

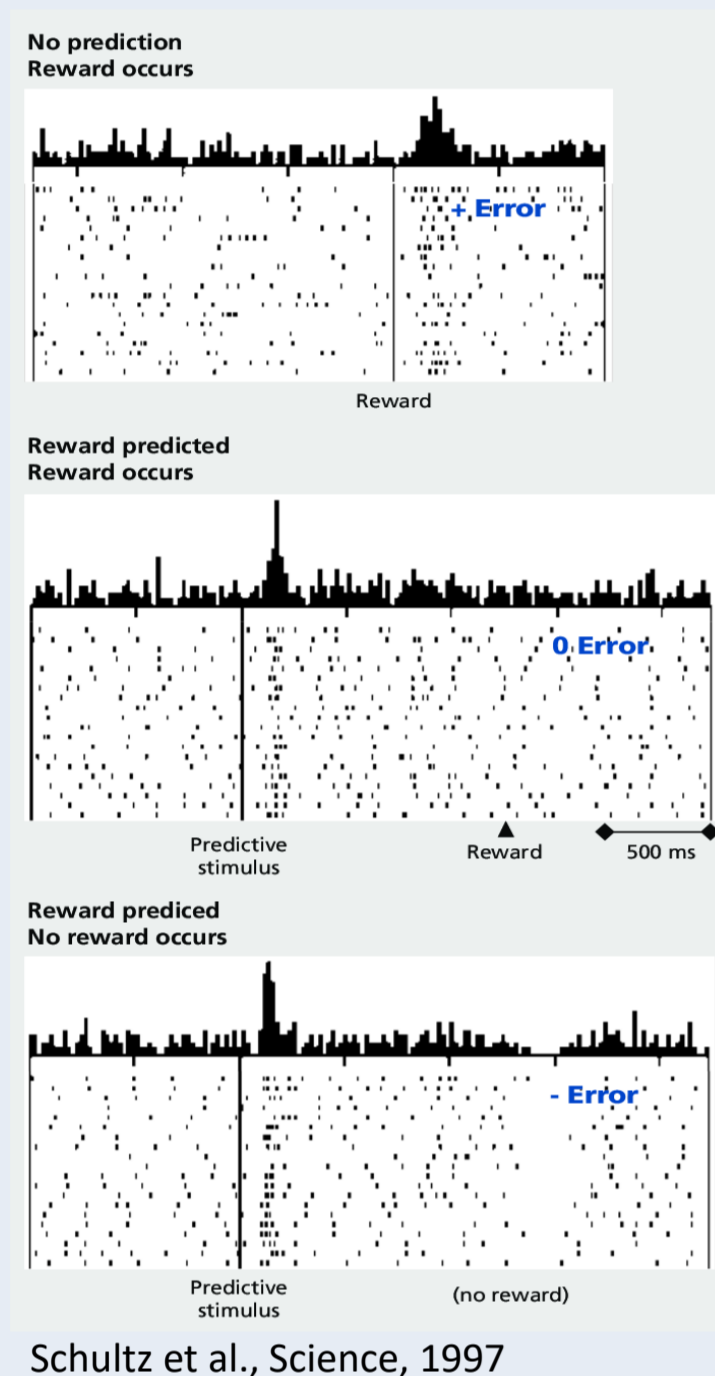
Einleitung

Methylphenidat (MPH) ist die medikamentöse Therapie erster Wahl bei einer Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung, mit gut belegter klinischer Wirksamkeit (Storebo et al., BMJ, 2015). Trotz guter klinischer Wirksamkeit von MPH sind viele klinische Verläufe nicht zufriedenstellend und daher besteht eine große individuelle und gesellschaftliche Belastung (Franke et al., J.euroneuro, 2018). Die Wirkweise am Dopamin-Transporter ist gut belegt, jedoch ist bis heute unzureichend verstanden, durch welche neurokognitiven Mechanismen MPH seine klinischen Effekte entfaltet. Außerdem bestehen bisher keine klinisch genutzten Prädiktoren für die Therapiewirksamkeit von MPH. Ziel dieser Studie ist es, die neurokognitiven Korrelate, die hinter der Therapieantwort und dem Medikationsstatus von MPH stehen, zu erforschen.

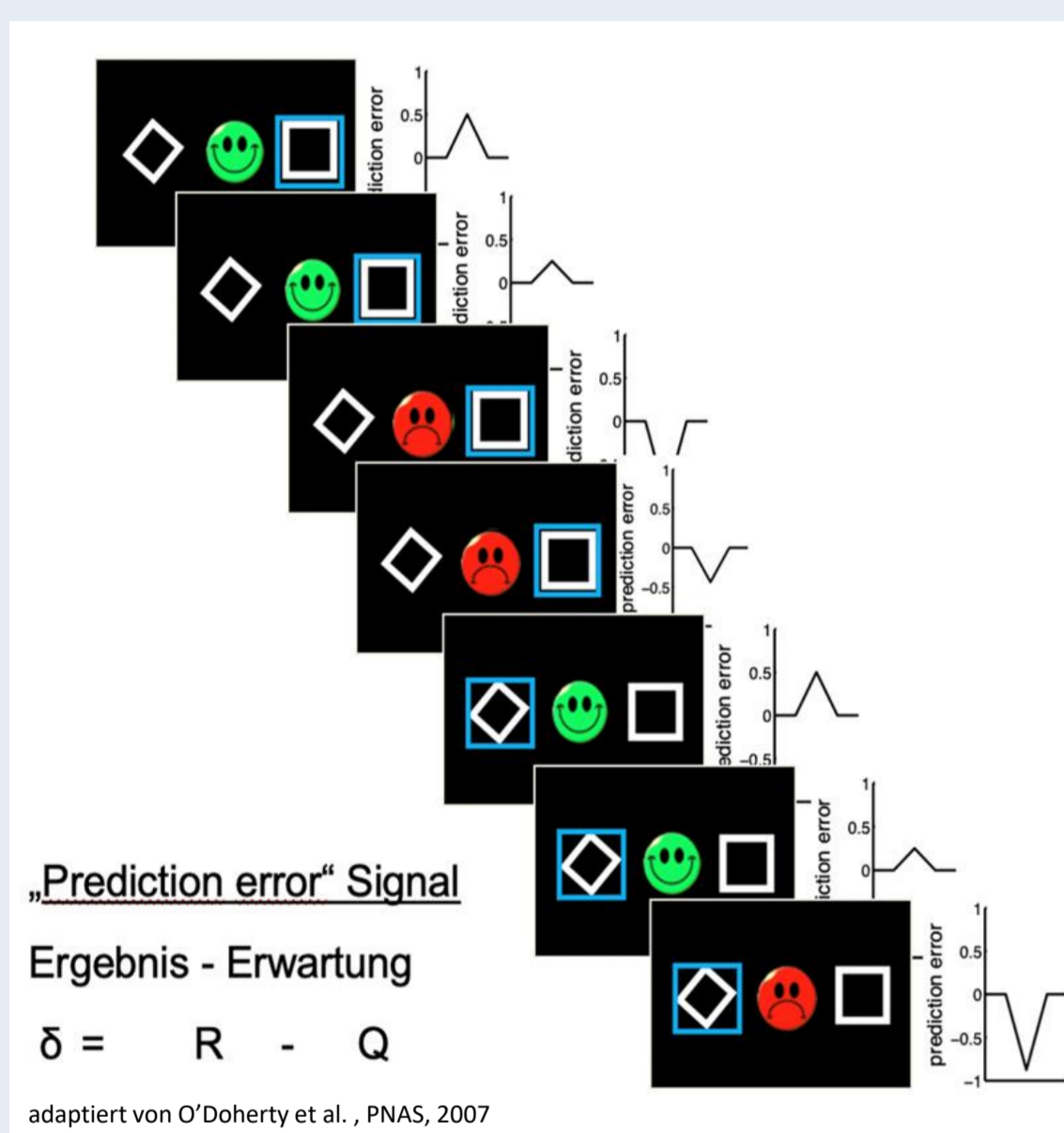
Bisher wurden folgende Parameter mit der Therapieantwort assoziiert:

- Parameter der selektiven Aufmerksamkeit (CPT2) (Fredriksen et al. 2021)
- EEG-Merkmale (Kirkland et al. 2019)
- Volumen des Nucleus caudatus (Chang et al. 2021)

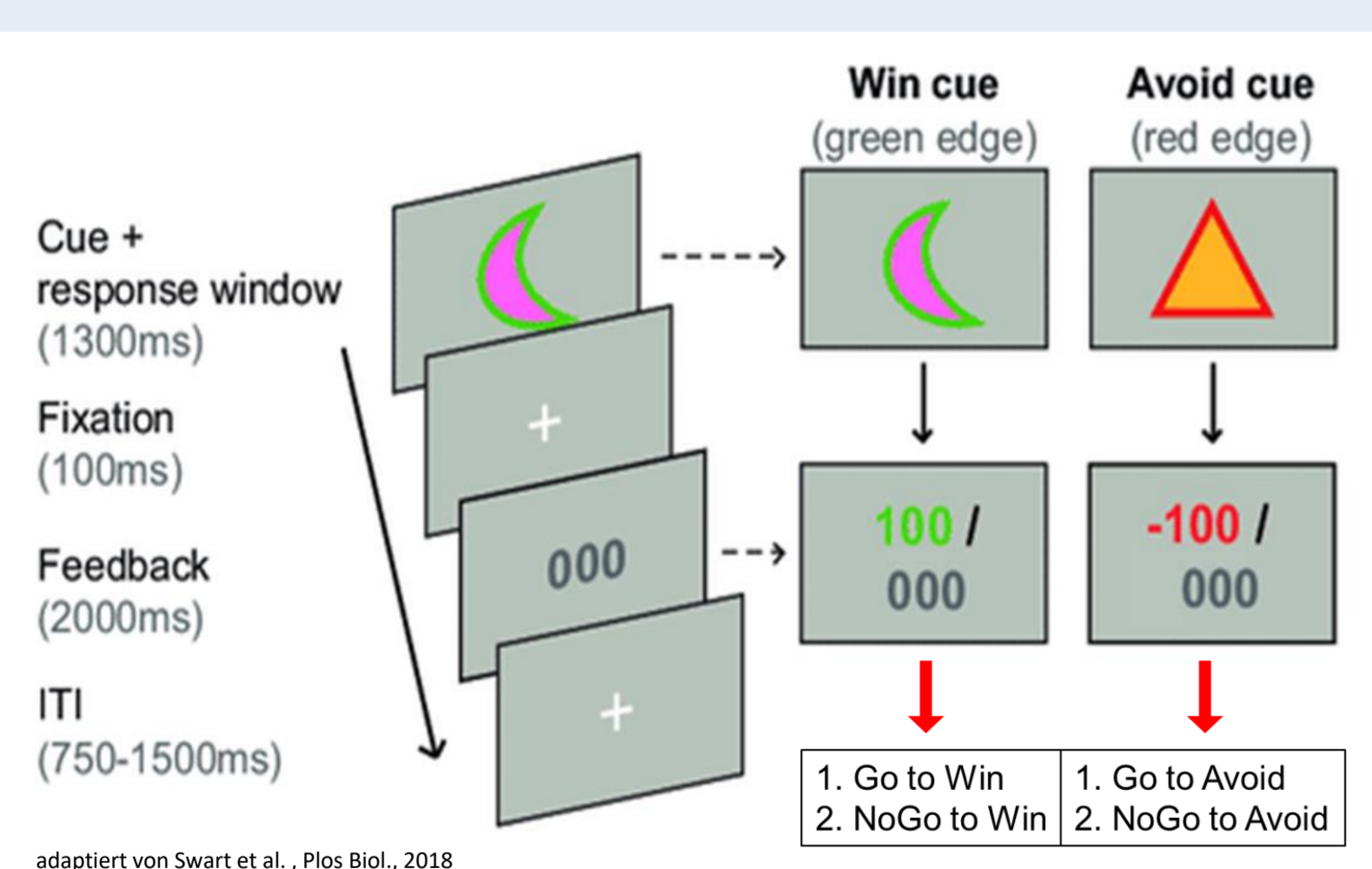
Reinforcement Learning:



1. „Prediction Error“ Signal der dopaminergen Neurone im Striatum nach unerwarteter Belohnung oder erlerntem positivem Stimulus.

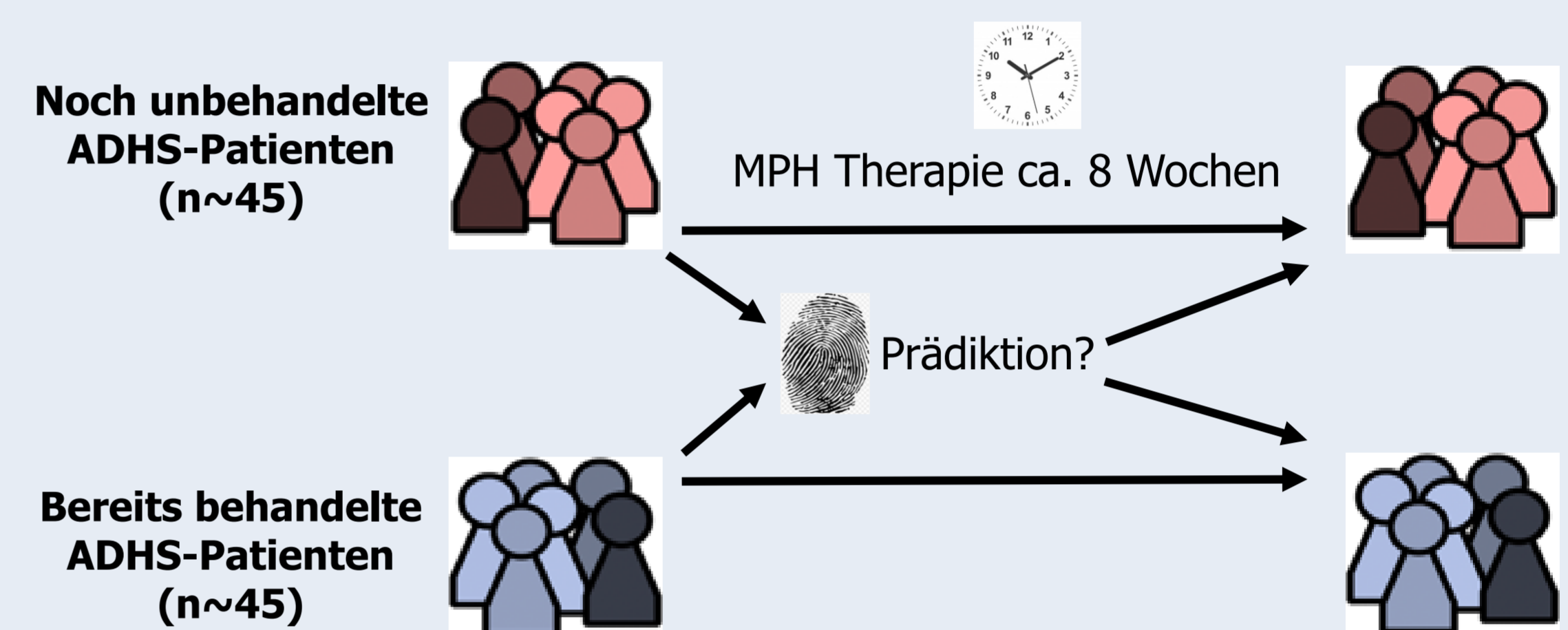


2. Erwartetes „Prediction Error“ Signal des Striatums während eines „Reversal Learning“-Experimentes: Gewinn bzw. Verlust korrelieren mit dem „Prediction Error“. Nach einigen Runden spiegelt sich das Erlernete in einer Reduktion des „Prediction Errors“ wieder. ADHS-Patienten sind hier explorativer (Hauser et al., JAMA Psychiatry 2014). Bei gesunden Probanden ist die Lernfähigkeit durch MPH modulierbar (Cook et al., eLife, 2019)



3. Aufbau des „Motivational Go/NoGo“-Experiments. Die grünen und roten Umrandungen zeigen ob ein Gewinn erspielt, oder ein Verlust vermieden werden soll. Dieser Valenz-abhängige Aspekt ist bisher im ADHS-Kontext unerforscht und ist mit MPH modulierbar (Swart et al., eLife, 2017).

Studiendesign:



Methodik:

Klinische und neuropsychologische Diagnostik:

- Aufmerksamkeits- bzw. Begabungsdiagnostik
- Klinische ADHS-Ratingscores

Magnetresonanztomographie:

- Funktionelles MRT während des „Reversal Learning“ Verhaltensexperimenten
- MR-Spektroskopie des Striatums/präfrontalen Kortex
- Strukturelle Magnetresonanztomographie

Elektroenzephalographie:

- Im Ruhezustand und während des „Motivational Go/NoGo“-Verhaltensexperimenten

Therapeutisches Drug-Monitoring:

- Spiegelbestimmung von Methylphenidat um Verstoffwechslung zu analysieren

Single-Nucleotid Polymorphismen:

- z.B. des Dopamintransporter-Gens bzw. des Catechol-O-Methyltransferase-Gens

Hypothesen

- Reversal Learning: Vermehrt exploratives Verhalten („Switching“) und höhere Fehlerrate bei ADHS Patienten
- Motivational Go/NoGo: Verstärkter „Pavlovian Bias“, höhere Fehlerrate
- Veränderung der prä und striataler „Prediction Error“-Signale durch MPH korreliert mit dessen klinischer Wirksamkeit

Ausblick

- Prädiktion von MPH Respondern und Non-Respondern vor Therapiebeginn
- Translation auf andere psychopharmakologische Substanzen zur individualisierten Therapieentscheidung