranial magnetic stimulation measures in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatric Neurology*, 47, 177–185.
- Ziemann, U. (2010). TMS in cognitive neuroscience: Virtual lesion and beyond. *Cortex*, 46, 124–127.
- Ziemann, U., Rothwell, J. C. & Ridding, M. C. (1996). Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *Journal of Physiology*, 496, 873–881.
- Ziemann, U., Tergau, F., Bruns, D., Baudewig, J. & Paulus, W. (1997). Changes in human motor cortex excitability induced by dopaminergic and antidopaminergic drugs. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 105, 430–437.

Manuskripteingang
Nach Revision angenommen
Interessenkonflikte

5. November 2013
20. Februar 2014
Nein

Thomas Hoegl

Kinder- u. Jugendabteilung für Psychische Gesundheit
Universitätsklinikum Erlangen
Schwabachanlage 6 + 10
91054 Erlangen
Tel. +49 9131 8539123
Fax +49 9131 8539126
thomas.hoegl@uk-erlangen.de

CME-Fragen



1. Welche der folgenden Aussagen zum Zusammenhang zwischen einer ADHS-Symptomatik und intrakortikaler Inhibition trifft zu?
 - a. Je höher die intrakortikale Inhibition, desto deutlicher ist die Intensität hyperaktiver und impulsiver Symptome ausgebildet.
 - b. Je geringer die intrakortikale Inhibition, desto deutlicher ist die Intensität hyperaktiver und impulsiver Symptome ausgebildet.
 - c. Je geringer die intrakortikale Inhibition, desto geringer ist die Intensität hyperaktiver und impulsiver Symptome ausgebildet.
 - d. Je höher die intrakortikale Inhibition, desto höher ist die Intensität aufmerksamkeitsassoziierter Symptome ausgebildet.
 - e. Es besteht nach derzeitigem Forschungsstand kein Zusammenhang zwischen einer ADHS-Symptomatik und intrakortikaler Inhibition.
2. Welche der folgenden Aussagen bezüglich der Wirkung und Methylphenidat auf die Dauer der ipsilateralen Silent Period (iSP) bei Kindern mit einer ADHS trifft zu?
 - a. Durch die Gabe einer klinisch wirksamen Dosis Methylphenidat kann die iSP-Dauer bei Kindern mit einer ADHS signifikant verlängert werden. Diese Verlängerung korreliert signifikant mit einer Reduktion impulsiver und hyperaktiver Symptome.
 - b. Durch die Gabe einer klinisch wirksamen Dosis Methylphenidat kann die iSP-Dauer bei Kindern mit einer ADHS signifikant verkürzt werden. Diese Verkürzung korreliert signifikant mit einer Reduktion impulsiver und hyperaktiver Symptome.
 - c. Die Gabe von Methylphenidat zeigt keinerlei Wirkung auf die iSP-Dauer bei Kindern mit einer ADHS.
 - d. Durch die Gabe einer klinisch wirksamen Dosis Methylphenidat kann die iSP-Dauer bei Kindern mit einer ADHS signifikant verlängert werden. Diese Verlängerung korreliert jedoch nicht mit einer Reduktion impulsiver und hyperaktiver Symptome.
 - e. Durch die Gabe einer klinisch wirksamen Dosis von Methylphenidat kann die iSP-Dauer bei Kindern mit einer ADHS signifikant verkürzt werden. Diese Verkürzung korreliert jedoch nicht mit einer Reduktion impulsiver und hyperaktiver Symptome.
3. Welche der folgenden Aussagen bezüglich der zeitgebundenen Zusammenhänge zwischen den TMS-Parametern und der Reaktionszeitvariabilität trifft zu?
 - a. Die intrakortikale Inhibition korreliert in der Vorbereitungsphase negativ mit der Reaktionszeitvariabilität, und dies zeigt sich in einer geringeren Streuung der Reaktionszeiten.
 - b. Die intrakortikale Inhibition korreliert in der Vorbereitungsphase positiv mit der Reaktionszeitvariabilität, und dies zeigt sich in einer höheren Streuung der Reaktionszeiten.
 - c. Die intrakortikale Inhibition korreliert in der Vorbereitungsphase negativ mit der Reaktionszeitvariabilität, und dies zeigt sich in einer höheren Streuung der Reaktionszeiten.
 - d. Die intrakortikale Inhibition korreliert in der Vorbereitungsphase positiv mit der Reaktionszeitvariabilität, wobei die Reaktionszeiten keine veränderte Streuung zeigen.
 - e. Die intrakortikale Inhibition korreliert in der Vorbereitungsphase nicht signifikant mit der Reaktionszeitvariabilität, wobei die Reaktionszeiten keine veränderte Streuung zeigen.
4. Die Latenz der iSP verkürzt sich bei gesunden Kontrollkindern früh im Laufe der Entwicklung. Welche Aussage bezüglich der iSP-Latenz wird über Kinder mit einer ADHS getroffen?
 - a. Bei Kindern mit einer ADHS verkürzt sich die Latenz der ipsilateralen Silent Period vergleichbar mit gesunden Kontrollkindern bereits früh im Verlauf der Entwicklung.
 - b. Bei Kindern mit einer ADHS verkürzt sich die Latenz der ipsilateralen Silent Period früher als bei gesunden Kontrollkindern.

- c. Bei Kindern mit einer ADHS verkürzt sich die Latenz der ipsilateralen Silent Period später als bei gesunden Kontrollkindern.
 - d. Bei Kindern mit einer ADHS verlängert sich die Latenz der ipsilateralen Silent Period im Vergleich zu gesunden Kontrollkindern im Verlauf der Entwicklung zusehends.
 - e. Bei Kindern mit einer ADHS besteht bereits früh in ihrer Entwicklung eine verkürzte Latenz der iSP. Bei gesunden Kontrollkindern ist dies nicht der Fall.
5. Welche Antwort trifft zu?
- a. Die Exzitabilität des motorischen Systems kann mittels funktioneller Magnetresonanztomographie überprüft werden.
 - b. Die ADHS stellt eine häufige psychische Störung dar und wird bei ca. 15 % aller Schulkinder diagnostiziert.
 - c. Bei Wiederholungsmessungen mit TMS kann von einer hohen intraindividuellen Konstanz ausgegangen werden.
 - d. Die intrakortikale Inhibition bei ADHS ist nur im Kindesalter, nicht aber bei Erwachsenen vermindert.
 - e. Der Effekt der Erhöhung der intrakortikalen Inhibition wird nur bei Methylphenidat, nicht aber bei Atomoxetin gefunden.

Um Ihr CME-Zertifikat zu erhalten (mind. 3 richtige Antworten), schicken Sie bitte den ausgefüllten Fragebogen **mit einem frankierten Rückumschlag** bis zum **30.12.2014** an die nebenstehende Adresse. Später eintreffende Antworten können nicht mehr berücksichtigt werden.

Marie-Luise Cox-Hammersen
Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik
und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters
Neuenhofer Weg 21
52074 Aachen
Deutschland

FORTBILDUNGSZERTIFIKAT

Die Ärztekammer Niedersachsen erkennt hiermit 2 Fortbildungspunkte an.

«Transkranielle Magnetstimulation (TMS), Inhibitionsprozesse und Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)»

Stempel

Kinder- und Jugend-
psychiatrie und
Psychotherapie
6/2014

HUBER 

Die Antworten bitte deutlich ankreuzen!

	1	2	3	4	5
a.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Ich versichere, alle Fragen ohne fremde Hilfe beantwortet zu haben.

Name

Berufsbezeichnung, Titel

Straße, Nr.

PLZ, Ort

Datum

Unterschrift