

Untersuchung des Einflusses des Acute Tryptophan Depletion-Tests
Moja-De auf reaktives aggressives Verhalten bei Mädchen
und Jungen mit einer Aufmerksamkeits-Defizit-/
Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

Wiebke Franca Kötting

Aus der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
des Kindes- und Jugendalters
Lehr- und Forschungsgebiet Translationale Hirnforschung
in Psychiatrie und Neurologie
(Leiter: Prof. Dr. med. Florian Daniel Zepf, Professor als Juniorprofessor)

Untersuchung des Einflusses des Acute Tryptophan Depletion-Tests Moja-De
auf reaktives aggressives Verhalten bei Mädchen und Jungen mit einer
Aufmerksamkeits-Defizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

Von der Medizinischen Fakultät der Rheinisch-Westfälischen Technischen
Hochschule Aachen zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin
der Medizin genehmigte Dissertation

vorgelegt von
Wiebke Franca Kötting
aus
Lingen (Ems)

Berichter: Herr Professor als Juniorprofessor
 Dr.med. Florian Daniel Zepf

 Frau Professorin als Juniorprofessorin
 Dr.med. Kathrin Reetz

Tag der mündlichen Prüfung: 3. Dezember 2013

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online
verfügbar.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und theoretische Grundlagen	1
1.1	Aufmerksamkeits-Defizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS)	2
1.1.1	Definition	2
1.1.2	Ätiologie	4
1.1.3	Therapie	6
1.1.4	Geschlechtsspezifische Unterschiede	7
1.2	Serotonin (5-HT)	8
1.2.1	Überblick	8
1.2.2	Serotonin und Aggression	9
1.2.3	Geschlechtsspezifische Unterschiede	11
1.2.4	Methoden zur Beeinflussung und Erfassung serotonerger Funktionen	12
1.3	Aggression	14
1.3.1	Laborexperimentelle Aggressionserfassung	17
2	Ziele und Fragestellungen	20
3	Methoden	21
3.1	Studiendesign	21
3.2	Untersuchtes Studienkollektiv	21
3.3	Untersuchungstag	23
3.4	Tests und Methoden	25
3.4.1	Der Acute Tryptophan Depletion-Test	25
3.4.2	Das Point Subtraction Aggression Game (PSAG)	27
3.4.3	Stimmungsmonitoring	28
3.4.4	Messung der elektrodermalen Aktivität	29
3.4.5	Go-/No-Go-Task	29
3.5	Datenauswertung	30
3.5.1	Statistische Analysen	31
4	Resultate	34
4.1	Beschreibung der Stichprobe	34
4.2	Ergebnisse des PSAG	35
4.2.1	Punktabzüge	35
4.2.2	Entscheidungszeit	36
4.2.3	IVE-Skalen	37
5	Diskussion	40
6	Literaturverzeichnis	47

1 Einleitung und theoretische Grundlagen

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung des Einflusses einer akuten Tryptophan Depletion (ATD), einer Methode zur kurzzeitigen Verminderung der zentralnervösen Serotoninsynthese durch Reduktion des Substratangebots, bei Mädchen und Jungen mit einer Aufmerksamkeits-Defizit-/ Hyperaktivitäts-Störung (ADHS). Hierbei liegt der Fokus auf den Auswirkungen des ATD-Tests nach Moja-De [Moja et al., 1988, Zepf et al., 2008b] auf reaktives aggressives Verhalten.

Serotonin (5-HT) ist ein bekannter Neurotransmitter im Rahmen der neurobiologischen Grundlagen von Aggression. Obwohl gerade Kinder mit einer ADHS ein erhöhtes Risiko für aggressives Verhalten zeigen und oft von mit erhöhter Aggressivität assoziierten Komorbiditäten wie Störungen des Sozialverhaltens betroffen sind, wurden Kinder und Jugendliche bislang nur wenigen Studien bezüglich des Zusammenhangs zwischen 5-HT und aggressivem Verhalten zugeführt. Folglich wurde das serotonerge System auch in Bezug auf die ADHS bisher nur in geringem Ausmaß in ätiologische Konzepte und Therapieansätze integriert.

In der vorliegenden Studie werden in diesem Zusammenhang zudem Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen betroffenen Mädchen und Jungen untersucht, da bisherige Untersuchungen bezüglich Kindern mit einer ADHS und aggressivem Verhalten im Hinblick auf eine Beteiligung des serotonergen Systems überwiegend mit ausschließlich männlichen Teilnehmern durchgeführt wurden.

Dementsprechend werden im Folgenden zunächst die Ätiologie und Symptomatik der ADHS mit Schwerpunkten auf Aggression und geschlechtsspezifischen Unterschieden dargestellt. Im Rahmen der neurobiologischen Grundlagen der ADHS und aggressivem Verhalten wird besonders auf den Einfluss von 5-HT eingegangen, wobei ebenfalls die Unterschiede und Gemeinsamkeiten zwischen den Geschlechtern genauer betrachtet werden sollen. Im Weiteren werden Verfahren zur Quantifizierung und Beeinflussung des serotonergen Neurotransmittersystems sowie von Aggression vorgestellt und thematisch verknüpfte Forschungsergebnisse präsentiert.

Insgesamt wird die Reaktion kindlicher und jugendlicher Teilnehmer beider Geschlechter auf eine kurzzeitig verminderte zentralnervöse Serotoninsynthese untersucht. Hierzu wird reaktives aggressives Verhalten mit Hilfe einer computerisierten Anwendung in Folge des ATD-Tests sowie einer Kontrollbedingung erfasst und im Zusammenhang mit ausgewählten Charaktereigenschaften ausgewertet.

1.1 Aufmerksamkeits-Defizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

1.1.1 Definition

Die Aufmerksamkeits-Defizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ist durch eine Symptomtrias aus Aufmerksamkeitsstörung, Hyperaktivität und Impulsivität gekennzeichnet. Sie gehört nach der ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems der WHO, 10.Revision) zu den hyperaktiven Störungen (F90). Diese sind charakterisiert durch „einen frühen Beginn, meist in den ersten fünf Lebensjahren, einen Mangel an Ausdauer bei Beschäftigungen, die kognitiven Einsatz verlangen, und eine Tendenz, von einer Tätigkeit zu einer anderen zu wechseln, ohne etwas zu Ende zu bringen; hinzu kommt eine desorganisierte, mangelhaft regulierte und überschießende Aktivität.“

Es wird unterschieden zwischen einerseits einer einfachen Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung (ADHS, F90.0), die durch das Vorliegen eines Aufmerksamkeitsdefizits bei gleichzeitig vorhandener Hyperaktivität charakterisiert ist, und andererseits einer Hyperkinetischen Störung des Sozialverhaltens (F90.1), bei der die hyperkinetische Störung mit einer Störung des Sozialverhaltens assoziiert ist.

Die ICD-10 unterscheidet zudem zwischen klinischen Kriterien und Forschungskriterien zur Diagnosestellung; zur klinischen Diagnosestellung müssen nur die genannten drei Symptombereiche ausgeprägt vorliegen. Zur Erfüllung der Forschungskriterien hingegen müssen aus einer genauer spezifizierten Liste mindestens sechs von neun Symptomen von Unaufmerksamkeit, drei von vier Symptomen von Überaktivität und eines von vier Symptomen für Impulsivität vorliegen.

Im englischsprachigen Ausland ist derzeit noch das DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders der Amerikanischen Psychiatrischen Vereinigung) führend, in Kürze wird das DSM-V veröffentlicht. Im DSM-IV wird zwischen verschiedenen Subtypen im Bereich der ADHS unterschieden: Auf der einen Seite gibt es den „inattentional“ (also unaufmerksamen) Subtyp, auf der anderen Seite den „hyperactive-impulsive“ (also hyperaktiv-impulsiven) Subtyp. Als dritte Kategorie ergibt sich ein gemischter Subtyp, wenn die Kriterien der beiden anderen Subtypen erfüllt sind bzw. die Symptomatik den anderen Subtypen nicht klar zuzuordnen ist (siehe Tabelle 1.1, Seite 3).

Die DSM-IV-Kriterien zur Subtypendifferenzierung ähneln den Forschungskriterien der ICD-10: Der unaufmerksame Subtyp manifestiert sich durch die Unfähigkeit, sich länger auf komplexe Aufgaben zu konzentrieren, Zerstreuung, Unorganisiertheit und ähnliche bzw. assoziierte Verhaltensweisen. Die Hyperaktivität hingegen ist v.a. durch körperliche Unruhe gekennzeichnet, während Charakteristika der Impulsivität darin bestehen, dass die Betroffenen schlecht warten können, bis sie selbst an der Reihe sind, andere unterbrechen usw.

Tabelle 1.1: ADHS-Diagnosekriterien nach DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders der American Psychiatric Association) für den unaufmerksamen und den hyperaktiv-impulsiven Subtyp bzw. den kombinierten Subtyp bei ausreichendem Vorliegen beider Symptomgruppen. In dem im Mai 2013 erscheinenden DSM-V werden voraussichtlich weitere Kriterien bezüglich des hyperaktiv-impulsiven Subtypen ergänzt.

Unaufmerksamkeit <i>(Sechs (oder mehr) der folgenden Symptome von Unaufmerksamkeit sind während der letzten sechs Monate beständig in einem mit dem Entwicklungsstand des Kindes nicht zu vereinbarenden und unangemessenen Ausmaß vorhanden gewesen)</i>
a) beachtet häufig Einzelheiten nicht oder macht Flüchtigkeitsfehler bei den Schularbeiten, bei der Arbeit oder bei anderen Tätigkeiten
b) hat oft Schwierigkeiten, längere Zeit die Aufmerksamkeit bei Aufgaben oder beim Spielen aufrecht zu erhalten
c) scheint häufig nicht zuzuhören, wenn andere ihn/sie ansprechen
d) führt häufig Anweisungen anderer nicht vollständig durch und kann Schularbeiten, andere Arbeiten oder Pflichten am Arbeitsplatz nicht zu Ende bringen (nicht aufgrund oppositionellen Verhaltens oder von Verständnisschwierigkeiten)
e) hat häufig Schwierigkeiten, Aufgaben und Aktivitäten zu organisieren
f) vermeidet häufig, hat eine Abneigung gegen oder beschäftigt sich häufig nur widerwillig mit Aufgaben, die länger andauernde geistige Anstrengungen erfordern wie Mitarbeit im Unterricht oder Hausaufgaben)
g) verliert häufig Gegenstände, die er/sie für Aufgaben oder Aktivitäten benötigt (z.B. Spielsachen, Hausaufgabenhefte, Stifte, Bücher oder Werkzeug)
h) lässt sich öfter durch äußere Reize leicht ablenken
i) ist bei Alltagstätigkeiten häufig vergesslich
Hyperaktivität <i>(Sechs (oder mehr) der folgenden Symptome von Hyperaktivität und Impulsivität sind während der letzten sechs Monate beständig in einem mit dem Entwicklungsstand des Kindes nicht zu vereinbarenden und unangemessenen Ausmaß vorhanden gewesen)</i>
a) zappelt häufig mit Händen oder Füßen oder rutscht auf dem Stuhl herum
b) steht in der Klasse und anderen Situationen, in denen Sitzen bleiben erwartet wird, häufig auf
c) läuft häufig herum oder klettert exzessiv in Situationen, in denen dies unpassend ist (bei Jugendlichen oder Erwachsenen kann dies auf ein subjektives Unruhegefühl beschränkt bleiben)
d) hat häufig Schwierigkeiten, ruhig zu spielen oder sich mit Freizeitaktivitäten ruhig zu beschäftigen
e) ist häufig auf „Achse“ oder handelt oftmals, als wäre er/sie „getrieben“
f) redet häufig übermäßig viel (in ICD-10 als Impulsivitätsmerkmal gewertet)
Impulsivität
g) platzt häufig mit den Antworten heraus, bevor die Frage zu Ende gestellt ist
h) kann nur schwer warten, bis er/sie an der Reihe ist
i) unterbricht und stört andere häufig (platzt z.B. in Gespräche oder Spiele anderer hinein)

Beiden Klassifikationssystemen ist gemein, dass erste Symptome schon im frühen Kindesalter situationsübergreifend (d.h. in mehreren Lebensbereichen) sowie längere Zeit andauernd aufgetreten sein müssen (ICD-10: bis zum 5. Lebensjahr, DSM-IV: bis zum 7. Lebensjahr). Darüberhinaus muss sich durch die beobachtete Symptomausprägung eine deutliche Einschränkung der Betroffenen auf kognitiver, sozialer oder sonstiger Ebene ergeben.

Komorbiditäten Die ADHS ist mit verschiedenen Komorbiditäten aus dem Bereich der Störungen des Sozialverhaltens assoziiert [Biederman et al., 1991, Biederman, 2005]. Diese Komorbiditäten sind oft geprägt durch aggressive Verhaltensauffälligkeiten [Melnick und Hinshaw, 2000]. Zusätzlich besteht eine deutliche Assoziation mit weiteren psychiatrischen Erkrankungen wie Angststörungen oder depressiven Störungen, die auch über die Kindheit hinaus anhält [Biederman, 2005].

1.1.2 Ätiologie

Die Ätiologie der ADHS ist momentan noch nicht vollständig aufgeklärt. Zur Zeit spricht sich ein großer Anteil von Forschern und Klinikern für ein multifaktorielles Entstehungsmodell aus, an dem sowohl genetische bzw. biologische Faktoren als auch Umweltfaktoren beteiligt sind.

Familienstudien zeigten konsistent eine starke familiäre Disposition für die Entwicklung einer ADHS [Biederman, 2005, Kieling et al., 2008]. Hierbei konnte bisher jedoch kein einzelnes Gen gefunden werden, dessen Einfluss die Manifestation der Störung vollständig erklären kann. Vielmehr gibt es eine Vielzahl assoziierter Gene, die jedes für sich genommen nur einen geringen Effekt auf die Entstehung der Störung und die Symptomausprägung zu haben scheinen. Diese genetische Faktoren können derzeit weder als eine unabdingbare Voraussetzung noch als ein hinreichendes Kriterium zur Störungsentstehung verstanden werden. Das Zusammenspiel dieser genetischen Faktoren untereinander und darüberhinaus mit verschiedenen Umweltfaktoren ist dementsprechend weiter in den Forschungsfokus gerückt.

Bezüglich etwaiger beteiligter Umweltfaktoren liegen wiederum in Teilen inkonsistente Ergebnisse vor. Es ist jedoch anerkannt, dass peripartale Asphyxie oder maternales Rauchen während der Schwangerschaft die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der Störung erhöhen [Biederman, 2005]. Auch eine gestörte intrafamiliäre Kommunikation scheint zur Entwicklung einer ADHS beizutragen. Ebenfalls erhöhe ein niedriger sozioökonomischer Status der Familie die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Störungsbildes signifikant [Schlack et al., 2007].

Darüberhinaus zeigten mehrere Studien signifikante neuroanatomische Unterschiede zwischen Patienten und Patientinnen mit einer ADHS und nicht-betroffenen Personen. Konsistent sind diese Ergebnisse bezüglich einer Verkleinerung des Gesamtvolumens des Gehirns und einer Volumenreduktion bestimmter Hirnregionen wie

des Nucleus Caudatus, des Präfrontalen Kortex, des Corpus Callosum und des Vermis Cerebelli [Kieling et al., 2008]. Diese Strukturen sind v.a. durch dopaminerge, aber auch durch serotonerge Neurone bzw. Projektionen geprägt. Neben den seit längerem erforschten, prägenden katecholaminergen Mechanismen im Rahmen der ADHS offenbarten jüngere Studien zunehmend die Beteiligung des serotonergen Systems an der Entstehung des Störungsbildes [Kriegebaum et al., 2010]. Diese zeigte sich v.a. im Zusammenhang mit Impulsivität und daraus resultierenden Problemen wie einer verstärkten reaktiven Aggressivität. Näheres hierzu wird in Abschnitt 1.2 erläutert.

Dopaminerges System Dopaminerge Neurone befinden sich v.a. im Mittelhirn, besonders in der Substantia nigra, dem ventralen Tegmentum und retro-rubralen Regionen. Von dort aus entfalten sie ihre Wirkung bis in den cerebrofrontalen Kortex oder auch auf extrapyramidale Bahnen. Das dopaminerge System selbst wird hierbei durch andere Neurotransmittersysteme beeinflusst; so integrieren sich sowohl glutamaterge und GABAerge als auch cholinerge, serotonerge und noradrenerge Bahnen in das komplexe dopaminerge System. Bisher ist das Wissen über Wechselwirkungen dieser Afferenzen mit dopaminergen Bahnen noch lückenhaft. Noradrenerge Impulse aus dem Locus coeruleus werden als eher exzitatorisch angesehen, wohingegen den serotonergen Neuronen aus den Raphe-Kernen eine eher inhibitorische Wirkung zugesprochen wird [Kriegebaum et al., 2010].

Bezüglich eines ätiologischen Modells der ADHS lieferten Untersuchungen verschiedener Polymorphismen von Dopaminrezeptoren und dem Dopamintransporter DAT1 Hinweise auf eine Unterfunktion des dopaminergen Systems [Biederman, 2005, Kieling et al., 2008]. Bei den Dopaminrezeptoren unterscheidet man anhand der pharmakologischen Profile zwei Gruppen: D1-ähnlich (D1 und D5) und D2-ähnlich (D2, D3 und D4). Die stärksten Einflüsse auf die Entwicklung einer ADHS zeigten nach aktueller Studienlage die Polymorphismen der Rezeptortypen D4 und D5 [Biederman, 2005], wobei v.a. der Rezeptor D4 sowohl für Dopamin als auch für Noradrenalin eine starke Bindungskapazität aufwies. Darüberhinaus wurden auch Polymorphismen des Dopamintransporters DAT1 mit der Entwicklung einer ADHS in Verbindung gebracht [Biederman, 2005, Kieling et al., 2008]. Die Aktivität des zur Dopamin-Wiederaufnahme benötigten Transporters bestimmt, wie lange Dopamin im synaptischen Spalt verbleibt und somit auf die postsynaptischen Membranen und Rezeptoren einwirkt.

Die Bedeutung des dopaminergen Systems im Rahmen der Entwicklung einer ADHS und der unterschiedlichen Symptomausprägung zeigt sich auch dadurch, dass Methylphenidat momentan einen wichtigen Wirkstoff zur Behandlung betroffener Patienten darstellt, für die eine nicht-medikamentöse Therapie nicht ausreicht. Methylphenidat zählt zu den amphetaminähnlichen Psychostimulantien. Auch wenn deren Wirkungsweise nicht vollständig geklärt ist, besteht Konsens über die Wirkung als

Wiederaufnahme-Hemmer von Dopamin und Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt. Somit stellt die positive Wirkung von Methylphenidat und verwandten Produkten bei Patienten mit einer ADHS ein weiteres Indiz für eine Unterfunktion des dopaminergen Systems als Mitursache der ADHS dar [Biederman, 2005].

Die Kombination aus Unterschieden in der dopaminergen Neurotransmission und anatomischen Unterschieden in den genannten zerebralen Regionen zwischen betroffenen und nicht-betroffenen Personen wird als Unterfunktion der inhibitorischen Kortexfunktion zusammengefasst bzw. als solche verstanden. Diese betrifft verschiedenste Hirnregionen wie z.B. den Nucleus Caudatus, der mit der Verknüpfung von Emotionen mit konkreten Verhaltensweisen assoziiert wird. Das Striatum hingegen hat große Relevanz für die Kreierung und Ausführung von Bewegungsabläufen, während das Cerebellum sowohl Anteil an Bewegungsabläufen als auch kognitiven und emotionalen Prozessen hat [Soliva et al., 2009].

1.1.3 Therapie

Das multimodale Therapiekonzept der ADHS umfasst entsprechend der aktuellen AWMF-Leitlinien (Leitlinien zu Hyperkinetischen Störungen F90 der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften aus dem Jahr 2011, werden zur Zeit überarbeitet) eine Psychoedukation für die betroffenen Patienten selbst sowie ihre Eltern und ggf. weitere Bezugspersonen wie Erzieher und Lehrer. Diese wird je nach Bedarf ergänzt durch Interventionen passend zum Manifestationsschwerpunkt der Probleme wie z.B. Elterntrainings. Zur Behandlung von Aufmerksamkeitsschwierigkeiten und übermäßiger Impulsivität können den Patienten Selbstinstruktionstechniken beigebracht werden, mit Hilfe derer sie die Fokussierung ihrer Aufmerksamkeit selbst verbessern können. Diese Ansätze sind bei einer starken hyperkinetischen oder aggressiven/oppositionellen Symptomatik nicht ausreichend erfolgversprechend, sodass bei einer starken Beeinträchtigung durch entsprechende Symptome eher auf eine primäre bzw. zusätzliche Pharmakotherapie zurückgegriffen wird. Diese wird ergänzt durch patientenzentrierte Selbstmanagement-Verfahren und weiterhin unterstützende Aufklärung und Schulung im Umfeld des Patienten. Hierbei liegt der Fokus meist auf Lehrpersonal sowie den Eltern der betroffenen Kinder und Jugendlichen, da die Probleme häufig besonders in der Schule auftreten. Zur Pharmakotherapie sind in Deutschland die Wirkstoffe Methylphenidat und Atomoxetin zur Behandlung von Kindern mit einer ADHS ab 6 Jahren zugelassen. Darüberhinaus finden weitere Psychopharmaka wie trizyklische Antidepressiva oder Neuroleptika bei entsprechender Symptomatik Verwendung, sind jedoch keine Medikamente der ersten Wahl.

1.1.4 Geschlechtsspezifische Unterschiede

Mit der zunehmenden medialen und therapeutischen Aufmerksamkeit für Kinder mit einer ADHS standen zunächst vornehmlich betroffene Jungen aufgrund der ggf. starken externalisierenden Symptomatik im Mittelpunkt. In den letzten Jahren wurde jedoch deutlicher, dass auch viele Mädchen von diesem Störungsbild betroffen sind. In einer Erhebung des Kinder- und Jugendgesundheitssurveys aus den Jahren 2003-2006 zeigte sich, dass bei insgesamt 4,5% der Kinder und Jugendlichen in Deutschland von einem Arzt oder Psychologen eine ADHS diagnostiziert wurde [Schlack et al., 2007]. Diagnosestellungen waren jedoch bei Jungen mit einem Anteil von 7,9% 4-mal häufiger als bei Mädchen, bei denen nur 1,8% entsprechend diagnostiziert wurden [Schlack et al., 2007, Gaub und Carlson, 1997]. Die Geschlechterverteilung lag bei bisherigen Studien zur ADHS sogar in einem Bereich von 9:1 betroffener Jungen zu Mädchen, wobei jedoch viele dieser Studien mit in Kliniken bereits bekannten und vordiagnostizierten Kindern durchgeführt wurden. Aufgrund epidemiologischer Studien wird momentan hingegen von einem Verhältnis in der Normalbevölkerung von ca. 3:1 Jungen zu Mädchen ausgegangen [Gershon, 2002]. Diese Prävalenzdiskrepanz zwischen Klinik und Normalbevölkerung wird v.a. durch eine unterschiedliche Subtypenverteilung und Symptomausprägung zwischen den Geschlechtern erklärt, worauf im Folgenden eingegangen werden soll.

Mädchen mit einer ADHS gehörten häufiger dem unaufmerksamen Subtyp an und seien weniger hyperaktiv als betroffene Jungen [Gershon, 2002, Gaub und Carlson, 1997]. In Bezug auf die Ausprägung der Impulsivität ist die Datenlage nicht eindeutig, da sich sowohl erniedrigte als auch identische Impulsivitätsniveaus wie bei betroffenen Jungen fanden, insgesamt werden Jungen mit einer ADHS jedoch als impulsiver eingeschätzt als Mädchen mit einer ADHS [Gershon, 2002]. Obwohl in einer Studie weibliche Patienten mit einer ADHS einen durchschnittlich etwas niedrigeren IQ-Wert zeigten als die betroffenen Jungen, hatten sie weniger Lernschwierigkeiten und allgemein weniger Schulprobleme als ihre männlichen Pendanten [Gershon, 2002]. Darüberhinaus sei auch das Risiko einer komorbiden Störung wie einer depressiven oder Verhaltensstörung geringer als bei betroffenen Jungen [Biederman et al., 2002]. Trotz eher inkonsistenter Ergebnisse bezüglich geschlechterbedingter Unterschiede im sozialen Bereich [Gaub und Carlson, 1997] zeigte sich bei weiblichen Betroffenen eine stärkere Belastung mit internalisierenden Problemen als bei männlichen Betroffenen, die eher durch externalisierende Verhaltensauffälligkeiten charakterisiert wurden [Gershon, 2002].

Aus den Forschungsergebnissen lässt sich ableiten, dass sich Mädchen und Jungen mit einer ADHS in der Ausprägung der störungsspezifischen und -assoziierten Symptomatik deutlich unterscheiden. Diese Unterschiede zeigen sich v.a. in Bereichen, die im Rahmen alltäglicher zwischenmenschlicher Interaktion relevant sind: Schwierigkeiten bei sozialen Kontakten, auffällige Hyperaktivität und Schulprobleme. Da

diese Probleme jeweils bei betroffenen Jungen häufiger auftreten und schwerer ausgeprägt sind, können diese Ergebnisse zumindest zu Teilen erklären, wieso eine größere Anzahl an Jungen als Mädchen mit einer ADHS diagnostiziert und als behandlungsbedürftig angesehen wird [Schlack et al., 2007, Gaub und Carlson, 1997]. Diese These untermauernd steigen die Prävalenzraten der ADHS mit dem Beginn des Grundschulalters deutlich an [Schlack et al., 2007], da in diesem Umfeld oft andere und strengere Verhaltensregeln als im privaten Umfeld gelten, und sich die Kinder in ein unbekanntes soziales Gefüge einordnen müssen. Darüberhinaus erscheint es denkbar, dass Lehrern ein unruhiges Kind schneller negativ auffällt als ein Kind, das nur primär unaufmerksam ist. Dies könnte dazu führen, dass bei der vorliegenden ADHS-Subtypenverteilung betroffene Jungen oft früher auffallen und somit ggf. schneller eine Diagnose gestellt wird. Darüberhinaus ergeben sich evtl. aus den hyperaktiv-impulsiven Verhaltensweisen in Kombination mit Störungen bezüglich externalisierender Verhaltensweisen auch schneller Konflikte mit Gleichaltrigen oder auch Respektspersonen wie Lehrern und Erziehern.

1.2 Serotonin (5-HT)

1.2.1 Überblick

5-HT fungiert im menschlichen Körper sowohl als Neurotransmitter als auch als Gewebshormon, wobei sich die vorliegende Arbeit auf serotonerge Funktionen im ZNS konzentriert. Hier findet sich 5-HT v.a. in den Raphe-Kernen des Hirnstamms. Da diese den Ausgangspunkt eines weit vernetzten neuronalen Systems bilden, ist 5-HT an Prozessen aus den unterschiedlichsten Hirnbereichen beteiligt. Hierzu zählen ebenso kortikale Bahnen wie auch die Amygdala und der Hippocampus. An der Wirkung von 5-HT ist ein komplexes System aus Rezeptoren, Transportern und verschiedenen Enzymen für Synthese und Abbau beteiligt:

5-HT wird aus der Aminosäure Tryptophan (TRP) direkt im ZNS synthetisiert (siehe Abbildung 1.1, S.9) und kann wegen der für 5-HT unpassierbaren Blut-Hirn-Schranke nicht aus der Peripherie aufgenommen werden (Näheres hierzu siehe Abschnitt 3.4.1). 5-HT vermittelt seine Wirkung über die Rezeptoren 5-HT₁₋₇, die größtenteils mehrere Subtypen besitzen und zu Teilen eine inhibierende, zu Teilen eine exzitatorische Funktion haben. Entscheidend für die 5-HT-Wirkung sind über die spezifischen Rezeptorbindungen hinaus die Konzentration und die Verweildauer von 5-HT im synaptischen Spalt. Diese werden bestimmt von dem 5-HT-abbauenden Enzym Monoaminoxidase A (MAO-A) und dem Transporter 5-HTT, der die Wiederaufnahme des Neurotransmitters in die präsynaptische Nervenzelle bedingt.

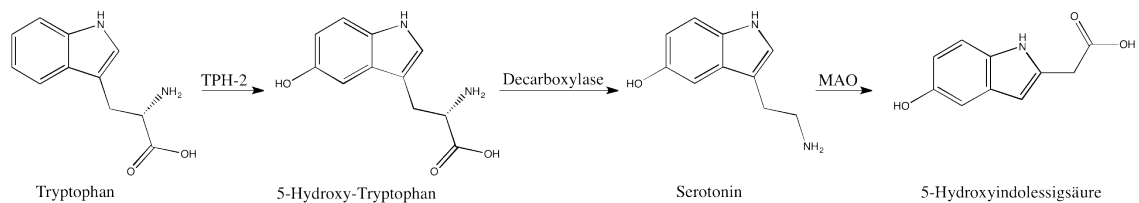


Abbildung 1.1: Synthese und Abbau von Serotonin (5-HT) im ZNS

1.2.2 Serotonin und Aggression

In vielen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen der 5-HT-Aktivität im ZNS und Aggression hergestellt werden, woran sowohl verschiedene 5-HT-Transporter als auch die unterschiedlichen Rezeptortypen beteiligt waren. Wegen der zum Teil inkonsistenten bisherigen Forschungsergebnisse konnte jedoch kein vollständiges Bild der zu Grunde liegenden Mechanismen gezeichnet werden. Dies wird darüberhinaus dadurch erschwert, dass aufgrund der sowohl inhibitorischen als auch stimulierenden Wirkung der verschiedenen 5-HT-Rezeptoren nicht direkt von Aktivitätskorrelationen auf Wirkungskausalitäten geschlossen werden kann. In der Zusammenschau der Ergebnisse scheint eine reduzierte serotonerge Aktivität zu gesteigerter Aggressivität zu führen.

Dies lässt sich zum Einen empirisch belegen, da die längere Einnahme von SSRIs (Selektive Serotonin Re-Uptake Inhibitoren) über 8-12 bzw. 24 Wochen zu einer Reduktion aggressiven Verhaltens bei Gesunden ebenso wie bei psychiatrischen Patienten führte [Nelson und Trainor, 2007, Witte et al., 2009, Bond, 2001]. Ähnliche Ergebnisse ergaben sich für jugendlichen Patienten mit impulsiv-aggressivem Verhalten, bei denen die Einnahme von SSRIs in einer Reduktion aggressiver Verhaltensweisen bzw. von Aggressivität resultierte [Armenteros und Lewis, 2002]. Zudem fanden mehrere Studien eine zumindest in Teilen erhöhte Aggressivität in Folge eines ATD-Tests (einer physiologischen Methode zur Verminderung der zentralnervösen 5-HT-Synthese, die auch in der vorliegenden Arbeit verwendet wurde) [Nelson und Trainor, 2007, Lesch und Merschdorf, 2000]. Auch Jungen mit einer ADHS zeigten nach Gabe des ATD-Tests eine Aggressivitätszunahme, wobei sich jedoch bereits unter Normalbedingungen hoch-impulsive Teilnehmer nicht noch aggressiver verhielten [Zepf, 2008]. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass niedrig-impulsive Jungen durch die reduzierte zentralnervöse 5-HT-Synthese funktional hoch-impulsiven Jungen angeglichen wurden, während hoch-impulsive Jungen in Folge der Depletion keine weitere Aggressivitätssteigerung mehr erfahren konnten [Zepf, 2008].

Zum Anderen zeigten auch Studien mit bildgebenden Verfahren wie z.B. PET-Untersuchungen eine negative Korrelation zwischen der Bindung an den 5-HT_{1A}-Rezeptor und einer Lebenszeitaggression [Parsey et al., 2002]. Ergänzend wurde in zwei Neuroimaging-Studien nachgewiesen, dass wenig-aggressive Studienteilnehmer eine stärkere Aktivität in serotonerg geprägten Regionen wie dem orbitofrontalen

Kortex und dem anterioren Cingulum aufwiesen als Teilnehmer mit erhöhter Aggressivität [Davidson et al., 2000]. Ebenso wiesen Menschen mit erhöhter reaktiver Aggressivität eine verminderte Basisaktivität im frontalen Kortex auf [Davidson et al., 2000]. Zusätzlich zeigte sich bei Studienteilnehmern mit impulsiver Persönlichkeitsstörung unter serotonerger Stimulation ein reduzierter Glucosestoffwechsel in den angesprochenen kortikalen Bereichen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen [Witte et al., 2009].

Des Weiteren zeigten sich auch Zusammenhänge zwischen verschiedenen Allelvarianten der MAO-A und impulsiv-aggressivem Verhalten [Meyer-Lindenberg et al., 2006]. Ein häufig untersuchter Polymorphismus betrifft das Vorliegen einer Repeat-Sequenz mit unterschiedlichen Repeatanzahlen, wobei das Vorliegen bestimmter Repeatzahlen mit einem gesteigerten Risiko für gewalttätiges Verhalten assoziiert sei. Zudem fanden sich bei den entsprechenden Allelvarianten strukturelle Veränderungen im Bereich des limbischen Systems und eine veränderte Reaktivität in der Amygdala und im präfrontalen Kortex [Meyer-Lindenberg et al., 2006].

Aus diesen Ergebnissen wurde die Theorie einer kortikalen Dysfunktion abgeleitet, die eine mangelnde Aggressionsinhibition im Rahmen der Emotionsverarbeitung bewirken soll. Das bedeutet, dass einige kortikale Bereiche normalerweise eine inhibierende Wirkung auf Hypothalamus und Amygdala ausüben. Bei einer Reduktion dieses hemmenden Einflusses wären folglich die Funktionen dieser Bereiche im Rahmen einer funktionierenden Emotionskontrolle gestört. Insgesamt unterstützt die Mehrzahl der Studienergebnisse diese Theorie der insuffizienten inhibitorischen Kortexfunktion, also das Bild einer umschriebenen Unterfunktion des 5-HT-Systems, die unter anderem zu einer erhöhten Impulsivität und Aggression führt.

Serotonin bei Kindern und Jugendlichen mit einer ADHS Erst in den letzten Jahren wurden auch Kinder und Jugendliche vermehrt in Studien bezüglich des serotonergen Systems einbezogen. Dennoch lieferten bereits mehrere Studien Hinweise auf relevante Veränderungen im zentralnervösen 5-HT-Stoffwechsel bei Kindern und Jugendlichen mit einer ADHS [Quist und Kennedy, 2001].

Generell entwickelt und verändert sich das serotonerge System massiv im Verlauf der Kindheit und Jugend: Eine PET-Studie zeigte eine um 200% höhere 5-HT-Synthesekapazität bei gesunden Kindern unter 5 Jahren im Vergleich zu gesunden Erwachsenen. Der Abfall auf den adulten Normalwert erfolge bei Mädchen schneller als bei Jungen [Chugani et al., 1999]. Darüberhinaus konnte die Behandlung mit SSRIs z.T. die Symptomschwere betroffener Kinder mindern [Quist und Kennedy, 2001]. Des Weiteren wurde unter Verwendung eines Fenfluramin-Prolaktin-Tests eine positive Korrelation zwischen Aggressivität und einer verminderten zentralnervösen 5-HT-Funktion bei Kindern mit einer ADHS nachgewiesen [Halperin et al., 1997].

1.2.3 Geschlechtsspezifische Unterschiede

Die zentralnervöse 5-HT-Synthese unterscheidet sich deutlich zwischen Männern und Frauen. So zeigte eine PET-Studie eine um 52% höhere 5-HT-Syntheserate bei männlichen als bei weiblichen Teilnehmern [Nishizawa et al., 1997]. Außerdem synthetisierten Männer 5-HT schneller als Frauen [Cosgrove et al., 2007]. Zudem wurde die Rate der zentralnervösen 5-HT-Synthese in Folge eines ATD-Tests bei Frauen um den Faktor 40, bei Männern aber nur um den Faktor 9,5 reduziert [Nishizawa et al., 1997].

Auch auf der Ebene der 5-HT-Transporter und -Rezeptoren unterscheiden sich die Geschlechter: Frauen zeigten in PET-Analysen signifikant höhere 5-HT_{1A}-Rezeptor- und niedrigere 5-HTT-Bindungspotentiale als Männer, wobei sich diese Werte in verschiedenen Gehirnregionen unterschieden [Parsey et al., 2002, Jovanovic et al., 2008]. Eine andere Studie fand eine höhere Bindungskapazität für den 5-HT₂-Rezeptor bei Männern als bei Frauen; die Unterschiede waren hierbei im frontalen Kortex und dem Cingulum am größten [Biver et al., 1996]. Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass die den 5-HT₂-Rezeptor betreffenden Unterschiede aus einem anderen Tracer-Metabolismus resultieren könnten [Cosgrove et al., 2007]. Im Weiteren beeinflussten Geschlechtshormone wie Östrogen und Progesteron die Bindungskapazitäten einiger 5-HT-Rezeptoren [Cosgrove et al., 2007], sodass sich bei gesunden Frauen eine Beeinflussung des serotonergen Systems durch die Phasen des Menstruationszyklus fand [Rubinow et al., 1998, Menkes et al., 1994] und sich entsprechend auch eine Zyklusabhängigkeit der Prolaktin-Antwort im Fenfluramin-Provokationstest zeigte [O’Keane et al., 1991](siehe auch Abschnitt 1.2.4). Der große Einfluss von 5-HT sowohl innerhalb des Menstruationszyklus als auch auf die aktuelle Stimmungslage von Frauen zeigte sich außerdem durch eine Auslösung von Symptomen des prämenstruellen Syndroms nach ATD-Test-Gabe auch in nicht-prämenstruellen Zyklusphasen: Hierbei verstärkte sich v.a. die Gereiztheit der Studienteilnehmerinnen [Menkes et al., 1994].

Zusammengefasst ergibt sich aus den vorhandenen Ergebnissen noch kein vollständiges Bild der Geschlechtsunterschiede bezüglich des zentralnervösen serotonergen Systems, auch wenn es Hinweise für das Vorliegen signifikanter Unterschiede in Bezug auf Synthesekapazitäten, Rezeptor- und Transporterverteilungen sowie die pharmakologische Beeinflussbarkeit gibt.

Geschlechtsspezifische Unterschiede der Serotonin-Aggression-Wechselwirkung

Trotz aller Unterschiede sowohl bezüglich des zentralnervösen 5-HT-Stoffwechsels als auch bezüglich aggressiven Verhaltens zeigte sich bei beiden Geschlechtern eine negative Korrelation zwischen der zentralnervösen 5-HT-Bindungskapazität und einer Lebenszeitaggressivität [Parsey et al., 2002]. In Studien bezüglich des Einflusses von 5-HT auf die Stimmung rief ein ATD-Test generell bei Frauen eine wesentlich stärker-

re Stimmungsänderung hervor als bei Männern; in der Folge agierten Frauen eher zurückhaltender, während Männer sich eher impulsiv verhielten [Walderhaug et al., 2007]. Diese Veränderungen wurden bei Frauen beeinflusst durch Polymorphismen des 5-HTT, bei denen verschiedene Allelkombinationen mit einem protektiven Effekt assoziiert waren, während andere Allele eine starke Stimmungsänderung förderten. Dieselben Polymorphismen schienen jedoch auf das Verhalten von Männern keinen Einfluss zu haben [Walderhaug et al., 2007]. Weitere Untersuchungen fanden auch bei Frauen eine Aggressivitätssteigerung nach Gabe des ATD-Tests, die allerdings weniger stark ausfiel als bei Männern. Ergänzend reagierten Frauen auf eine TRP-Gabe mit einem Aggressivitätsabfall, der bei Männern so nicht zu erheben war [Marsh et al., 2002].

Insgesamt reagierten Frauen also mit stärkeren Stimmungsänderungen als Männer auf jegliche Veränderungen der zentralnervösen 5-HT-Synthese. Diese konnten sowohl laborexperimentell (z.B. durch einen ATD-Test oder TRP-Gabe) beeinflusst als auch durch natürliche Schwankungen innerhalb des 5-HT-Systems im Rahmen des Menstruationszyklus hervorgerufen werden.

1.2.4 Methoden zur Beeinflussung und Erfassung serotonerger Funktionen

Da 5-HT die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann und direkt im ZNS synthetisiert wird, kann eine Beeinflussung der zerebralen 5-HT-Aktivität direkt über Eingriffe in die Synthese des Neurotransmitters erfolgen. Darüberhinaus kann aber auch auf den Verbleib des 5-HT im synaptischen Spalt Einfluss genommen werden, indem die neuronalen Ausschüttungs-, Wiederaufnahme- und Abbaumechanismen beeinflusst werden. Hierfür stehen verschiedene pharmakologische Möglichkeiten zur Verfügung. Die detaillierte Beschreibung des in der vorliegenden Arbeit verwendeten ATD-Tests Moja-De findet sich in Abschnitt 3.4.1, im Folgenden werden allgemeine Grundlagen verschiedener Tests und Methoden zur Einflussnahme dargestellt.

Um eine vermehrte Synthese des präsynaptischen 5-HT zu erreichen, kann die 5-HT-Vorläufersubstanz TRP verabreicht werden, außerdem kann über eine entsprechende direkte Stimulation eine vermehrte 5-HT-Freisetzung erreicht werden. Des Weiteren kann die 5-HT-Konzentration im synaptischen Spalt über die Gabe von SSRI erhöht werden. Ohne kurzfristig Einfluss auf die 5-HT-Konzentration selbst zu nehmen, können weiterhin auch direkte 5-HT-Agonisten verabreicht werden [Reist et al., 2001]. Zur Reduktion der 5-HT-Synthese kann entsprechend der ATD-Test genutzt werden, der die Konzentration von TRP im Liquor und die 5-HT-Synthese aufgrund einer verminderten Verfügbarkeit von TRP, dem physiologischen Präkursor von 5-HT, reduziert [Stadler et al., 2007, Moore et al., 2000, Dingerkus et al., 2012] (siehe Abschnitt 3.4.1). Eine direkte Messung der serotonergen Aktivität gestaltet sich in vivo schwierig, sodass hierfür v.a. bei Kindern und Jugendlichen indirekte Methoden

eingesetzt werden. Hierzu zählt unter anderem die Quantifizierung von Stoffen, die in Folge einer Aktivierung des serotonergen Systems gebildet werden. So führt eine entsprechende Aktivierung z.B. nach Fenfluramingabe zu einer verstärkten Prolaktinausschüttung, was man sich im Rahmen des Prolaktin-Fenfluramin-Tests zu Nutze macht [Coccaro et al., 1998]. Außerdem führt eine Erhöhung der 5-HT-Synthese zu einem vermehrten Anfall von 5-HT-Abbauprodukten wie 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA), deren Konzentration sich gaschromatographisch im lumbalen Liquor nachweisen lässt [Coccaro et al., 1997]. Zusätzlich lässt sich die 5-HT-Aktivität durch bildgebende Verfahren wie PET-Analysen quantifizieren, da anhand der Rezeptorverteilungen Neurotransmitteraktivitäten kartiert werden können. Mittels PET-Analysen kann zusätzlich auch der Glucosestoffwechsel verschiedener Gehirnregionen als Aktivitätsindikator gemessen und dies mit dem Wissen über Neurotransmitterverteilungen und Nervenbahnsysteme verknüpft werden [New et al., 2009]. In tierexperimentellen Studien wird darüberhinaus postmortal ein 5-HT-Nachweis direkt am Gehirngewebe durchgeführt [Biskup et al., 2012].

Der Prolaktin-Fenfluramin-Test Ein pharmakologisches Verfahren zur Aktivitätsbestimmung des zentralnervösen serotonergen Systems ist der Prolaktin-Fenfluramin-Test, bei dem Teilnehmern D-Fenfluramin oder ein D,L-Fenfluramin-Racemat verabreicht wird.

Fenfluramin bewirkt die Freisetzung von 5-HT aus terminalen Synapsenbereichen und blockiert gleichzeitig die 5-HT-Wiederaufnahme, indem die Transportrichtung eines 5-HT-Transporters von normalerweise [außen→innen] zu [innen→außen] geändert wird. Insgesamt erhöht sich also die synaptische 5-HT-Konzentration und somit auch die Bindungswahrscheinlichkeit von 5-HT an postsynaptische Rezeptoren [Reist et al., 2001, Coccaro et al., 1998].

Diese verstärkte 5-HT-Wirkung betrifft auch hypothalamische Bereiche, die in den Regelkreislauf der hypophysären Hormonproduktion integriert sind. Vermittelt über die Rezeptoren 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} und 5-HT_{2c} kommt es bei erhöhter 5-HT-Aktivität zu einer verstärkten Ausschüttung von Prolaktin [Meltzer und Maes, 1995]. Entsprechend folgt auf die laborexperimentelle Erhöhung der 5-HT-Aktivität durch die Fenfluraminexposition ein messbarer peripherer Anstieg der Serum-Prolaktinkonzentration.

Dieses Verfahren wurde über längere Zeit in der psychiatrischen Grundlagenforschung eingesetzt, wird wegen seines kardialen Nebenwirkungsprofils mit Herzklappenschädigungen jedoch nicht mehr verwandt [Connolly et al., 1997]. Die mit diesem Verfahren v.a. im Zusammenhang mit psychiatrischen Erkrankungen und speziell aggressivem Verhalten erhobenen Daten decken sich nichtsdestotrotz zu großen Teilen mit Ergebnissen, die mit anderen Methoden erhoben wurden. Bei Patienten mit Persönlichkeitsstörungen aus dem extrovertierten Spektrum zeigte sich beispielsweise ein geringerer Prolaktinanstieg in Folge der Fenfluraminprovokation als bei gesun-

den Teilnehmern [Coccaro et al., 1998]. Zudem fand sich eine negative Korrelation zwischen der laborexperimentellen Prolaktin-Antwort und Aggressivität sowie Impulsivität in der Selbstbeurteilung bei männlichen Studienteilnehmern, wohingegen sich bei weiblichen Teilnehmerinnen keine derartigen Ergebnisse zeigten [Manuck et al., 1998].

Bestimmung von 5-HIAA im Liquor Die Konzentrationsbestimmung von 5-HIAA als 5-HT-Metabolit im Liquor stellte eines der ersten Verfahren zur Quantifizierung der 5-HT-Aktivität im ZNS dar.

5-HT wird nach der Ausschüttung in die Synapse durch die MAO-A in 5-Hydroxyindolacetaldehyd überführt, das wiederum durch eine Aldehyddehydrogenase in 5-HIAA umgewandelt wird. Entsprechend bestimmt die Menge des abgebauten 5-HT die Menge der gebildeten 5-HIAA. Dieser Zusammenhang wird beeinflusst durch das ausreichende Vorliegen der verstoffwechselnden Enzyme sowie durch den Anteil an 5-HT, der wieder in die Präsynapse aufgenommen, erneut verwertet und somit nicht abgebaut wird.

Der Stellenwert dieses Verfahrens ist momentan als eher eingeschränkt zu beurteilen. In früheren Studien wurde eine negative Korrelation zwischen der 5-HIAA-Konzentration im Liquor und der Lebenszeitaggression sowie dissozialem Verhalten bei Patienten mit Persönlichkeitsstörungen gefunden [Coccaro et al., 1997]. Derselbe Zusammenhang zeigte sich bezüglich physischer Aggression bei Kindern mit Störungen des Sozialverhaltens [Manuck et al., 1998]. Jüngere Studien offenbarten jedoch Mängel der Methodik, da mittlerweile ebenso viele Nachweise genau entgegengesetzter Korrelationen oder gänzlich fehlender derartiger Zusammenhänge vorliegen, deren Erhebung in gleicher methodischer Qualität erfolgte [Coccaro et al., 1997]. Da in diesen und weiteren Studien andererseits konsistente Ergebnisse bezüglich der Reaktion auf den Prolaktin-Fenfluramin-Test erhoben wurden (siehe vorherigen Abschnitt: Der Prolaktin-Fenfluramin-Test), schien es sich hierbei um eine spezifischere und reliablere Erfassung des zentralnervösen 5-HT-Systems zu handeln, die jedoch aufgrund des kardialen Nebenwirkungsprofils nicht mehr angewandt wird.

1.3 Aggression

Als Aggression bezeichnet man eine Verhaltensweise, die dazu genutzt wird, einem anderen Schaden zuzufügen [Nelson und Trainor, 2007]. Diese aktive Handlung kann dazu dienen, eine potentiell gefährliche Situation abzuwenden oder in einem Wettbewerb die eigene Position zu verbessern [Nelson und Trainor, 2007], sodass je nach situativem Kontext Aggression eine durchaus sinnvolle und angemessene Verhaltensweise darstellen kann. Andererseits kann sie aber auch als überschießende Reaktion auf eine gefühlte oder reale Provokation im Gegenteil dazu führen, dass letztendlich

der Aggressor selbst am meisten Schaden nimmt.

Aggressionen können sich auf viele Arten und Weisen äußern: Zum Einen können die Ziele aggressiven Verhaltens unterschieden werden, da sich der aggressive Akt sowohl gegen Menschen und Tiere einschließlich der eigenen Person als auch gegen leblose Gegenstände richten kann. Zum Anderen variieren die aggressiven Handlungen selbst; hier wird z.B. zwischen offener und verborgener, proaktiver und reaktiver, direkter und indirekter, verbaler, physischer oder relationaler Aggression unterschieden. Diese verschiedenen aggressiven Handlungsweisen lassen sich zum Teil aufgrund spezifischer Merkmale und Hintergründe bestimmten Situationen oder Personengruppen zuordnen [Björkqvist, 1994]. Im Hinblick auf die vorliegende Studie ist v.a. die Unterscheidung zwischen sogenannter proaktiver und reaktiver Aggression wichtig. Reaktiv aggressives Verhalten manifestiert sich als Impulshandlung in Folge einer auslösenden Situation, wohingegen proaktive Aggression keinen akuten Auslöser benötigt [Bushman und Anderson, 2001]. Da sich Aggressivität im Rahmen der ADHS v.a. als ebendieses reaktive aggressive Verhalten manifestiert (siehe unten), soll die vorliegende Studie in erster Linie der Untersuchung dieser Aggressionsform dienen. Bei der Vielzahl und Komplexität verschiedener Aggressionsmodelle orientiert sich die Darstellung der theoretischen Grundlagen v.a. an dem weithin bekannten und renommierten Aggressionsmodell nach Bushman und Anderson [Bushman und Anderson, 2001].

Die auslösenden Reize und Stimuli für reaktive Aggression haben individuell sehr unterschiedliche Schwellenwerte. Werden diese überschritten, beeinflussen weitere Faktoren wie die Gesamtsituation sowie etwaige folgende Sanktionen für den Aggressor die folgende Aggressionsausübung. Hat eine Situation erst einmal entsprechend starke negative Gefühle hervorgerufen, so könnte sich die betroffene Person schnellstmöglich aus der jeweiligen Situation lösen wollen. Kann man der Situation nicht einfach entfliehen, stellt sich mehr oder weniger automatisch der Drang ein, sich mit offener Aggression zur Wehr zu setzen [Björkqvist, 1994]. Eine bewusste Entscheidung, diesen ersten Impuls auszuleben oder nicht, kann nur nach einer Reflexion der eigenen Gefühle im situativen Kontext im Sinne einer Kosten-Nutzen-Abwägung getroffen werden [Björkqvist et al., 1994]. In diesem Moment kann ein reflektierender Mensch sich eben auch entscheiden, seine Aggression zu unterdrücken und nicht auszuleben. Nach dem mehrmaligen Durchleben vergleichbarer Konfliktsituationen fällt diese Reflexion zunehmend leichter, sodass auch andere Optionen erkannt und neue Verhaltensweisen erlernt werden können [Bushman und Anderson, 2001]. Eine erhöhte Impulsivität sei dementsprechend mit einer erhöhten reaktiven Aggressivität verbunden, da die Impulsivität zu einer verstärkten Automatisierung der aggressiven Reaktion führe [Kriegebaum et al., 2010].

Aggression bei einer ADHS Eine erhöhte Aggressivität gehört zu den Hauptproblemen, mit denen Kinder und Jugendliche mit einer ADHS sowie ihr Umfeld konfrontiert werden. Dies zeigt sich unter anderem anhand der hohen Komorbiditätsrate der ADHS von 40-50% mit Verhaltensstörungen des aggressiven Spektrums/Störungen des Sozialverhaltens wie z.B. ODD (Oppositional Defiant Disorder nach DSM-IV) oder CD (Conduct Disorder nach DSM-IV) [Melnick und Hinshaw, 2000]. Darüber hinaus werden auch Kinder mit einer ADHS, aber ohne entsprechende Komorbiditäten, oft als aggressiver als gesunde Gleichaltrige wahrgenommen, ohne dass sich die Betroffenen selbst eines vermehrt aggressiven Verhaltens bewusst seien [Abikoff et al., 2002, Kitchens et al., 1999]. Im Selbsturteil gaben Kinder mit einer ADHS zwar ein höheres Niveau an Aggressivität, Depressivität und Angst an als gesunde Gleichaltrige, gleichzeitig empfanden sie jedoch nicht, dass sie hiervon mehr nach außen zeigten bzw. auslebten als andere Kinder [Kitchens et al., 1999]. Die erhöhte Aggressivität von Kindern mit einer ADHS lässt sich zumindest zu Teilen auf Grund der stark positiven Korrelation zwischen Impulsivität und v.a. reaktiver Aggressivität [Abikoff et al., 2002, Gershon, 2002, Burton et al., 2007] auf die hohe Impulsivität der Betroffenen zurückführen. Dies betrifft stärker Jungen als Mädchen mit einer ADHS, da letztere häufiger den unaufmerksamen als den hyperaktiv-impulsiven Subtyp zeigten [Gershon, 2002]. Dieser Zusammenhang wird bestärkt durch die Feststellung, dass betroffene Jungen v.a. im Bereich der reaktiven Aggressivität auffällig wurden und weniger im Zusammenhang mit proaktiver Aggression [Waschbusch et al., 2002].

Geschlechtsunterschiede bei Aggression Geschlechtsspezifische Unterschiede im Zusammenhang mit Aggression stellen ein bislang unvollständig verstandenes Gebiet dar. Über längere Zeit hielt sich sowohl in der Fach- als auch Laienpresse die Ansicht, weibliche Personen seien generell wesentlich weniger aggressiv als männliche Personen. Neuere Studien zu diesem Thema konnten diesen Quantitätsunterschied jedoch nicht bestätigen, vielmehr schienen sich Männer und Frauen in der Qualität der Aggressionsausübung zu unterscheiden [Burton et al., 2007]. So nutzten Männer häufiger direkte physische Gewalt als Frauen, die ihre Aggressionen insgesamt bevorzugt indirekt auslebten [Björkqvist et al., 1994]. Weiterhin zeigten Frauen in der Selbst- und Fremdbeurteilung ein höheres Maß an Empathie und Beziehungsfähigkeit als Männer [Burton et al., 2007]. Dies könnte dem weiblichen Geschlecht z.B. ermöglichen, schwierigen Situationen anders als mit einer offenen Konfrontation zu begegnen.

Generell bestanden die genannten Geschlechtsunterschiede in Bezug auf Aggressionen weiter, wenn man Mädchen und Jungen mit einer ADHS verglich. Wenn man jedoch Mädchen und Jungen untersuchte, bei denen erst innerhalb der jeweiligen Studie eine ADHS neu diagnostiziert wurde, so zeigten Jungen aggressiveres Verhalten als Mädchen [Gaub und Carlson, 1997]. Außerdem zeigten Mädchen mit

einer ADHS ein geringeres Komorbiditätsrisiko für eine Störung aus dem Bereich der Störungen des Sozialverhaltens als Jungen mit einer ADHS [Biederman et al., 2002]. Im Vergleich mit gesunden Kindern des gleichen Geschlechts fand sich insgesamt aber sowohl bei Mädchen als auch bei Jungen mit einer ADHS eine höhere Aggressivität [Abikoff et al., 2002, Greene et al., 2001].

1.3.1 Laborexperimentelle Aggressionserfassung

Bei der Untersuchung von Aggression können grundsätzlich verschiedene Möglichkeiten zur Datenerhebung unterschieden werden: So können die gewünschten Angaben im Sinne einer empirischen Analyse mit Hilfe von Fragebögen erhoben werden. Hierbei können entweder die Teilnehmer selbst Auskunft geben oder Dritte zu einer Fremdbeurteilung gebeten werden. Weiterhin kann eine reine Beobachtungsstudie durchgeführt werden, in deren Rahmen weder die Studienteilnehmer noch der situative Kontext beeinflusst werden. Dies kann entweder im Rahmen einer Feldstudie oder bei einer Verlagerung eines möglichst authentischen Szenarios in eine laborexperimentelle Umgebung geschehen. Ferner können Paradigmen konstruiert werden, durch die im Rahmen einer standardisierten, laborexperimentellen Situation aggressives Verhalten provoziert wird. Bei einem derartigen Aufbau werden die Aktions- und Reaktionsmöglichkeiten der Teilnehmer zur Operationalisierung auf ein vorgegebenes Handlungsspektrum beschränkt.

Validität laborexperimenteller Aggressionserfassung Die Schwierigkeit bei der Erfassung von Aggression besteht darin, ein Verfahren mit gleichermaßen hoher interner und externer Validität zu finden [Giancola und Chermack, 1998]. Interne Validität bedeutet, dass die abhängige Variable primär und möglichst ausschließlich von den experimentell vorgegebenen unabhängigen Variablen beeinflusst wird. Je mehr weitere Faktoren auf die abhängige Variable einwirken und somit die Aussagekraft der erhobenen Daten bezüglich eines direkten Kausalzusammenhangs reduzieren, desto geringer ist die interne Validität. Im Gegensatz dazu beschreibt die externe Validität, wie gut sich die experimentell erhobenen Zusammenhänge verallgemeinern und in andere, reale Situationen übertragen lassen, z.B. lassen sich im Rahmen einer reinen Beobachtungsstudie aggressive Verhaltensweisen im natürlichen Umfeld der Studienteilnehmer quantifizieren. Folglich haben die gesammelten Daten eine hohe externe Validität, wohingegen die interne Validität sehr gering ist, da eine Vielzahl ungeklärter und nicht-erfasster Faktoren an der Aggressionsentstehung und -ausübung beteiligt sein können. Bei laborexperimentellen Erhebungen hingegen stellt es sich entgegengesetzt dar, weil zwar der Einfluss von Störfaktoren minimiert werden kann, aber die Übertragbarkeit der Ergebnisse in reale Situationen ggf. eingeschränkt ist. Dies führte zu Zweifeln am generellen Nutzen laborexperimenteller Aggressionsforschung. Hierauf wurde jedoch im Rahmen einer Meta-Analyse

entgegnet, dass diese Studien anderen Formen der Datenerfassung in Bezug auf die Gesamtvalidität nicht nachstehen [Anderson und Bushman, 1997]. Hierfür ist jedoch gerade im Bereich reaktiver Aggression entscheidend, dass die Szenarien den Teilnehmern in sich schlüssig erscheinen, sodass die Teilnehmer die Provokation wirklich als solche empfinden und sich entsprechend verhalten. Außerdem müssen die sich ergebenden Reaktionsmöglichkeiten den Teilnehmern im Kontext sinnvoll und gerechtfertigt erscheinen. Zudem ist den Teilnehmern in der Studiensituation bewusst, dass sie beobachtet werden. Das kann ggf. dazu führen, dass sich die Teilnehmer bewusst für gesellschaftlich akzeptiertes Verhalten und gegen ihre sonstigen Handlungspräferenzen entscheiden. Dementsprechend werden die Teilnehmer dadurch beeinflusst, ob sie über die Zielsetzung der Studie informiert sind oder ob ihnen ein anderer Forschungshintergrund suggeriert wurde [Anderson und Bushman, 1997].

Methoden zur laborexperimentellen Aggressionserfassung Für einen kurzen Überblick über entsprechende laborexperimentelle Methoden werden der Aufbau des Lehrer/Schüler-Paradigmas und des „Point Subtraction Aggression Paradigm“ (PSAP) vorgestellt, von denen eine Vielzahl der aktuell verwandten laborexperimentellen Settings zur Erfassung von reaktivem aggressivem Verhalten abgeleitet wurde.

Das 1967 von Taylor entwickelte Lehrer/Schüler-Paradigma (Taylor Aggression Paradigm) [Taylor, 1967] basierte auf einem dem Teilnehmer vermitteltem Szenario einer Studie zur Optimierung von Lernerfolg [Möller, 2006, Anderson und Bushman, 1997]. Zwei Teilnehmern wurden die Rollen des Lehrers bzw. des Schülers zugewiesen. Der Schüler lernte anschließend verschiedene Dinge auswendig, wobei ihn der Lehrer unterstützen sollte, indem er ihn für Erfolge belohnte bzw. für Misserfolge bestrafte. Die Belohnung konnte je nach Setting in der Verbesserung der Beleuchtung des Arbeitsraums oder Ähnlichem bestehen, wohingegen zur Bestrafung Elektroschocks oder unangenehme Geräusche appliziert wurden. Das Ausmaß des jeweiligen Feedbacks bestimmte der Lehrer, wobei sich die beiden Teilnehmer zu keinem Zeitpunkt in direktem Kontakt befanden. In Wirklichkeit wurde dem Teilnehmer in der Rolle des Lehrers das Szenario nur vorgetäuscht, da es keinen weiteren Teilnehmer in der Schüler-Rolle gab. Dementsprechend waren auch die Lernergebnisse des fiktiven Schülers vorgegeben und stellten die Provokation für aggressives Verhalten dar, das über die Stärke der applizierten Bestrafung quantifiziert wurde. Die verschiedenen Varianten des PSAP [Cherek, 1981] basieren darauf, dass der Teilnehmer am Computer gegen einen fiktiven Gegner antritt. Hierbei kann er aufgrund verschiedener Mechanismen, z.B. im Rahmen einer Reaktionsschnelligkeitsaufgabe, Punkte gewinnen. Diese werden nach Studienende z.B. in Geld, Gutscheine oder Ähnliches umgerechnet. Darüberhinaus kann sowohl der Teilnehmer seinem Gegner Punkte abziehen als auch andersherum. Dies wird in den Szenarien unterschiedlich gehandhabt, sodass manchmal dem Teilnehmer selbst die abgezogenen Punk-

te gutgeschrieben werden, in anderen Aufbauten aber keiner der Teilnehmer vom Punktabzug beim Gegner profitiert. In diesem Paradigma repräsentiert die Höhe des Punktabzugs durch den Gegner die Provokation, während die reaktive Aggression über die Höhe des Punktabzugs durch den Teilnehmer selbst messbar gemacht wird. Das in der vorliegenden Studie genutzte „Point Subtraction Aggression Game“ (PSAG) leitet sich aus diesem Grundkonstrukt ab.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss des ATD-Tests in der Modifikation Moja-De auf reaktives aggressives Verhalten, erfasst durch das PSAG, bei männlichen und weiblichen Kindern und Jugendlichen mit einer ADHS untersucht.

2 Ziele und Fragestellungen

Aufgrund der Vorstudie von Zepf et al. [Zepf, 2008] mit ausschließlich männlichen Teilnehmern hat die vorliegende Arbeit in Teilen konfirmativen Charakter, sodass die Replikation entsprechender Ergebnisse für die männliche Teilnehmergruppe erwartet wird. Dies umfasst die Auswirkungen des ATD-Tests auf reaktive Aggression, die in der Vorstudie durch die Ausprägung impulsiver Charaktereigenschaften sowie die Höhe der auslösenden Provokation moduliert wurden:

- Niedrig-impulsive Teilnehmer reagierten nach ATD-Gabe, d.h. unter Einfluss einer kurzzeitigen zentralnervösen Dysfunktion, aggressiver als nach Gabe einer balancierten Kontrollbedingung (BAL), hoch-impulsive Teilnehmer zeigten keine vergleichbare Aggressionssteigerung.
- Nach niedriger Provokation zeigte sich eine negative Korrelation zwischen dem mittleren Effekt des ATD-Tests auf die aggressive Reaktion und der Baseline-Impulsivität.

Bezüglich der weiblichen Studienteilnehmerinnen und des Geschlechtervergleichs ergeben sich aufgrund der aktuellen Literatur- und Studienlage folgende Hypothesen:

- Da Mädchen mit einer ADHS häufig als weniger impulsiv beschrieben werden als betroffene Jungen, werden die teilnehmenden Mädchen eher zu den niedrig-impulsiven Teilnehmern zählen. Dementsprechend wird bei den weiblichen Teilnehmerinnen eher eine Aggressionssteigerung nach ATD-Gabe im Vergleich zu BAL-Gabe erwartet als bei den männlichen Teilnehmern.

Desweiteren soll untersucht werden, inwieweit bei Kindern und Jugendlichen beider Geschlechter mit einer ADHS die Charaktereigenschaften Impulsivität, Risikoverhalten und Empathie reaktive Aggressivität beeinflussen und ob es hierbei Geschlechtsunterschiede gibt.

Bezüglich der in der Vorstudie nicht erhobenen Entscheidungszeit bis zum Ausleben der reaktiven Aggression liegen keine Erwartungswerte in der Literatur vor, sodass für beide Geschlechter im Vorfeld der Studie keine gerichtete Hypothese formuliert und diese Teilfragestellung explorativ untersucht wurde.

3 Methoden

3.1 Studiendesign

Die Datenerhebung erfolgte unter Verwendung eines randomisierten doppelblinden within-subject repeated-measures cross-over-Designs. Der innersubjektive Messwiederholungsfaktor war die Verabreichung eines ATD-Tests bzw. einer balancierten Kontrollmischung (BAL). Beide Mischungen wurden den Teilnehmern an zwei identisch strukturierten Studientagen im Abstand von mindestens 7 Tagen verabreicht.

3.2 Untersuchtes Studienkollektiv

Teilnehmerrekrutierung Zunächst wurden Patienten der Ambulanz der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kinder- und Jugendalters des UK Aachen (KJP) durch ihre jeweiligen behandelnden Ärzte zur Studie eingeladen und Teilnehmer anderer Studien im Bereich der KJP auf die vorliegende Studie hingewiesen. Zusätzlich wurden einige niedergelassene Kinder- und Jugendpsychiater sowie Ärzte im Sozialpädiatrischen Zentrum gebeten, Familien auf die Studie aufmerksam zu machen.

Bei Interesse an der Studienteilnahme wurden die Kinder und ihre Eltern bzw. Erziehungsberechtigten in einem telefonischen Gespräch näher über die Studie informiert. Anschließend erhielten sie die Unterlagen zur Studienteilnahme und konnten nach einigen Tagen Bedenkzeit an einem persönlichen Aufklärungsgespräch teilnehmen. Nach erfolgter Aufklärung und Zustimmung wurden die Untersuchungstermine festgelegt.

Einverständniserklärung, Versicherungsschutz und Aufwandsentschädigung

Nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung unterzeichneten sowohl die Teilnehmer als auch ihre Eltern eine Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie und zur Verwertung der erhobenen Daten im Rahmen der statistischen Auswertung. Zusätzlich erhielten sie Informationen über den Versicherungsschutz während der Studie, der für die Teilnehmer über die Ecclesia Versicherungsdienst GmbH abgeschlossen wurde.

Für die Teilnahme an zwei vollständigen Untersuchungstagen erhielten die Teilnehmer zum Ende des zweiten Termins Kinogutscheine.

Ein- und Ausschlusskriterien Eingeschlossen in die Studie wurden männliche und weibliche Kinder und Jugendliche im Altersbereich zwischen 9 und 15 Jahren mit der Diagnose einer ADHS; die Diagnose wurde von den behandelnden Ärzten anhand der Kriterien der ICD-10 gestellt. Weitere Voraussetzung für die Teilnahme war ein IQ-Wert von mindestens 85, der mit unterschiedlichen standardisierten Tests durch die behandelnden Kinder- und Jugendpsychiater bzw. Therapeuten erhoben worden war. Ausschlusskriterien waren weitere psychische Erkrankungen wie psychotische Störungen, spezifische Entwicklungsstörungen, psychoorganische Syndrome sowie akuter schädlicher Substanzmissbrauch; ebenso hätte eine Schwangerschaft bei jugendlichen Mädchen zum Ausschluss geführt. Ebenfalls ausschließendes Kriterium war die Einnahme einer Dauermedikation; hiervon ausgenommen waren jedoch Methylphenidatpräparate, deren Einnahme, sofern verordnet, ab jeweils 48 Stunden vor Studienbeginn vorrübergehend für die Studientage ausgesetzt wurde. Zwischen den Untersuchungstagen wurde die Methylphenidat-Medikation wieder wie verschrieben eingenommen. Dieses Vorgehen bezüglich der Medikamenteneinnahme fand in Absprache mit den behandelnden Kinder- und Jugendpsychiatern sowie den Patienten und deren Eltern bzw. sorgeberechtigten Personen statt.

Die genannten Informationen und Befunde wurden im persönlichen Gespräch mit den Teilnehmern selbst sowie ihren Eltern erhoben und ggf. ergänzt durch von den Teilnehmern selbst beigebrachte externe Befunde.

Erfassung von Verhaltensauffälligkeiten im Fremdurteil Zur Erfassung von Verhaltensauffälligkeiten im Fremdurteil wurde die Child Behavior Checklist in der deutschen Version für Kinder und Jugendliche von 4-18 Jahren (CBCL/4-18) genutzt [Schmeck et al., 2001].

Dieses Inventar besteht aus 113 Fragen, bei denen die Häufigkeit und Ausprägung verschiedener Eigenschaften und Verhaltensweisen eingeschätzt werden soll. Hierzu gibt es eine Skala mit den drei Abstufungen „nicht zutreffend“, „etwas/manchmal“ und „genau/häufig“.

Im ersten Abschnitt werden psychosoziale Kompetenzen abgefragt, die zu drei Skalen zusammengefasst werden: Aktivitäten, soziale Kompetenzen und Schule.

Der zweite Abschnitt erfasst Verhaltensauffälligkeiten, emotionale Auffälligkeiten und somatische Beschwerden, die wiederum acht Syndrombereiche repräsentieren: Sozialer Rückzug, Körperliche Beschwerden, Angst/Depressivität, Soziale Probleme, Schizoid/Zwanghaft, Aufmerksamkeitsstörungen, Dissoziales Verhalten und Aggressives Verhalten. Diese Bereiche werden anschließend einem Gesamtwert für die jeweilige Skala, den übergeordneten Skalen „Externalisierendes Verhalten“ und „Internalisierendes Verhalten“ sowie dem Wert „Gesamte Probleme/Total problems“ zugeordnet.

Prozentränge und T-Werte können anhand von Normtabellen jeweils getrennt für Mädchen und Jungen altersentsprechend ermittelt werden.

Die Eltern oder Erziehungsberechtigten der Teilnehmer erhielten jeweils einen CBCL-Fragebogen, den sie vor der Studie ausfüllen sollten. Hierbei sollten sie sich an dem Verhalten des Kindes innerhalb der letzten sechs Monate orientieren. Die Auswertung dieser Daten ist Gegenstand anderer Arbeiten.

Erfassung von Charakter- und Verhaltenseigenschaften im Selbsturteil Das Inventar zur Erfassung von Impulsivität, Risikoverhalten und Empathie (Impulsivity, Venturesomeness and Empathy = IVE) bei 9-14 jährigen Kindern ist eine für den deutschen Sprachraum adaptierte Version des Impulsivitätsfragebogens I6 von Eysenck [Stadler und Janke, 2002].

Die drei genannten Skalen werden mit jeweils 16 Items erfasst. Hierbei umfasst die Skala Impulsivität sowohl kognitive als auch motivationale Impulsivität, die Skala Risikoverhalten erfasst riskantes und sensationssuchendes Verhalten und die Skala Empathie umfasst Einfühlungsvermögen und Sensitivität gegenüber den Gefühlen anderer Menschen. Der Test besteht aus 48 Aussagesätzen zu Verhaltensweisen und Vorlieben, denen die Teilnehmer zustimmen oder die sie ablehnen können. Zur Auswertung können altersentsprechende T-Werte und Prozentränge geschlechtergetrennt ermittelt werden. Die Teilnehmer und Teilnehmerinnen füllten die Fragebögen selbstständig aus.

3.3 Untersuchungstag

Vorbereitungen Bei dem Aufklärungsgespräch mit den Erziehungsberechtigten der Teilnehmer sowie den Teilnehmern selbst wurde das Vorliegen der Ein- und Ausschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie geprüft. Außerdem wurden die Risiken sowie der Nutzen des Forschungsvorhabens erläutert. Anschließend wurden die Termine für die Untersuchungstage festgelegt und die Verhaltensregeln und Abläufe im Rahmen der Studie besprochen. Hierzu zählte die Erläuterung der Nahrungsbeschränkung, da die Teilnehmer ab 20 Uhr des Vortags der Untersuchungen keine proteinhaltigen Nahrungsmittel mehr zu sich nehmen sollten. Entsprechend wurden den Teilnehmern sowie den Eltern Hinweise für ein standardisiertes Frühstück gegeben. Die Eltern und die Teilnehmer versicherten, sich an die Empfehlungen gehalten zu haben. Außerdem wurde den Eltern empfohlen, den Teilnehmern nach dem Untersuchungstag nach Abschluss der jeweiligen Datenerhebungen eine proteinhaltige Mahlzeit anzubieten, um etwaige Mängel in Folge des ATD- Tests bzw. eines verminderten TRP-Gehalts in der Nahrung auszugleichen.

Ablauf Die beiden Untersuchungstage liefen, abgesehen von der Zusammensetzung der Aminosäuremischung, identisch ab (zum vollständigen Ablauf siehe Tabelle 3.1, S.24). Die Teilnehmer erschienen morgens um 8:00 Uhr in den Räumen der KJP,

Tabelle 3.1: Ablauf beider Untersuchungstage. Der Beginn des eigentlichen Untersuchungsablaufs wurde durch die Einnahme der Aminosäuremischungen (ATD/BAL) zum Zeitpunkt t_0 festgelegt. t_0 stellt somit den Referenzzeitpunkt für die weiteren Abläufe dar.

Zeitpunkt	Aktion
vor Beginn	Begrüßung, Drogen- und ggf. Schwangerschaftstest, 1. Stimmungsmonitoring
t_1 : nach 90 Minuten	2. Stimmungsmonitoring
t_2 : nach 150 Minuten	Beginn des Point Subtraction Aggression Game (PSAG)
t_3 : nach PSAG	3. Stimmungsmonitoring
t_4 : nach 3. Stimmungsmonitoring (nach ca. 170 Minuten)	Go-/No-Go-Task
t_5 : nach Go-/No-Go-Task	4. Stimmungsmonitoring

in denen sie die beiden Vormittage verbrachten. Als Erstes wurde kurz der Tagesablauf besprochen und eventuelle Fragen konnten geklärt werden. Dann gaben die Teilnehmer eine Urinprobe ab, an der ein Drogentest sowie bei Mädchen zusätzlich ein Schwangerschaftstest durchgeführt wurde. Beim ersten Termin wurden zusätzlich Körpergröße und -gewicht der Teilnehmer gemessen. Anschließend füllten diese zum ersten Mal einen Fragebogen zur Erfassung der aktuellen Stimmungslage aus, während die ATD-/BAL-Mischungen vorbereitet wurden. Mit dem Austrinken der Mischung wurde der Zeitpunkt t_0 festgelegt.

In den nun folgenden 2,5 Stunden konnten sich die Teilnehmer mit selbst mitgebrachten Dingen wie Büchern, Zeitschriften oder Lernmaterialien beschäftigen, malen oder Naturdokumentationen anschauen. Viele unterhielten sich auch nur mit der Studienbetreuerin oder unternahmen kurze begleitete Spaziergänge. Spiele auf mitgebrachten Handys oder Spielkonsolen waren nicht gestattet; ebenso wenig durften eigene Filme angeschaut werden. Zusätzlich wurde in dieser Zeit ein Telefonat simuliert, in dem angeblich mit der Betreuungsperson eines anderen teilnehmenden Kindes der weitere Tagesablauf koordiniert wurde. Nach 1,5 Stunden füllten die Teilnehmer erneut die Fragebögen zur Erfassung der aktuellen Stimmungslage aus und ihnen wurde eine in Wasser gelöste Vitamintablette angeboten.

Im Rahmen der Vorbereitungen auf das Point Subtraction Aggression Game (PSAG) zur Erfassung von reaktivem aggressivem Verhalten (siehe Abschnitte 1.3 und 3.4.2) wurde den Teilnehmern das Prinzip einer begleitenden Hautleitfähigkeitsmessung kurz erläutert, die Messung vorbereitet und den Teilnehmern beispielhaft für einige Sekunden eine Messung gezeigt. Anschließend wurde das PSAG erläutert.

Nach der Klärung etwaiger offener Fragen wurde ein weiteres Gespräch mit der Betreuungsperson des fiktiven Gegenspielers simuliert, um die Bereitschaft beider Teilnehmer zu kommunizieren. Direkt im Anschluss konnten die Teilnehmer mit dem

PSAG beginnen. Nach dem Ende des PSAG hatten die Teilnehmer eine kurze Pause, in der die Messelektroden für die Hautleitfähigkeitsmessung entfernt wurden, sie wieder die Fragebögen zum Stimmungsmonitoring ausfüllten und sich entspannen konnten. Außerdem wurde per Telefon derjenigen Person, welche die Kinder und Jugendlichen nach Ende des Untersuchungstags abholen sollte, der Abschluss des Untersuchungstages für ca. 45 Minuten später mitgeteilt und diese Zeitspanne auch den Teilnehmern selbst genannt.

Dann wurden den Teilnehmern die Regeln für die nächste Aufgabe, einen Go-/No-Go-Task, erklärt. Der gesamte Ablauf dieser Anordnung umfasste ca. 30 Minuten, woraufhin die Teilnehmer noch einmal die Fragebögen zur Erfassung der aktuellen Stimmungslage ausfüllten.

Beim ersten Termin wurde nun noch einmal auf die Verhaltensregeln im Vorfeld für den zweiten Termin hingewiesen; beim zweiten Termin wurden nach Abschluss des Untersuchungstags Kinogutscheine ausgehändigt und der Erhalt durch die Kinder seltern quittiert. Nach dem Ende der Untersuchungen erfolgte ein Debriefing, die Teilnehmer wurden abgeholt und verließen das Klinikgelände.

3.4 Tests und Methoden

3.4.1 Der Acute Tryptophan Depletion-Test

Allgemeines Verfahren Das Verfahren des Acute Tryptophan Depletion-Tests (ATD-Test) reduziert die zerebrale Synthese des Neurotransmitters 5-HT durch eine Beeinflussung des 5-HT-Biosynthese-Wegs [Moore et al., 2000, Stadler et al., 2007, Zepf et al., 2008a, Zepf et al., 2008b]:

5-HT kann die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren und wird zerebral in mehreren Schritten aus Tryptophan (TRP) synthetisiert. TRP wird für die 5-HT-Synthese im ZNS aktiv über die Blut-Hirn-Schranke in das ZNS transportiert. Dort hydroxyliert das Enzym TRP-Hydroxylase 2 (TPH-2) TRP; dieses ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der zentralnervösen 5-HT-Synthese. Da die TPH-2 unter normalen Umständen nur zu ca. 50% gesättigt ist, bestimmt das zerebrale TRP-Angebot, wie viel 5-HT gebildet werden kann. Die TRP-Liquorkonzentration wiederum hängt direkt ab von der Konzentration des im Plasma frei vorliegenden TRP. Dieses freie TRP macht nur ca. 5% des Gesamt-TRP im Plasma aus, ca. 95% liegen an Plasma-proteine gebunden vor.

Das aktive Transportsystem für TRP zur Überwindung der Blut-Hirn-Schranke transportiert auch andere langkettige neutrale Aminosäuren (LNAA). Somit konkurriert TRP direkt mit den Aminosäuren Leucin, Isoleucin, Phenylalanin, Tyrosin und Valin um die Aufnahme in das zentrale Nervensystem. Im Rahmen des ATD-Tests wird eine Aminosäuremischung verabreicht, die diese langkettigen Aminosäuren, aber kein TRP enthält. Hierdurch verschieben sich die Konzentrationsverhältnisse

Tabelle 3.2: Zusammensetzung des ATD-Tests und der balancierten Aminosäuremischung (BAL) für jeweils 10kg Körpergewicht (KG) der Teilnehmer

Aminosäure	Menge pro 10kg KG [g]
L-Phenylalanin (PHE)	1.32
L-Leucin (LEU)	1.32
L-Isoleucin (ILEU)	0.84
L-Methionin (MET)	0.50
L-Valin (VAL)	0.96
L-Threonin (THR)	0.60
L-Lysin (LYS)	0.96
nur in BAL: L-Typtophan (TRP)	0.70

dieser Aminosäuren zueinander, sodass der Influx von TRP in das ZNS aufgrund der kompetitiven Hemmung durch die anderen Aminosäuren vermindert wird. Diese Konzentrationsänderungen werden noch dadurch verstärkt, dass in der Leber durch das vermehrte Angebot von zugeführten Aminosäuren die Proteinsynthese gefördert wird. Hierbei wird TRP genauso verstoffwechselt wie die anderen in höherer Konzentration vorliegenden Aminosäuren, sodass die TRP-Plasmakonzentration weiter sinkt und weniger endogenes TRP für den Influx in das ZNS zur Verfügung steht. Da TRP nicht vom Körper selbst produziert werden kann, wird so die TRP-Konzentration und folglich auch die 5-HT-Synthese durch ein vermindertes Substratangebot verringert. Hierbei zeigten sich signifikante Reduktionen von 85-92% des TRP-Influges nach 90 Minuten, die bis 4 Stunden nach der ATD-Einnahme konstant blieben [Bell et al., 2001, Dingerkus et al., 2012].

Spezielle Durchführung In dieser Studie wurde die ATD-Mischung nach Moja-Demisch (Moja-De) verwendet [Moja et al., 1988, Zepf et al., 2008b]. Moja et al. entwickelten 1988 die Zusammensetzung, die von Demisch et al. (2002) für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen modifiziert wurde (Zusammensetzung siehe Tabelle 3.2). An den Tagen der Vergabe der Kontrollbedingung (BAL) wurden Aminosäuremischungen genutzt, die zusätzlich eine geringe Menge an TRP beinhalteten. Die Vergabe erfolgte gewichtsadaptiert.

Die Aminosäuremischungen wurden in der Apotheke des UK Aachen zusammengestellt und in lichtgeschützten Gläsern bei 4°C gelagert. Nach Abholung aus der Apotheke befanden sich die Aminosäuremischungen in einem abgeschlossenen Kühlschrank in einem Raum des UK Aachen.

In der Apotheke wurden die Mischungen schon als Paare, bestehend aus einer ATD- und einer BAL-Mischung, mit Hilfe einer Zahlenfolge kodiert. Während der Studie befand sich vorsorglich ein versiegeltes Exemplar der Notfall-Kodierlisten auf einer Station der KJP in der Nähe des Untersuchungsraums.

Am Untersuchungstag wurden die Aminosäuremischungen morgens aus dem Kühlschrank genommen und im Untersuchungszimmer mit Hilfe eines Milchsäumers in Wasser gelöst. Nach dem Verzehr der Aminosäuremischung wurden den Kindern und Jugendlichen Fruchtsaft oder Wasser sowie 1-2 Bonbons angeboten, um den bitteren Nachgeschmack des Getränks abzumildern.

3.4.2 Das Point Subtraction Aggression Game (PSAG)

Allgemeines Verfahren Das Point Subtraction Aggression Game (PSAG) ist ein Paradigma zur Erfassung reaktiver Aggression und wurde in diesem Studienaufbau in einer erstmals 1991 beschriebenen Version genutzt [Pelham et al., 1991].

Den Teilnehmern wurde suggeriert, sie würden am Computer in einer Reaktions-schnelligkeitsaufgabe gegen einen Kontrahenten antreten. Ihnen wurde gesagt, dass der Gegenspieler desselben Alters in einem anderen Raum desselben Gebäudes säße und die beiden Computer per LAN-Netzwerk miteinander verbunden seien. Bei Erscheinen eines Fußballs als visuellem Stimulus auf dem Bildschirm sollten sie schnellstmöglich auf einen Buzzer drücken. Der Gewinner des jeweiligen Durchgangs erhielt 50 Punkte und konnte anschließend seinem Gegner 0-100 Punkte abziehen. Die Durchgänge waren vorprogrammiert bezüglich der Abfolge von Gewinn und Verlust und der Punktzahl, die der fiktive Gegner abzog. Es wurde erhoben, wie schnell die Teilnehmer auf den Stimulus reagierten und wie viele Punkte die Teilnehmer im Falle eines Gewinns ihren Gegnern abzogen. Darüberhinaus wurde gemessen, wie lange der Entscheidungsprozess bis zum Punktabzug dauerte.

Sowohl die Höhe der Provokation als auch das Ausmaß der reaktiven Aggression wurde jeweils durch die Höhe der Punktabzüge ausgedrückt: Die Punkte, die den Teilnehmern nach einem verlorenen Durchgang abgezogen worden waren, repräsentierten die Höhe der Provokation gegenüber dem Teilnehmer. Dementsprechend wurden Gewinn-Durchgänge nach einem bereits gewonnenen Durchgang nicht in die spätere Auswertung integriert, sondern nur gewonnene Durchgänge nach einem verlorenen Durchgang in die Wertung aufgenommen. Diese Durchgänge wurden unterteilt in eine niedrige (nach 0-20 Punkte Abzug = niedrige Provokation = NP) und eine hohe Provokationsstufe (nach 80-100 Punkte Abzug = hohe Provokation = HP). Hierbei handelt es sich um eine standardisierte Einteilung [Pelham et al., 1991, Waschbusch et al., 2002]. Die Höhe des Punktabzugs durch die Teilnehmer selbst zeigte das Ausmaß der reaktiven Aggression nach einer erfolgten Provokation [Pelham et al., 1991, Waschbusch et al., 2002].

Spezielle Durchführung An den beiden Untersuchungstagen wurden die Teilnehmer schon am Morgen bei der Erklärung des Tagesablaufs darauf hingewiesen, dass sie bei einer Computeraufgabe gegen ein anderes Kind bzw. einen anderen Jugendlichen antreten würden. Im Laufe des Vormittags wurde das Szenario durch einen

Anruf bei der Betreuungsperson des anderen Teilnehmers verstärkt und in diesem Zusammenhang auf die meist aufkommenden Fragen bezüglich des Gegenspielers eingegangen. Hierbei wurde erklärt, dass der fiktive Gegner an derselben Störung leide wie der Teilnehmer selbst und gleich alt sei. Zusätzlich wurde darauf hingewiesen, dass der Gegner genauso viel Erfahrung in der Aufgabe habe wie der Teilnehmer, und dass die beiden Teilnehmer sich nicht treffen würden, um eventuelle Konflikte zu vermeiden.

An den beiden Untersuchungsterminen absolvierten die Teilnehmer die Aufgabe mit zwei verschiedenen fiktiven Gegnern, deren Namen frei erfunden waren. Die Möglichkeit, dass sich die Teilnehmer und die Gegenspieler kennen könnten, wurde verneint. Das PSAG begann 150 Minuten nach der Einnahme der Aminosäuremischungen (ATD/BAL). Ungefähr 15 Minuten vorher wurde damit begonnen, die Regeln zu erklären und die das PSAG begleitenden Hautleitfähigkeitsmessungen vorzubereiten. Zur Erläuterung der Regeln diente ein einführender Erklärungsteil des PSAG, der zusammen mit den Teilnehmern durchgegangen wurde. Hierbei wurde besonders auf einige Punkte eingegangen:

Das Ziel der Aufgabe war es, möglichst viel Punkte zu bekommen und zu behalten. Diese wurden auf einem Punktekonto gesammelt und angeblich hinterher auf die Höhe der versprochenen Kinogutscheine angerechnet. Für einen gewonnenen Durchgang bekamen die Teilnehmer 50 Punkte. Nach jedem Durchgang durfte der jeweilige Gewinner dem Verlierer zwischen 0 und 100 Punkte abziehen. Es wurde explizit darauf hingewiesen, dass hieraus kein persönlicher Gewinn für den abziehenden Teilnehmer entstehen würde, und dass der Kontrahent, genauso wie der Teilnehmer selbst, Punkte für die Gutscheine sammeln wolle.

Nach einem weiteren fingierten Anruf bei der Betreuungsperson des Gegners konnten die Teilnehmer das PSAG beginnen. Das PSAG umfasste insgesamt 48 Durchgänge mit einer Pause von 60 Sekunden nach der Hälfte der Durchgänge. Nach jedem abgeschlossenen Durchgang wurde den Teilnehmern ihr eigener Punktestand angezeigt, den ihres Gegners erfuhren sie nicht, da erst am Ende des PSAG beide Kontostände verglichen wurden.

3.4.3 Stimmungsmonitoring

Zur Erfassung der aktuellen Stimmungslage wurde ein fragebogenbasiertes Selbsteinschätzungsverfahren genutzt, nämlich die von Dalbert entwickelte Aktuelle Stimmungsskala (ASTS) [Dalbert, 1992]. Diese stellt die deutsche Kurzfassung des „Profile of Mood States“ [McNair et al., 1971] dar. Die ASTS umfasst 19 Adjektive, bei denen die im Moment vorliegende Ausprägung von 1 = „überhaupt nicht“ bis zu 7 = „sehr stark“ angegeben wird. Die Items sind den 5 Skalen Trauer, Hoffnungslosigkeit, Müdigkeit, Zorn und positive Stimmung zugeordnet. Das Ausfüllen des Fragebogens dauerte allgemein 5-10 Minuten und konnte von den Teilnehmern

selbstständig durchgeführt werden. Im Verlauf der Untersuchungstage wurde jeweils 4 Mal die aktuelle Stimmungslage der Teilnehmer erfasst. Dadurch kann sowohl die Grundstimmung in die Auswertung integriert werden als auch eine Stimmungsänderung im Laufe des Tages bzw. in Folge der ATD- oder BAL-Mischung untersucht werden. Die entsprechende Auswertung ist Gegenstand anderer Arbeiten.

3.4.4 Messung der elektrodermalen Aktivität

Während des PSAG wurde bei den Teilnehmern eine kontinuierliche Messung der Hautleitfähigkeit durchgeführt. Dieser physiologische Parameter lässt auf die Sympathikusaktivität der Teilnehmer schließen, da ein erhöhter Sympathikotonus eine verstärkte Schweißsekretion bedingt. Durch den sinkenden Hautwiderstand erhöht sich somit die elektrische Leitfähigkeit der Haut.

Zur Datenerfassung wurden den Teilnehmern zwei Elektroden an die nicht-dominante Hand geklebt. Über das VarioPort-System (Becker Meditec, Karlsruhe) wurden die Daten aufgenommen und mit Hilfe der Software PhysioMeter verarbeitet. Die Auswertung dieser Daten erfolgt ebenfalls im Rahmen anderer Arbeiten.

3.4.5 Go-/No-Go-Task

Ein Go-/No-Go-Task nach Crockett et al. [Crockett et al., 2009] diente im Rahmen der vorliegenden Studie der Untersuchung von exekutiver Inhibition, Inhibition durch Bestrafung und Empfindlichkeit gegenüber negativen Folgen. Hierzu wurden den Teilnehmern in verschiedenen Durchgängen je 36 verschiedene Schachbrettmuster aus blauen und gelben Quadraten wenige Sekunden lang auf einem Computerbildschirm dargeboten. Die Teilnehmer sollten jedes Mal entscheiden, ob die Quadrate der vorgegebenen dominanten Farbe (also entweder blau oder gelb) in der Überzahl waren, wobei vor jedem Durchgang vorgegeben wurde, welche Farbe die dominante sein sollte. Folglich resultierte je nach Farbverhältnis eine Go- oder No-Go-Bedingung (Go = Taste drücken vs. No-Go = Taste nicht drücken). Die einzelnen Schachbrettmuster wurden anhand des Farbverhältnisses in leichte und schwere Stimuli eingeteilt; so entsprach z.B. eine Aufteilung von 16 blauen und 9 gelben Quadraten einem leichten Stimulus, wohingegen ein Verhältnis von 13 blauen zu 12 gelben Quadraten einen schwierigen Stimulus darstellte. Jeder Durchgang bestehend aus insgesamt 36 Mustern enthielt zu je 50% Go- bzw. No-Go-Aufgaben.

Darüberhinaus gab es Durchgänge, in denen die Teilnehmer für eine richtige Einschätzung ein positives Feedback im Sinne der Anzeige eines lachenden Gesichts und Punktgewinn bekamen. Ebenso wurde in einigen Durchgängen eine Fehleinschätzung durch die Anzeige eines wütenden Gesichts und Punktabzug bestraft. Sowohl das positive als auch das negative Feedback waren in zwei Niveaus gestaffelt, sodass bei niedriger Belohnungsstufe der gezeigte Gesichtsausdruck milde Freude ausdrückte

und der Punktgewinn nur 1 Punkt betrug. In der hohen Belohnungsstufe war der angezeigte Gesichtsausdruck euphorischer und der Punktgewinn wurde auf 10 Punkte gesteigert. Entsprechend wurde mit der Intensität des negativen Feedbacks verfahren.

Vor Beginn jedes Durchgangs wurde angegeben, dass entweder die Reaktion auf die Go- oder die No-Go-Bedingung stärker bewertet werden würde und die jeweils andere Bedingung ein weniger starkes Feedback nach sich ziehen würde. So wurde z.B. in einem Durchgang mit positivem Feedback und Betonung der Go-Bedingung jegliche richtige Reaktion belohnt, wobei der Teilnehmer für eine richtige Go-Reaktion stärker belohnt wurde als für eine richtige No-Go-Reaktion. In diesem Durchgang wurden die Teilnehmer für eine falsche Reaktion hingegen nicht bestraft. Entsprechend wurde mit den anderen Konditionen verfahren: Durch die Verbindung des Feedbacks (Belohnung vs. Bestrafung) mit der stärker geförderten Reaktion (Go- vs. No-Go-Bedingung) wurden 4 experimentelle Konditionen geschaffen (Belohnung/Go, Belohnung/No-Go, Bestrafung/Go und Bestrafung/No-Go).

Zunächst wurden den Teilnehmern anhand mehrerer Beispielbilder das Prinzip der Aufgabe sowie die Belohnungs- und Bestrafungsbedingungen erläutert. Nach einem ersten verkürzten Durchgang gab es eine kurze Unterbrechung, in der aus den absolvierten Durchgängen die Reaktionszeit ermittelt wurde. Anhand dieser wurde der Ablauf der weiteren Durchgänge adjustiert. Im Folgenden absolvierten die Teilnehmer die verbliebenen Durchgänge, nämlich einen längeren Durchgang mit 48 Schachbrettmustern ohne jegliches Feedback, an den sich abwechselnd ein Durchgang á 36 Schachbrettmuster mit einer der genannten Belohnungs- und Bestrafungskonditionen und ein unbewerteter Durchgang anschlossen. Die Pausen zwischen den Durchgängen konnten die Teilnehmer selbstständig variieren. Insgesamt absolvierten die Teilnehmer somit fünf neutrale Durchgänge sowie je zwei Durchgänge nach dem Belohnungs- bzw. Bestrafungsprinzip. Die Daten und Ergebnisse dieses Paradigmas sind Gegenstand anderer Arbeiten.

3.5 Datenauswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte mit den Statistikprogrammen GraphPad PRISM 5 (GraphPad, La Jolla, CA, USA) und PASW (IBM SPSS Statistics, Armonk, USA). Die zum jetzigen Zeitpunkt statistisch ausgewerteten Daten umfassen die Verteilung der Basisdaten wie Alter, Größe, Gewicht, BMI und die Werte der IVE-Skalen. Hinzu kommen die während des PSAG erhobenen Werte. Dies sind

- die Höhe des Punktabzugs (PA) und
- die Entscheidungszeit (Decision time (DT) = Zeit zwischen Gewinnmitteilung und der Entscheidung, wie viele Punkte dem Gegner abgezogen werden).

Diese Werte wurden jeweils eingeteilt nach der vorangegangenen Provokationsstufe in hohe Provokation (HP) und niedrige Provokation (NP), desweiteren wurde unterschieden zwischen Werten nach Einnahme von ATD bzw. BAL. Darüberhinaus wurde für jeden Teilnehmer die Differenz (Δ) der Werte nach ATD- und BAL-Gabe sowohl der Punktabzüge als auch der Entscheidungszeiten getrennt für beide Provokationsniveaus berechnet:

- $\Delta PA = PA_{(ATD)} - PA_{(BAL)}$
 - $\Delta PA_{(HP)} = PA_{(HP)(ATD)} - PA_{(HP)(BAL)}$
 - $\Delta PA_{(NP)} = PA_{(NP)(ATD)} - PA_{(NP)(BAL)}$
- $\Delta DT = DT_{(ATD)} - DT_{(BAL)}$
 - $\Delta DT_{(HP)} = DT_{(HP)(ATD)} - DT_{(HP)(BAL)}$
 - $\Delta DT_{(NP)} = DT_{(NP)(ATD)} - DT_{(NP)(BAL)}$

3.5.1 Statistische Analysen

Die erhobenen Daten konnten in der Auswertung je nach Fragestellung als drei unterschiedliche Gruppen analysiert werden: Als gesamte Stichprobe sowie als zwei geschlechtergetrennte Gruppen. Mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests wurden alle genannten Werte dieser drei Gruppen auf das Vorliegen einer Normalverteilung untersucht, die durchgehend angenommen werden konnte. Das Signifikanzniveau wurde auf jeweils $p < 0,05$ festgelegt.

Basisdaten Die erhobenen Basisdaten wurden mit Hilfe unabhängiger zweiseitiger T-Tests Stichproben darauf untersucht, ob zwischen den Gruppen der männlichen und der weiblichen Teilnehmer Unterschiede vorlagen. In diese Analyse wurden folgende Parameter integriert: Alter, Gewicht, Größe, BMI und die drei Skalen des IVE (Impulsivität, Risikoverhalten und Empathie mit den jeweiligen T-Werten).

Punktabzüge Bei der Analyse der Punktabzüge wurde untersucht, ob ein positiver (mehr Punkte nach ATD-Einnahme) oder negativer ATD-Effekt (mehr Punktabzüge nach BAL-Einnahme) vorlag. Die Punktabzüge wurden für die beiden Provokationsniveaus HP und NP getrennt betrachtet. Der ATD-Effekt wurde repräsentiert durch das ΔPA : Ein positives ΔPA zeigte eine stärkere Aggression nach ATD- als nach BAL-Gabe an, also einen positiven ATD-Effekt auf Aggression. Entsprechend lag ein negatives ΔPA vor, wenn nach BAL-Verabreichung mehr Punkte abgezogen wurden als nach ATD-Gabe.

Für den innersubjektiven Vergleich der Punktabzüge in Folge der verschiedenen Challenge-Bedingungen (ATD vs. BAL) wurden verbundene zweiseitige T-Tests für beide Provokationsniveaus berechnet.

Unabhängige zweiseitige T-Tests wurden zum Vergleich der Punktabzüge bei beiden Provokationsstufen in Folge beider Challenge-Bedingungen zwischen beiden Geschlechtergruppen genutzt. Mit Hilfe eines Chi-Quadrat-Tests (χ^2 -Test) wurden zusätzlich die Bedingungen ATD und BAL verglichen.

Desweiteren wurden Odds Ratios berechnet, um die Wahrscheinlichkeiten eines positiven ATD-Effekts auf den Punktabzug bei Mädchen und Jungen zu vergleichen:

$$\text{Odds Ratio} = \frac{\Delta\text{PA}_{(\sigma)} > 0}{\Delta\text{PA}_{(\sigma)} < 0} / \frac{\Delta\text{PA}_{(\varphi)} > 0}{\Delta\text{PA}_{(\varphi)} < 0}$$

Darüberhinaus wurde das Relative Risiko (RR) eines positiven ATD-Effekts auf den Punktabzug für beide Geschlechter getrennt berechnet:

$$\text{RR}_{(\text{HP})} = \frac{(\Delta\text{PA}_{(\text{HP})}(\sigma) > 0)}{(\Delta\text{PA}_{(\text{HP})}(\sigma) > 0) + (\Delta\text{PA}_{(\text{HP})}(\varphi) > 0)} / \frac{(\Delta\text{PA}_{(\text{HP})}(\sigma) < 0)}{(\Delta\text{PA}_{(\text{HP})}(\sigma) < 0) + (\Delta\text{PA}_{(\text{HP})}(\varphi) < 0)}$$

$$\text{RR}_{(\text{NP})} = \frac{(\Delta\text{PA}_{(\text{NP})}(\sigma) > 0)}{(\Delta\text{PA}_{(\text{NP})}(\sigma) > 0) + (\Delta\text{PA}_{(\text{NP})}(\varphi) > 0)} / \frac{(\Delta\text{PA}_{(\text{NP})}(\sigma) < 0)}{(\Delta\text{PA}_{(\text{NP})}(\sigma) < 0) + (\Delta\text{PA}_{(\text{NP})}(\varphi) < 0)}$$

Sowohl die Odds Ratios als auch die Relativen Risiken wurden für beide Provokationsniveaus (HP/NP) berechnet. In Bezug auf die Analyse der Punktabzüge hatte die vorliegende Studie überwiegend konfirmativen Charakter; zur Reduktion der Fehlerwahrscheinlichkeit durch multiples Testen wurden deshalb signifikante Ergebnisse der statistischen Analyse (signifikante p -Werte) mit der Bonferroni-Holm-Methode α -adjustiert [Holm, 1979]. Durch die Berücksichtigung des korrigierten p -Wertes (p') konnte somit die Wahrscheinlichkeit eines α -Fehlers in Folge multiplen Testens reduziert werden bei Beibehaltung des Signifikanzniveaus von $p < 0.05$.

Entscheidungszeit Im Gegensatz dazu handelte es sich bei der Datenanalyse zur Entscheidungszeit DT um einen explorativen Ansatz. Deshalb wurde zur möglichst vollständigen Untersuchung jeglicher möglicher Zusammenhänge eine two-way repeated-measures Varianzanalyse (RMANOVA) durchgeführt. Diese RMANOVA wurde mit den Faktoren Challenge-Bedingung (ATD vs. BAL) und Provokationsstufe (HP vs. NP) für die gesamte Stichprobe berechnet. Die Interaktionen, die sich in der RMANOVA gezeigt hatten, wurden mit Hilfe von Bonferroni Post-Tests genauer betrachtet.

Ebenso wurden für die gesamte Stichprobe verbundene zweiseitige T-Tests zum intersubjektiven Vergleich zwischen ATD und BAL jeweils für die Provokationsstufen HP und NP durchgeführt. Zur Analyse möglicher Geschlechtsunterschiede wurde eine weitere 2x2 RMANOVA durchgeführt mit den Faktoren Geschlecht (männlich vs. weiblich) und Challenge-Bedingung (ATD vs. BAL) getrennt für beide Provokationsniveaus. Im Weiteren wurden die in der RMANOVA gefundenen Interaktionen mit Bonferroni Post-Tests analysiert. Aufgrund des explorativen Charakters wurden für beide Varianzanalysen keine α -Adjustierungen durchgeführt.

IVE-Skalen Zur Untersuchung der Einflüsse der im IVE erhobenen Eigenschaften wurde ein zweiseitiger Pearson-Korrelationskoeffizient jeweils zwischen den drei IVE-Skalen und dem ATD-Effekt auf den Punktabzug (ΔPA) berechnet. Entsprechend wurde auch mit der Entscheidungszeit (ΔDT) verfahren und bei statistisch signifikanten Resultaten lineare Regressionen zur Verdeutlichung der gefundenen Korrelationen bzw. Zusammenhänge berechnet und graphisch abgebildet. In diesem Zusammenhang wurde bei Vorliegen einer signifikanten Korrelation berechnet, welcher Anteil der intraindividuellen Varianz sich durch die Korrelation erklären lässt. Aufgrund der explorativen Herangehensweise mit der Betrachtung beider Geschlechter wurde hierbei keine α -Adjustierung durchgeführt.

4 Resultate

4.1 Beschreibung der Stichprobe

An der Studie nahmen insgesamt 23 Kinder und Jugendliche teil. Die erhobenen Daten dreier Teilnehmer wurden wegen Unvollständigkeit nicht in die Analyse einbezogen: Eine Teilnehmerin erschien mehrfach nicht zum zweiten Studientermin, ein Teilnehmer brach die Untersuchung während des ersten Studientages bei der Einnahme des Aminosäuretrunks aufgrund des unangenehmen Geschmacks ab und eine weitere Teilnehmerin hatte einen unvollständigen Datensatz. Somit gingen die Datensätze von 20 Teilnehmern in die Analyse ein, darunter jeweils 10 Mädchen und Jungen (Basisdaten siehe Tabelle 4.1, S.34).

Von diesen erhielten 12 Teilnehmer (6 männlich, 6 weiblich) den ATD-Trunk am ersten Untersuchungstermin und somit am zweiten Termin die BAL-Mischung, bei 8 Teilnehmern (4 männlich, 4 weiblich) war die Abfolge umgekehrt. Sowohl die ATD- als auch die BAL-Mischung wurden von allen Teilnehmern gut vertragen.

13 Teilnehmer nahmen außerhalb der Studie eine Dauermedikation mit Methylphenidat ein, die verbleibenden 7 Teilnehmer erhielten keinerlei Dauermedikation.

Die männliche und weibliche Untergruppe der Teilnehmer unterschieden sich gemäß zweiseitiger unabhängiger T-Tests nicht signifikant bezüglich der genannten Basisdaten (Ergebnisse siehe Tabelle 4.1).

Tabelle 4.1: Basisdaten der 20 in die Analyse einbezogenen Teilnehmer einschließlich der im IVE erhobenen T-Werte für die gesamte Stichprobe ($n = 20$) sowie die männliche und weibliche Untergruppe (jeweils $n = 10$). Die Angabe umfasst jeweils Mittelwerte, Standardabweichungen und die Ergebnisse der unabhängigen zweiseitigen T-Tests (p) zum Vergleich der Geschlechtergruppen.

	ges. Stichprobe	männlich	weiblich	p
Alter [Jahre]	11.80 ± 1.88	11.90 ± 1.79	11.70 ± 2.06	0.819
Gewicht [kg]	44.97 ± 16.29	47.16 ± 17.50	42.78 ± 15.61	0.562
Größe [cm]	154.1 ± 15.0	155.3 ± 15.8	152.9 ± 14.9	0.731
BMI [kg/m^2]	18.18 ± 3.63	18.74 ± 3.93	17.63 ± 3.41	0.507
Impulsivität [T-Werte]	50.45 ± 12.82	53.00 ± 10.98	47.90 ± 14.56	0.389
Risikoverhalten [T-Werte]	45.25 ± 7.93	45.40 ± 7.69	45.10 ± 8.58	0.935
Empathie [T-Werte]	49.80 ± 11.72	54.50 ± 12.33	45.10 ± 9.43	0.072

4.2 Ergebnisse des PSAG

4.2.1 Punktabzüge

Die vollständigen Daten zu den Punktabzügen im Rahmen des PSAG sind für beide Challenge-Bedingungen sowie getrennt nach den Provokationsstufen in Tabelle 4.2 angegeben.

Die Kalkulation der unabhängigen zweiseitigen T-Tests zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen der männlichen und der weiblichen Untergruppe bezüglich beider Provokationsstufen (siehe Tabelle 4.3, S.36).

In der gesamten Stichprobe zeigte sich im χ^2 -Test sowie in den verbundenen zweiseitigen T-Tests bei niedriger Provokation (NP) eine signifikante Erhöhung der reaktiven Aggression nach ATD-Gabe im Vergleich zur BAL-Bedingung. Dieses positive $\Delta PA_{(NP)}$ hatte auch nach α -Adjustierung Bestand ($p' = 0.022$, $\chi^2 = 9.100$).

Bei den weiblichen Teilnehmerinnen ergaben ein Odds Ratio von 2.333 (Konfidenzintervall: 0.373- 14.614) und ein Relatives Risiko von 1.555 eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, nach ATD-Verabreichung aggressiver auf die niedrige Provokation zu reagieren als nach BAL-Gabe, d.h. dass das $\Delta PA_{(NP)}$ positiv war. Die männlichen Teilnehmer hingegen zeigten mit einem Odds Ratio von 0.429 (Konfidenzintervall: 0.068- 2.684) und einem Relativen Risiko von 0.667 keine erhöhte Wahrscheinlichkeit, nach ATD-Gabe auf die niedrige Provokation aggressiver zu reagieren als nach BAL-Gabe ($\Delta PA_{(NP)}$).

Tabelle 4.2: Punktabzüge (PA) und Entscheidungszeiten (DT) im Rahmen des PSAG jeweils für die Bedingungen ATD bzw. BAL sowohl für die hohe (HP) als auch die niedrige Provokationsstufe (NP). Die Werte sind angegeben für die gesamte Stichprobe ($n = 20$) sowie die männliche und weibliche Untergruppe (jeweils $n = 10$). Die Angabe umfasst jeweils die Mittelwerte, Standardabweichungen und die Ergebnisse der unabhängigen zweiseitigen T-Tests (p) zum Vergleich der Geschlechtergruppen.

Parameter	ges. Stichprobe	männlich	weiblich	p
PA _(HP) ATD	75.94 ± 20.82	75.75 ± 19.52	76.13 ± 23.10	0.969
PA _(HP) BAL	67.31 ± 25.08	64.75 ± 18.85	69.88 ± 30.95	0.660
PA _(NP) ATD	34.25 ± 23.62	35.13 ± 27.45	33.38 ± 20.57	0.874
PA _(NP) BAL	31.25 ± 23.68	34.88 ± 24.02	27.63 ± 24.03	0.508
DT _(HP) ATD [ms]	4408 ± 2063	3894 ± 1185	4922 ± 2645	0.277
DT _(HP) BAL [ms]	4369 ± 1620	4092 ± 1505	4646 ± 1761	0.460
DT _(NP) ATD [ms]	3472 ± 1276	3106 ± 1220	3837 ± 1286	0.209
DT _(NP) BAL [ms]	3684 ± 1780	3264 ± 1688	4104 ± 1858	0.304

Für die gesamte Stichprobe ergaben sich hingegen keine signifikanten Effekte der Verabreichung von ATD vs. BAL auf die Punktabzüge nach hoher Provokation ($\Delta PA_{(HP)}$) ($p = 0.371$, $\chi^2 = 0.800$). So zeigten im Gegensatz zur niedrigen Provokation die weiblichen Teilnehmerinnen nach hoher Provokation keine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer aggressiveren Reaktion nach ATD-Gabe ($\Delta PA_{(HP)}$) (Odds Ratio = 0.429 bei einem Konfidenzintervall von 0.068- 2.684, Relatives Risiko = 0.667). Hingegen zeigte sich bei den männlichen Teilnehmern nach ATD-Gabe eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer aggressiven Reaktion in Folge einer hohen Provokation ($\Delta PA_{(HP)}$), gekennzeichnet durch ein Odds Ratio von 2.333 (Konfidenzintervall: 0.373-14.614) und ein Relatives Risiko von 1.555.

Tabelle 4.3: Ergebnisse der verbundenen zweiseitigen T-Tests zum Vergleich der Punktabzüge nach den Challengebedingungen ATD vs. BAL für die gesamte Stichprobe sowie die männliche und weibliche Untergruppe getrennt für beide Provokationsniveaus.

Vergleich	ges. Stichprobe: $t/ df/ p$	männlich: $t/ df/ p$	weiblich: $t/ df/ p$
PA _(HP) ATD vs. PA _(HP) BAL	1,62/ 19/ 0.12	1,48 / 9/ 0.17	0,78/ 9/ 0.46
PA _(NP) ATD vs. PA _(NP) BAL	0,58/ 19/ 0.57	0,03/ 9/ 0.98	0,82/ 9/ 0.44

4.2.2 Entscheidungszeit

Die Zeit, die die Teilnehmer von der Gewinnmitteilung bis zur Entscheidung, wie viele Punkte sie dem Gegner abziehen wollten, benötigten, ist jeweils für beide Provokationsstufen und Challenge-Bedingungen in Tabelle 4.2, S.35 angegeben.

Eine 2x2 RMANOVA mit den Faktoren Challenge-Bedingung (ATD vs. BAL) und Provokation (HP vs. NP) zeigte für die gesamte Stichprobe einen signifikanten Einfluss der Provokationsstufe ($F = 4.364$, $p = 0.0078$, $df = 1,19$). Bonferroni Post-Tests sowie verbundene zweiseitige T-Tests ergaben anschließend für die gesamte Stichprobe eine Verlängerung der Entscheidungszeit bei hoher Provokation im Vergleich zur niedrigen Provokation. Dies ergab sich sowohl in Folge des ATD-Tests (T-Test: $t = 2.743$, $p = 0.013$, $df = 1,19$) als auch nach BAL-Verabreichung (T-Test: $t = 2.426$, $p = 0.025$, $df = 1,19$). Verbundene zweiseitige T-Tests ergaben keine signifikanten Unterschiede im innersubjektiven Vergleich der DT zwischen den Bedingungen ATD und BAL (siehe Tabelle 4.4, S.37).

Eine weitere 2x2 RMANOVA mit den Faktoren Challenge-Bedingung (ATD vs. BAL) und Geschlecht (männlich vs. weiblich) zeigte für die niedrige Provokationsstufe keine signifikanten Effekte des Geschlechts ($F = 1.656$, $p = 0.215$, $df = 1,18$), der Challenge-Bedingung ($F = 0.453$, $p = 0.510$, $df = 1,18$) oder deren Interaktion

($F = 0.030$, $p = 0.864$, $df = 1,18$). Entsprechende Berechnungen bezüglich der hohen Provokationsstufe ergaben ebenfalls keine signifikanten Effekte des Geschlechts ($F = 1.119$, $p = 0.304$, $df = 1,18$), der Challenge-Bedingung ($F = 0.012$, $p = 0.915$, $df = 1,18$) oder deren Interaktion ($F = 0.430$, $p = 0.520$, $df = 1,18$).

Tabelle 4.4: Ergebnisse der verbundenen zweiseitigen T-Tests zum Vergleich der Entscheidungszeiten nach den Challengebedingungen ATD vs. BAL für die gesamte Stichprobe sowie die männliche und weibliche Untergruppe getrennt für beide Provokationsniveaus.

Vergleich	ges. Stichprobe: $t / df / p$	männlich: $t / df / p$	weiblich: $t / df / p$
DT _(HP) ATD vs. DT _(HP) BAL	-0.19/ 19/ 0.85	-0.77/ 9/ 0.46	0.12/ 9/ 0.91
DT _(NP) ATD vs. DT _(NP) BAL	-0.34/ 19/ 0.74	0.44/ 9/ 0.67	-0.97/ 9/ 0.36

4.2.3 IVE-Skalen

Für die gesamte Stichprobe zeigte sich bei keinem der beiden Provokationsniveaus eine signifikante Korrelation zwischen den einzelnen IVE-Skalen und dem ATD-Effekt auf den Punktabzug ($\Delta PA_{(HP)}$ und $\Delta PA_{(NP)}$). Die vollständigen Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen den IVE-Skalen und dem ATD-Effekt auf die Entscheidungszeit sind für beide Provokationsniveaus in Tabelle 4.5, S.38, angegeben. Männliche Teilnehmer zeigten eine positive Korrelation der T-Werte für Impulsivität und des ATD-Effekts auf die Entscheidungszeit nach niedriger Provokation ($\Delta DT_{(NP)}$); ($r_{xy} = 0.668$, $p = 0.035$, siehe Abbildung 4.1, S.39). Dies bedeutet, dass hoch-impulsive Teilnehmer nach ATD-Gabe mehr Zeit bis zur Entscheidungsfindung benötigten als nach BAL-Verabreichung, während sich niedrig-impulsive Teilnehmer nach ATD-Gabe schneller als nach BAL-Einnahme entschieden. Der Faktor Trait-Impulsivität erklärte hier ca. 44% der intraindividuellen Varianz. Bei weiblichen Teilnehmerinnen zeigte sich kein vergleichbarer Zusammenhang ($r_{xy} = -0.062$, $p = 0.865$).

Bei den teilnehmenden Mädchen fand sich hingegen eine negative Korrelation zwischen den T-Werten für Empathie und dem $\Delta DT_{(NP)}$ ($r_{xy} = -0.703$, $p = 0.023$, siehe Abbildung 4.2, S.39). Dies bedeutet, dass wenig-empathische Teilnehmerinnen nach ATD-Einnahme mehr Entscheidungszeit als nach BAL-Gabe benötigten, während sich hoch-empathische Teilnehmerinnen nach ATD-Verabreichung schneller als nach BAL-Einnahme entschieden. Hierbei erklärte der Faktor Empathie ca. 49% der intraindividuellen Varianz. Bei den teilnehmenden Jungen konnte kein vergleichbarer Zusammenhang festgestellt werden ($r_{xy} = 0.025$, $p = 0.945$).

Tabelle 4.5: Ergebnisse der Korrelationsanalysen zwischen den drei IVE-Skalen und dem ATD-Effekt (Δ) auf den Punktabzug (PA) sowie auf die Entscheidungszeit (DT) bei beiden Provokationsniveaus ($\Delta\text{PA}_{(\text{HP})}$, $\Delta\text{PA}_{(\text{NP})}$, $\Delta\text{DT}_{(\text{HP})}$, $\Delta\text{DT}_{(\text{NP})}$). Die Tabelle zeigt die Ergebnisse für die gesamte Stichprobe sowie die männliche und weibliche Untergruppe.

Punktabzüge

Parameter [T-Werte]	$\Delta\text{PA}_{(\text{HP})}[r_{xy} / p]$	$\Delta\text{PA}_{(\text{NP})}[r_{xy} / p]$
<i>Gesamte Stichprobe</i>		
Impulsivität	-0.224 / 0.342	0.093 / 0.698
Risikoverhalten	-0.324 / 0.163	0.006 / 0.981
Empathie	0.076 / 0.751	-0.085 / 0.720
<i>männliche Teilnehmer</i>		
Impulsivität	0.048 / 0.896	-0.147 / 0.686
Risikoverhalten	-0.307 / 0.388	-0.033 / 0.928
Empathie	-0.021 / 0.953	-0.012 / 0.974
<i>weibliche Teilnehmerinnen</i>		
Impulsivität	-0.460 / 0.181	0.351 / 0.320
Risikoverhalten	-0.345 / 0.329	0.050 / 0.892
Empathie	0.109 / 0.765	-0.080 / 0.827

Entscheidungszeiten

Parameter [T-Werte]	$\Delta\text{DT}_{(\text{HP})}[r_{xy} / p]$	$\Delta\text{DT}_{(\text{NP})}[r_{xy} / p]$
<i>Gesamte Stichprobe</i>		
Impulsivität	-0.180 / 0.447	0.208 / 0.379
Risikoverhalten	-0.159 / 0.503	-0.220 / 0.350
Empathie	0.159 / 0.503	-0.282 / 0.229
<i>männliche Teilnehmer</i>		
Impulsivität	0.508 / 0.134	0.668 / 0.035*
Risikoverhalten	0.391 / 0.264	0.269 / 0.453
Empathie	0.244 / 0.496	0.025 / 0.945
<i>weibliche Teilnehmerinnen</i>		
Impulsivität	-0.351 / 0.319	-0.062 / 0.865
Risikoverhalten	-0.142 / 0.695	-0.557 / 0.095
Empathie	0.312 / 0.380	-0.703 / 0.023*

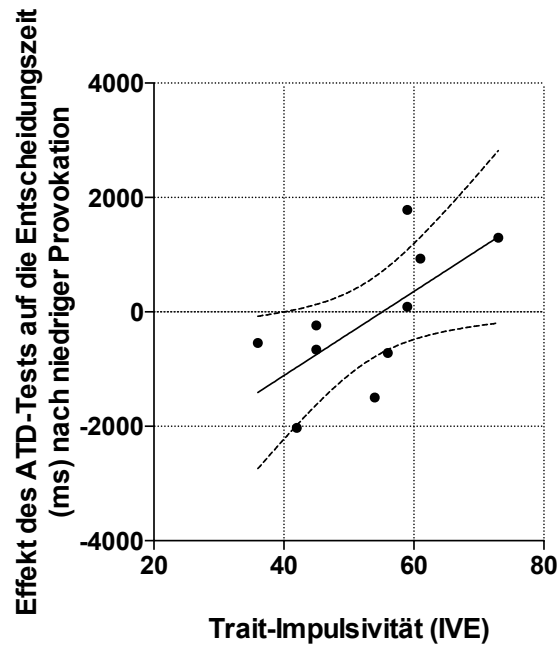


Abbildung 4.1: Lineare Regression/Korrelation zwischen der Baseline-Impulsivität (T-Wert laut IVE) und dem ATD-Effekt auf die Entscheidungszeit (Millisekunden = ms) in Folge niedriger Provokation (NP) bei den männlichen Teilnehmern im Rahmen des PSAG mit einem 95%-Konfidenzintervall

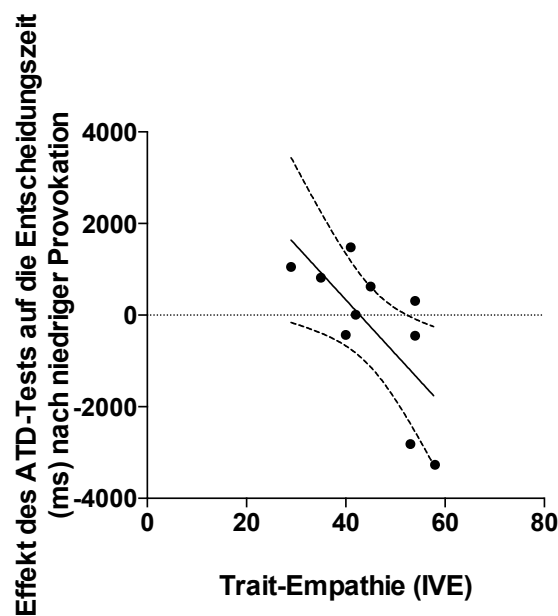


Abbildung 4.2: Lineare Regression/Korrelation zwischen der Baseline-Empathie (T-Wert laut IVE) und dem ATD-Effekt auf die Entscheidungszeit (Millisekunden = ms) in Folge niedriger Provokation (NP) bei den weiblichen Teilnehmerinnen im Rahmen des PSAG mit einem 95%-Konfidenzintervall

5 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss einer verminderten zentralnervösen 5-HT-Synthese in Folge der Verabreichung eines ATD-Tests auf reaktive Aggression bei Mädchen und Jungen mit einer ADHS untersucht. Hierbei fand sich verstärktes reaktives aggressives Verhalten im Sinne höherer Punktabzüge in Folge niedriger Provokation bei beiden Geschlechtern, dessen absolute Ausprägung sich nicht zwischen Mädchen und Jungen unterschied. Darüberhinaus hatte auch die Gruppe der weiblichen Teilnehmerinnen ein erhöhtes Risiko, entsprechend verstärkt aggressiv auf die niedrige Provokation zu reagieren, während die männlichen Teilnehmer ebenso auf die hohe Provokation reagierten. Im Gegensatz zur Vorstudie [Zepf, 2008] wurde die Höhe der Punktabzüge bei beiden Geschlechtern nicht von der Ausprägung der Charaktereigenschaften Impulsivität, Risikoverhalten oder Empathie beeinflusst. Bei der Auswertung der Entscheidungszeit zeigte sich eine Verlängerung derselben in Folge hoher Provokation im Vergleich zu niedriger Provokation für die gesamte Stichprobe. Der ATD-Effekt auf die Entscheidungszeit wurde in der männlichen Teilnehmergruppe durch den Faktor Baseline-Impulsivität, bei den weiblichen Teilnehmerinnen hingegen durch den Faktor Baseline-Empathie beeinflusst.

Eines der Hauptergebnisse dieser Studie ist das Vorliegen erhöhter reaktiver Aggression nach Gabe des ATD-Tests, welches sich in Folge niedriger Provokation (NP) für die gesamte Stichprobe im χ^2 -Test zeigte. Dies stimmt dahingehend mit den Ergebnissen anderer Studien überein, dass die NP-Bedingung im PSAG sensitiv für die Erfassung reaktiver Aggression bei Kindern und Jugendlichen ist [Waschbusch et al., 2002, Zepf et al., 2008b]. Ebenso fand sich bei den weiblichen Teilnehmerinnen anhand der Odds Ratios und Relativen Risiken entsprechend der Erwartungen verstärkt aggressives Verhalten in Folge der Gabe des ATD-Tests bei NP, wohingegen die männlichen Teilnehmer entsprechend auf die HP-Bedingung reagierten. In diesem Zusammenhang war im Rahmen einer Vorstudie [Zepf, 2008] die Überlegung geäußert worden, dass durch den ATD-Test die unter normalen Umständen niedrig-impulsiven Teilnehmer den hoch-impulsiven Teilnehmern funktionell angeglichen wurden und entsprechend nach ATD-Gabe verstärkt reaktiv aggressiv reagierten. Diese Überlegung scheint sich in Bezug auf die funktionellen Aspekte reaktiver Aggression auf die gesamte Stichprobe der vorliegenden Studie übertragen zu lassen, wobei jedoch die entsprechende Einteilung der Teilnehmer in eine hoch-impulsive und eine niedrig-impulsive Gruppe mit vergleichbaren Folgen nicht direkt übertragbar ist, da die Baseline-Impulsivität keinen derartigen Einfluss

zu haben schien (siehe unten). Die Aggressivitätssteigerung bei hoher Provokation ausschließlich in der männlichen Teilnehmergruppe in Folge der Vergabe des ATD-Tests lässt sich vor dem Hintergrund, dass beide Geschlechter sich in der absoluten Höhe der Punktabzüge nicht signifikant unterschieden, schwerlich erklären. Diesem Vorgang könnte ein Ausschöpfen der maximal möglichen Punktabzüge im oberen Spektrum durch die männlichen Teilnehmer nach ATD-Gabe zu Grunde liegen, wodurch die männlichen Teilnehmer im Vergleich zu den weiblichen Teilnehmerinnen eine größere Punktabzugsdifferenz zwischen ATD- und BAL-Bedingung erreichten, ohne jedoch absolut eine wesentlich größere Punktzahl abziehen zu müssen. Ob diese Verhaltensunterschiede zwischen Mädchen und Jungen mit einer ADHS durch Unterschiede im Bereich der serotonergen Neurotransmission, Sozialisation oder eine Vielzahl weiterer Faktoren bestimmt werden, muss in weiteren Studien geklärt werden.

Die Aggressionszunahme im Sinne höherer Punktabzüge nach niedriger Provokation bei allen Teilnehmern in Folge des ATD-Tests entspricht den Erwartungen in Bezug auf den Einfluss des serotonergen Systems auf reaktive Aggression, da in mehreren Vorstudien ebenfalls sowohl eine vorübergehend als auch eine dauerhaft verminderte zentralnervöse 5-HT-Aktivität mit erhöhter Aggression assoziiert wurden (siehe Abschnitte 1.2.2-1.2.4). Entsprechend zeigt die aktuelle Studienlage auch eine Reduktion aggressiven Verhaltens durch eine Erhöhung der zentralnervösen serotonergen Aktivität z.B. durch den Einsatz von SSRI. So konnte ein positiver Effekt einer Fluoxetin-Monotherapie auf Aggression, Unaufmerksamkeit und depressive Symptome bei Kindern mit einer ADHS festgestellt werden [Quintana et al., 2007]. Eine weitere Bestätigung der positiven Wirkung erhöhter zentralnervöser 5-HT-Aktivität in größeren Studiengruppen und bei gesunden Kontrollen steht jedoch noch aus. Dennoch handelt es sich bei der Applikation von SSRI oder anderen Substanzen, welche die zentralnervöse Verfügbarkeit von 5-HT erhöhen können wie z.B. TRP, um einen vielversprechenden Ansatz, der sich ggf. nicht auf Patienten mit einer ADHS beschränkt, sondern sich auf Patienten mit Komorbiditäten aus dem aggressiven Verhaltensspektrum ausweiten lassen könnte.

Die statistische Analyse mit Odds Ratios und Relativen Risiken stellt im vorliegenden Zusammenhang einen neuen Ansatz dar, der dazu geeignet ist, auch eher kleine Unterschiede zwischen den Bedingungen ATD und BAL bezüglich der Punktabzüge festzustellen. Zusätzlich wurden nicht nur die Mittelwerte der Punktabzüge nach NP bzw. HP verglichen, sondern die Punktabzug-Differenzen zwischen beiden Bedingungen (ΔPA_{HP} und ΔPA_{NP}) Korrelationsanalysen unterzogen (siehe Tabelle 4.3 sowie Abbildungen 4.1 und 4.2). Dies erscheint besonders sinnvoll, da die Linearität der Punktabzugshöhe nach NP und HP nicht klar ist. So ist nicht bekannt, ob der Abzug von 80 Punkten durch ein doppelt so hohes Aggressionsniveau bedingt ist wie der Abzug von nur 40 Punkten. Darüberhinaus ist aufgrund eines möglichen

Ceiling-Effekts der Handlungsspielraum der Teilnehmer in Folge HP begrenzt, da sich die Teilnehmer nach einem hohen Punktabzug des Gegners genötigt fühlen könnten, ihm mindestens ebenso viele Punkte abzuziehen. Dies könnte in einem generell eingegrenzten Punktabzugsspektrum nach HP im oberen möglichen Bereich resultieren, das durch die alleinige Betrachtung von Mittelwerten an statistischem Einfluss verlieren könnte. Hieraus könnte auch der Nachweis des positiven ATD-Effekts nach HP innerhalb der männlichen Untergruppe resultieren. Dieser war aus den entsprechenden Vorstudien nicht bekannt und könnte in der vorliegenden Studie aufgrund dieser im Rahmen des PSAG neuen statistischen Analyse erstmals erfassbar geworden sein.

Innerhalb der vorliegenden Studie wurde mit weiblichen Patienten mit einer ADHS eine Gruppe untersucht, die bisher wenig in Studien bezüglich einer ADHS und aggressivem Verhalten integriert wurde (siehe Abschnitte 1.1.4 und 1.2.3). Entgegen der Erwartungen gab es keine Unterschiede in Bezug auf die Ausprägung der Charaktereigenschaften Impulsivität, Risikoverhalten und Empathie zwischen den Geschlechtern, wohingegen in bisherigen Studien Jungen mit einer ADHS größtenteils impulsiver waren als ihre weiblichen Pendants [Waschbusch et al., 2002]. Jedoch konnte bei dem hier untersuchten Studienkollektiv auch keine negative Korrelation zwischen Impulsivität und dem ATD-Effekt auf den Punktabzug nach NP (ΔP_{NP}) festgestellt werden, wie sie sich in einer Vorstudie [Zepf, 2008] und einer Studie zum Vergleich von Männern mit einer ADHS und gesunden Kontrollpersonen gezeigt hatte [Zimmermann et al., 2012]. In jenen Studien hatten niedrig-impulsive Teilnehmer mit einer signifikante Aggressivitätssteigerung nach NP in Folge des ATD-Tests im Vergleich zur BAL-Verabreichung reagiert. Nichtsdestotrotz zeigte sich eben diese Aggressivitätssteigerung durch erhöhte Odds Ratios und Relative Risiken in der weiblichen Untergruppe der vorliegenden Studie, nicht jedoch für die männlichen Teilnehmer. Dies könnte vermuten lassen, dass die untersuchten Mädchen zwar weniger impulsiv waren als die Jungen, dies nur nicht entsprechend erfasst wurde. Da die Erfassung der Impulsivität innerhalb des IVE jedoch ein validiertes und reliables Procedere darstellt, ist eine unterschiedliche Bewertung der Impulsivität im IVE bei Mädchen und Jungen unwahrscheinlich. Somit scheint die Aggressionssteigerung in dieser Studie in Folge des ATD-Tests nicht maßgeblich durch den Faktor Baseline-Impulsivität beeinflusst zu sein. Verschiedene Studien zeigten deutliche Geschlechtsunterschiede im zentralnervösen 5-HT-System und Mädchen durchliefen den Anpassungsprozess des kindlich hohen 5-HT-Aktivitätsniveaus auf niedrigere adulte Werte schneller als Jungen (siehe Abschnitt 1.2.3). Dies könnte mit einer höheren Vulnerabilität des serotonergen Systems bei Mädchen assoziiert sein, die sich in Folge der reduzierten zentralnervösen 5-HT-Synthese in verstärkt aggressivem Verhalten manifestieren könnte. Um diesen Zusammenhang weiter zu klären, sind jedoch auch weitere Studien mit gesunden Kontrollpersonen sowie unter Einbe-

ziehung verschiedener Altersgruppen notwendig. Erwartungsgemäß verhielten sich beide Geschlechter in Bezug auf die Höhe des Punktabzugs unabhängig von der Challenge-Bedingung (ATD vs. BAL) ähnlich aggressiv. Dies bestätigt die aktuelle Studienlage, derzufolge sich Mädchen und Jungen mit einer ADHS ähnlich bzw. gleich aggressiv verhalten, sofern es sich um ein bereits in der Klinik bekanntes und vorbehandeltes Patientenkollektiv handelte [Gaub und Carlson, 1997].

Ein Vorteil der vorliegenden Erhebung ist, dass ein Teil der präsentierten Ergebnisse der statistischen Analyse der Punktabzüge einer α -Adjustierung unterzogen wurde, um dem Problem des multiplen Testens zu begegnen sowie auf Grund eines teilweise konfirmatorischen Ansatzes, sodass die Ergebnisse dieser Analysen als recht robust anzusehen sind.

Zusätzlich zu den in der Vorstudie [Zepf, 2008] erhobenen Werten wurde in der vorliegende Studie auch die Entscheidungszeit (DT) ausgewertet, wobei zur Erstanalyse mit der RMANOVA auf ein robustes Testverfahren zurückgegriffen wurde. Die DT war bei beiden Geschlechtern in Folge einer HP im Vergleich zu NP verlängert, wobei sich die Zeiten nicht zwischen den beiden Challenge-Bedingungen unterschieden. Somit könnte die DT ein zusätzliches Maß zur Erfassung der reaktiv-aggressiven Verhaltensweisen darstellen. Zudem wurde bei männlichen Teilnehmern der ATD-Effekt auf die DT nach NP von der Baseline-Impulsivität beeinflusst, wohingegen bei weiblichen Teilnehmerinnen Baseline-Empathie eine vergleichbare Rolle zu spielen schien. Dies könnte zum Einen den starken Einfluss von permanenten Charaktereigenschaften auf aggressives Verhalten deutlich machen, repräsentiert aber auch evtl. die hiermit verbundenen Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Die Ergebnisse könnten somit auch die aktuelle Literatur widerspiegeln, nach der männliche Studienteilnehmer mehr direkte, offene und impulsive Aggressionsmuster zeigten als weibliche Studienteilnehmerinnen (siehe Abschnitte 1.1.4 und 1.3).

ATD-Test Moja-De Zur Kontrolle des ATD-Effekts auf die zentralnervöse 5-HT-Synthese wurden in der vorliegenden Studie keine Blutproben oder Liquorpunktionen durchgeführt. Diese Entscheidung wurde vor dem Hintergrund getroffen, dass derartige Maßnahmen gerade von Kindern und Jugendlichen als sehr unangenehm empfunden werden und somit die Stimmung und das gezeigte Verhalten beeinflusst werden könnten. Darüberhinaus erscheint eine derartige Überprüfung in Hinblick auf die aktuelle Studienlage bezüglich des Einflusses des ATD-Tests auf die zentralnervöse 5-HT-Synthese nicht zwingend notwendig, da die Reduktion der zentralnervösen 5-HT-Synthese in Folge des ATD-Tests nach Moja-De eindeutig bestätigt wurde (siehe Abschnitt 3.4.1). Nichtsdestotrotz wurde in einer Übersichtsarbeit kürzlich an der Validität des Verfahrens gezweifelt [van Donkelaar et al., 2011], da weitere nicht-serotonerge Mechanismen wie z.B. eine Veränderung des zerebralen Blutflusses oder eine Aktivitätsreduktion der Stickstoffmonoxid-Synthase (NO-Synthase) in Folge des ATD-Tests bei Ratten gefunden wurden. Es fehlen jedoch

weitere Analysen dieser Effekte beim Menschen. Da in dieser Übersichtsarbeit von van Donkelaar und Mitarbeitern [van Donkelaar et al., 2011] darüberhinaus nicht die signifikante Reduktion der zentralnervösen 5-HT-Synthese in Folge des ATD-Tests angezweifelt wurde, sollten zwar die genannten nicht-serotonergen Mechanismen näher untersucht werden, bei der aktuellen Studienlage bezüglich der direkten serotonergen Auswirkungen des ATD-Tests ist dieser jedoch weiterhin als validiertes und reliables Verfahren zur Beeinflussung der zentralnervösen 5-HT-Synthese zu betrachten [Biskup et al., 2012, Dingerkus et al., 2012]. Der Abstand vom Zeitpunkt der Einnahme der ATD-Mischung bis zur Durchführung des PSAG wurde mit 2,5 Stunden möglichst kurz gehalten, da gerade Kinder und Jugendliche mit einer ADHS häufig Probleme haben zu warten, sodass eine längere Wartezeit potentiell die Stimmung der Teilnehmer verändert hätte. Der ATD-Effekt auf die zentralnervöse 5-HT-Synthese bzw. den TRP-Influx in das ZNS konnte jedoch in anderen Studien sowohl im tierexperimentellen Setting als auch im Rahmen von Humanstudien ebenfalls für dieses kurze Intervall belegt werden, sodass von einer ausreichenden Verminderung des TRP-Influx ins ZNS ausgegangen werden kann (siehe Abschnitt 3.4.1).

Reaktives aggressives Verhalten im PSAG Die Aussagekraft der erhobenen Daten ergibt sich größtenteils aus den Charakteristika des verwendeten Paradigmas PSAG, sodass hierauf speziell eingegangen werden soll. Generell kann von einer einzelnen aggressiven Aktion oder Reaktion nicht auf eine grundsätzlich erhöhte Aggressivität eines Individuums geschlossen werden. Verkompliziert wird die Erfassung aggressiven Verhaltens durch eine interindividuell stark divergierende Art der aggressiven Auslebung, wobei auch die ggf. provozierenden Reize individuell unterschiedlich bewertet werden. Deshalb können mit einem singulären Verfahren zur Erfassung von Aggressivität bzw. aggressivem Verhalten jeweils nur Teilaspekte valide und reliabel erfasst werden. Bei dem genutzten PSAG spielen entsprechend folgende Komponenten aggressiven Verhaltens eine Rolle:

1. Reaktive Aggression, da es sich um die Erhebung eines Verhaltens als Folge auf eine festgelegte Provokation handelt.
2. Offene Aggression, da der aggressive Akt mit seiner Ausprägung dem Gegenüber mitgeteilt wird.
3. Nicht-gewinnbringende Aggression für den Aggressor, da er durch sein Verhalten keinen Profit erhält.

Durch den Wettkampfcharakter der computerisierten Aufgabe wurde erreicht, dass die Teilnehmer einen gewissen Ehrgeiz entwickelten und ggf. einen Punktabzug als persönliche Kampfansage des Gegners empfanden. Dies wurde dadurch verstärkt,

dass die gewonnenen Punkte anschließend angeblich in den Wert von Kinogutscheinen umgewandelt wurden. Ein großer Vorteil dieses Testverfahrens liegt darin, dass die Kinder und Jugendlichen in einer Situation waren, die vielen mehr oder weniger bekannt war, da viele schon vorher Erfahrungen mit Computerspielen hatten. Auch ist der Punktabzug als aggressive Reaktion den Teilnehmern vertraut und wahrscheinlich gesellschaftlich akzeptiert, anders als z.B. offene physische Gewalt. Demgegenüber ist zu erwähnen, dass wenig darüber bekannt ist, ob verschiedene Altersgruppen bei Kindern und Jugendlichen unterschiedlich auf das PSAG reagieren. Deshalb ist fraglich, inwieweit die Daten von 9-jährigen Teilnehmern mit denen von 15-jährigen verglichen werden können. Dieser Problematik wurde jedoch in der vorliegenden Studie dadurch begegnet, dass zwar ein in Bezug auf das Alter heterogenes Teilnehmerkollektiv untersucht wurde, sich aber die vordringlich verglichenen männlichen und weiblichen Untergruppen nicht bezüglich der Altersstruktur unterschieden. Ferner basierte ein Großteil der statistischen Analyse auf der Betrachtung der innersubjektiven Differenzwerte ΔPA und ΔDT zwischen den beiden Challenge-Bedingungen, sodass etwaige altersspezifische Unterschiede bezüglich der absoluten Punktabzugshöhe und absoluten Entscheidungszeiten nur einen Teil der statistischen Analysen beeinflusst hätten.

Limitationen Die größte Einschränkung der Aussagekraft der vorliegenden Studie besteht in der geringen Gruppengröße, sodass die Wiederholung der Untersuchungen mit einer größeren Teilnehmergruppe angestrebt werden sollte. Mit einem anderen Studiendesign (wie z.B. einem between-subject-Design) hätten ggf. mehr Teilnehmer integriert werden können, jedoch konnten durch das genutzte within-subject crossover-Design Validität und Reliabilität gesteigert werden. Darüberhinaus wäre in zukünftigen Studien ein Vergleich betroffener Patienten mit einer gesunden Kontrollgruppe wünschenswert. Gesunde Teilnehmer wurden in der vorliegenden Studie aufgrund der fehlenden Erfahrungen mit entsprechenden Untersuchungen bei gesunden Kindern und Jugendlichen nicht eingeschlossen, was jedoch Gegenstand anderer Projekte sein soll.

In anderen Studien hatte sich gerade im Rahmen des Geschlechtervergleichs eine Beeinflussung der Studienergebnisse dadurch gezeigt, ob die Teilnehmer bereits vorher therapeutisch bekannt waren und aus welchem Betreuungsumfeld sie stammten (siehe Abschnitt 1.1.4). In der vorliegenden Studie wurden die Teilnehmer beider Geschlechter primär aus dem Umfeld des Uniklinikums Aachen rekrutiert, das eventuell aufgrund der Stellung als hochspezialisiertes Haus der Maximalversorgung zumeist eher stärker betroffene Patienten betreut. Zur Rekrutierung einer heterogeneren Teilnehmergruppe bezüglich der Symptomausprägung wurde der Teilnahmeaufruf deswegen auch über einen erweiterten Kreis von niedergelassenen Kinder- und Jugendpsychiatern und das sozialpädiatrische Zentrum verbreitet. Durch die gemischte Altersstruktur befanden sich einige der Teilnehmerinnen noch vor der Menarche, an-

dere kurz danach und einige gaben einen regelmäßigen Ovulationszyklus an. Hierzu wurden keine näheren Erhebungen durchgeführt und die Teilnehmerinnen wurden zyklusunabhängig untersucht. Im Hinblick auf die bekannten Zusammenhänge zwischen weiblichen Geschlechtshormonen und dem zentralnervösen serotonergen System (siehe Abschnitt 1.2.3) ist somit der Einfluss der hormonellen Schwankungen auf die Studienergebnisse nicht eindeutig abzuschätzen und bedarf einer näheren Untersuchung in zukünftigen Studien mit Einschluss weiblicher Teilnehmerinnen. Zudem gab es einige gerade im Hinblick auf die Aggressionsentstehung relevante Faktoren, die nicht direkt beeinflusst werden konnten. Hierzu zählte in erster Linie die Stimmungslage der Teilnehmer. Diese wird natürlich durch eine Vielzahl verschiedener Faktoren beeinflusst, wie der Motivation der Kinder und Jugendlichen zur Studienteilnahme oder dem Empfinden der Aminosäuremischungen als angenehm oder unangenehm. Durch die Verwendung eines weit verbreiteten und ausreichend validierten Testverfahrens zur Erfassung der Stimmungslage konnte deren Einfluss erfasst werden und wird Gegenstand weiterer Analysen sein.

Klinische Implikationen der Studie Aus den erhobenen Daten können keine direkten klinischen Schlussfolgerungen gezogen werden, da hierfür die Ergebnisse mit einer größeren Teilnehmerzahl und unter Berücksichtigung der genannten Einschränkungen repliziert werden müssten. Dennoch unterstützen die Studiendaten die Annahme bezüglich des Einflusses einer reduzierten zentralnervösen 5-HT-Synthese auf reaktive Aggression bei Kindern und Jugendlichen mit einer ADHS und liefern Hinweise zum besseren Verständnis der Ätiologie der ADHS und assoziierter Aggressivität. Hieraus könnten sich bei Replikation der Daten ggf. neue Therapieoptionen ergeben, die sich ggf. auch auf andere aggressive Verhaltensstörungen ausdehnen lassen könnten. Die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen veränderten zentralnervösen serotonergen Funktionen und Aggressivität auch für die weiblichen Teilnehmerinnen ist von Bedeutung, da Mädchen mit einer ADHS bislang wenig in entsprechende Studien einbezogen wurden. Darüberhinaus weist die vorliegende Studie auf den möglichen Einfluss dauerhafter Charaktereigenschaften auf aggressives Verhalten bei Mädchen und Jungen mit einer ADHS hin. Hierbei bieten gerade die Geschlechterunterschiede bezüglich des Einflusses von Trait-Empathie und Trait-Impulsivität weitere Forschungsansätze zum Verständnis der zu Grunde liegenden Mechanismen und möglicher therapeutischer Konsequenzen. Entsprechend könnten ggf. auf Grund der vorliegenden Arbeit als Pilotstudie die benötigten Fallzahlen für zukünftige Studien bezüglich störungsspezifischer Zusammenhänge von reaktivem aggressivem Verhalten bei Kindern und Jugendlichen beider Geschlechter abgeschätzt werden.

6 Literaturverzeichnis

- Abikoff, H., Jensen, P., Arnold, L., Hoza, B., Hechtman, L., Pollack, S., Martin, D., Alvir, J., March, J., Hinshaw, S., Vitiello, B., Newcorn, J., Greiner, A., Cantwell, D., Conners, C., Elliott, G., Greenhill, L., Kraemer, H., Pelham, W. J., Severe, J., Swanson, J., Wells, K., und Wigal, T. (2002). Observed classroom behavior of children with ADHD: Relationship to gender and comorbidity. *J Abnorm Child Psychol*, 30:349–59.
- Anderson, C. und Bushman, B. (1997). External validity of „trivial“ experiments: The case of laboratory aggression. *Rev Gen Psychol*, 1:19–41.
- Armenteros, J. und Lewis, J. (2002). Citalopram treatment for impulsive aggression in children and adolescents: An open pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 41:522–9.
- Bell, C., Abrams, J., und Nutt, D. (2001). Tryptophan depletion and its implications for psychiatry. *Br J Psychiatry*, 178:399–405.
- Biederman, J. (2005). Attention-deficit/hyperactivity disorder: A selective overview. *Biol Psychiatry*, 57:1215–20.
- Biederman, J., Mick, E., Faraone, S., Braaten, E., Doyle, A., Spencer, T., Wilens, T., Frazier, E., und Johnson, M. (2002). Influence of gender on attention deficit hyperactivity disorder in children referred to a psychiatric clinic. *Am J Psychiatry*, 159:36–42.
- Biederman, J., Newcorn, J., und Sprich, S. (1991). Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. *Am J Psychiatry*, 148:564–77.
- Biskup, C., Sánchez, C., Arrant, A., Van Swearingen, A., Kuhn, C., und Zepf, F. (2012). Effects of acute tryptophan depletion on brain serotonin function and concentrations of dopamine and norepinephrine in C57BL/6J and BALB/cJ mice. *PLoS One*, 7:e35916.
- Biver, F., Lotstra, F., Monclus, M., Wikler, D., Damhaut, P., Mendlewicz, J., und Goldman, S. (1996). Sex difference in 5HT₂ receptor in the living human brain. *Neurosci Lett*, 204:25–8.

- Björkqvist, K. (1994). Sex differences in physical, verbal and indirect aggression: A review of recent research. *Sex Roles*, 30:177–188.
- Björkqvist, K., Österman, K., und Lagerspetz, K. (1994). Sex differences in covert aggression among adults. *Aggress Behav*, 20:27–33.
- Bond, A. (2001). Neurotransmitters, temperament and social functioning. *Eur Neuropsychopharmacol*, 11:261–74.
- Burton, L., Hafetz, J., und Henninger, D. (2007). Gender differences in relational and physical aggression. *Soc Behav Personal*, 35:41–50.
- Bushman, B. und Anderson, C. (2001). Is it time to pull the plug on the hostile versus instrumental aggression dichotomy? *Psychol Rev*, 108:273–9.
- Cherek, D. (1981). Effects of smoking different doses of nicotine on human aggressive behavior. *Psychopharmacology (Berl)*, 75:339–45.
- Chugani, D., Muzik, O., Behen, M., Rothenmel, R., Janisse, J., Lee, J., und Chugani, H. (1999). Developmental changes in brain serotonin synthesis capacity in autistic and nonautistic children. *Ann Neurol*, 45:287–95.
- Coccaro, E., Kavoussi, R., Cooper, T., und Hauger, R. (1997). Central serotonin activity and aggression: Inverse relationship with prolactin response to d-fenfluramine, but not CSF 5-HIAA concentration, in human subjects. *Am J Psychiatry*, 154:1430–5.
- Coccaro, E., Kavoussi, R., Hauger, R., Cooper, T., und Ferris, C. (1998). Cerebrospinal fluid vasopressin levels: Correlates with aggression and serotonin function in personality-disordered subjects. *Arch Gen Psychiatry*, 55:708–14.
- Connolly, H., Crary, J., McGoon, M., Hensrud, D., Edwards, B., Edwards, W., und Schaff, H. (1997). Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med*, 337:581–8.
- Cosgrove, K., Mazure, C., und Staley, J. (2007). Evolving knowledge of sex differences in brain structure, function, and chemistry. *Biol Psychiatry*, 62:847–55.
- Crockett, M., Clark, L., und Robbins, T. (2009). Reconciling the role of serotonin in behavioral inhibition and aversion: Acute tryptophan depletion abolishes punishment-induced inhibition in humans. *J Neurosci*, 29:11993–9.
- Dalbert, C. (1992). Subjektives Wohlbefinden junger Erwachsener: Theoretische und empirische Analysen der Struktur und Stabilität. *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie*, 13:207–220.

- Davidson, R., Putnam, K., und Larson, C. (2000). Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation- A possible prelude to violence. *Science*, 289:591–4.
- Dingerkus, V., Gaber, T., Helmbold, K., Bubenzer, S., Eisert, A., Sánchez, C., und Zepf, F. (2012). Acute tryptophan depletion in accordance with body weight: Influx of amino acids across the blood-brain barrier. *J Neural Transm*, 119:1037–45.
- Gaub, M. und Carlson, C. (1997). Gender differences in ADHD: A meta-analysis and critical review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36:1036–45.
- Gershon, J. (2002). A meta-analytic review of gender differences in ADHD. *J Atten Disord*, 5:143–54.
- Giancola, P. und Chermack, S. (1998). Construct validity of laboratory aggression paradigms: A response to Tedeschi and Quigley. *Aggress Violent Beh*, 3:237–253.
- Greene, R., Biederman, J., Faraone, S., Monuteaux, M., Mick, E., DuPre, E., Fine, C., und Goring, J. (2001). Social impairment in girls with ADHD: Patterns, gender comparisons, and correlates. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 40:704–10.
- Halperin, J., Newcorn, J., Kopstein, I., McKay, K., Schwartz, S., Siever, L., und Sharma, V. (1997). Serotonin, aggression, and parental psychopathology in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36:1391–8.
- Holm, S. (1979). A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scand J Statist*, 6:65–70.
- Jovanovic, H., Lundberg, J., Karlsson, P., Cerin, A., Saijo, T., Varrone, A., Hall-din, C., und Nordström, A. (2008). Sex differences in the serotonin 1a receptor and serotonin transporter binding in the human brain measured by PET. *Neuroimage*, 39:1408–19.
- Kieling, C., Goncalves, R., Tannock, R., und Castellanos, F. (2008). Neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 17:285–307.
- Kitchens, S., Rosèn, L., und Braaten, E. (1999). Differences in anger, aggression, depression, and anxiety between ADHD and non-ADHD children. *J. Of Atten. Disorders*, 3:77–83.

- Kriegebaum, C., Gutknecht, L., Schmitt, A., Lesch, K., und Reif, A. (2010). Serotonin Kompakt – Teil 2* Verhaltensgenetik und Psychopathologie. *Fortschr Neurol Psychiat*, 78:332 – 342.
- Lesch, K. und Merschdorf, U. (2000). Impulsivity, aggression, and serotonin: A molecular psychobiological perspective. *Behav Sci Law*, 18:581–604.
- Manuck, S., Flory, J., McCaffery, J., Matthews, K., Mann, J., und Muldoon, M. (1998). Aggression, impulsivity, and central nervous system serotonergic responsivity in a nonpatient sample. *Neuropsychopharmacol*, 19:287–99.
- Marsh, D., Dougherty, D., Moeller, F., Swann, A., und Spiga, R. (2002). Laboratory-measured aggressive behavior of women: Acute tryptophan depletion and augmentation. *Neuropsychopharmacol*, 26:660–71.
- McNair, D., Lorr, M., und Droppleman, L. (1971). *EITS manual for the Profile of Mood States*. San Diego, CA: Educational and Industrial Testing Service.
- Melnick, S. und Hinshaw, S. (2000). Emotion regulation and parenting in AD/HD and comparison boys: Linkages with social behaviors and peer preference. *J Abnorm Child Psychol*, 28:73–86.
- Meltzer, H. und Maes, M. (1995). Pindolol pretreatment blocks stimulation by meta-chlorophenylpiperazine of prolactin but not cortisol secretion in normal men. *Psychiatry Res*, 58:89–98.
- Menkes, D., Coates, D., und Fawcett, J. (1994). Acute tryptophan depletion aggravates premenstrual syndrome. *J Affect Disord*, 32:37–44.
- Meyer-Lindenberg, A., Buckholtz, J., Kolachana, B., Hariri, A., Pezawas, L., Blasi, G., Wabnitz, A., Honea, R., Verchinski, B., Callicott, J., Egan, M., Mattay, V., und Weinberger, D. (2006). Neural mechanisms of genetic risk for impulsivity and violence in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103:6269–74.
- Moja, E., Stoff, D., Gessa, G., Castoldi, D., Assereto, R., und Tofanetti, O. (1988). Decrease in plasma tryptophan after tryptophan-free amino acid mixtures in man. *Life Sci*, 42:1551–6.
- Moore, P., Landolt, H., Seifritz, E., Clark, C., Bhatti, T., Kelsoe, J., Rapaport, M., und Gillin, J. (2000). Clinical and physiological consequences of rapid tryptophan depletion. *Neuropsychopharmacol*, 23:601–22.
- Möller, I. (2006). Mediengewalt und Aggression. Eine längsschnittliche Betrachtung des Zusammenhangs am Beispiel des Konsums gewalthaltiger Bildschirmspiele. Master’s thesis, Humanwissenschaftlichen Fakultät der Universität Potsdam.

- Nelson, R. und Trainor, B. (2007). Neural mechanisms of aggression. *Nat Rev Neurosci*, 8:536–46.
- New, A., Hazlett, E., Newmark, R., Zhang, J., Triebwasser, J., Meyerson, D., Lazarus, S., Trisdorfer, R., Goldstein, K., Goodman, M., Koenigsberg, H., Flory, J., Siever, L., und Buchsbaum, M. (2009). Laboratory induced aggression: A positron emission tomography study of aggressive individuals with borderline personality disorder. *Biol Psychiatry*, 66:1107–14.
- Nishizawa, S., Benkelfat, C., Young, S., Leyton, M., Mzengeza, S., de Montigny, C., Blier, P., und Diksic, M. (1997). Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 13:5308–13.
- O’Keane, V., O’Hanlon, M., Webb, M., und Dinan, T. (1991). D-fenfluramine/prolactin response throughout the menstrual cycle: Evidence for an oestrogen-induced alteration. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 34:289–92.
- Parsey, R., Oquendo, M., Simpson, N., Ogden, R., Van Heertum, R., Arango, V., und Mann, J. (2002). Effects of sex, age, and aggressive traits in man on brain serotonin 5-HT1A receptor binding potential measured by PET using [C-11]WAY-100635. *Brain Res*, 954:173–82.
- Pelham, W., Milich, R., Cummings, E., Murphy, D., Schaughency, E., und Greiner, A. (1991). Effects of background anger, provocation, and methylphenidate on emotional arousal and aggressive responding in attention-deficit hyperactivity disordered boys with and without concurrent aggressiveness. *J Abnorm Child Psychol*, 19:407–26.
- Quintana, H., Butterbaugh, G., Purnell, W., und Layman, A. (2007). Fluoxetine monotherapy in attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid non-bipolar mood disorders in children and adolescents. *Child Psychiatry Hum Dev*, 37:241–53.
- Quist, J. und Kennedy, J. (2001). Genetics of childhood disorders: XXIII. ADHD, Part 7: The serotonin system. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 40:253–6.
- Reist, C., Mazzanti, C., Vu, R., Tran, D., und Goldman, D. (2001). Serotonin transporter promoter polymorphism is associated with attenuated prolactin response to fenfluramine. *Am J Med Genet*, 105:363–8.
- Rubinow, D., Schmidt, P., und Roca, C. (1998). Estrogen-serotonin interactions: Implications for affective regulation. *Biol Psychiatry*, 44:839–50.
- Schlack, R., Hölling, H., Kurth, B.-M., und Huss, M. (2007). Die Prävalenz der Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern und Ju-

gendlichen in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*, 50:827–835.

Schmeck, K., Poustka, F., Döpfner, M., Pluck, J., Berner, W., Lehmkuhl, G., Fegert, J., Lenz, K., Huss, M., und Lehmkuhl, U. (2001). Discriminant validity of the Child Behaviour Checklist CBCL-4/18 in German samples. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 10:240–7.

Soliva, J., Carmona, S., Fauquet, J., Hoekzema, E., Bulbena, A., Hilferty, J., und Vilarroya, O. (2009). Neurobiological substrates of social cognition impairment in attention-deficit hyperactivity disorder: Gathering insights from seven structural and functional magnetic resonance imaging studies. *Ann N Y Acad Sci*, 1167:212–20.

Stadler, C. und Janke, W. (2002). Concurrent validity of the German version of S.B. Eysenck’s impulsiveness questionnaire for children. *Pers Individ Dif*, 35:51–58.

Stadler, C., Zepf, F., Demisch, L., Schmitt, M., Landgraf, M., und Poustka, F. (2007). Influence of rapid tryptophan depletion on laboratory-provoked aggression in children with ADHD. *Neuropsychobiology*, 56:104–10.

Taylor, S. (1967). Aggressive behavior and physiological arousal as a function of provocation and the tendency to inhibit aggression. *J Pers*, 35:297–310.

van Donkelaar, E., Blokland, A., Ferrington, L., Kelly, P., Steinbusch, H., und Prickaerts, J. (2011). Mechanism of acute tryptophan depletion: is it only serotonin? *Mol Psychiatry*, 16:695–713.

Walderhaug, E., Magnusson, A., Neumeister, A., Lappalainen, J., Lunde, H., Refsum, H., und Landrø, N. (2007). Interactive effects of sex and 5-HTTLPR on mood and impulsivity during tryptophan depletion in healthy people. *Biol Psychiatry*, 62:593–9.

Waschbusch, D., Pelham, W. J., Jennings, J., Greiner, A., Tarter, R., und Moss, H. (2002). Reactive aggression in boys with disruptive behavior disorders: Behavior, physiology, and affect. *J Abnorm Child Psychol*, 30:641–56.

Witte, A., Flöel, A., Stein, P., Savli, M., Mien, L., Wadsak, W., Spindelegger, C., Moser, U., Fink, M., Hahn, A., Mitterhauser, M., Kletter, K., Kasper, S., und Lanzenberger, R. (2009). Aggression is related to frontal serotonin-1A receptor distribution as revealed by PET in healthy subjects. *Hum Brain Mapp*, 30:2558–70.

Zepf, F. (2008). *Untersuchung zentralnervöser serotonerger Funktionen mit Hilfe des "Rapid Tryptophan Depletion- Test"(RTD) bei männlichen Kindern und Jugendlichen mit Aufmerksamkeits-Defizit/ Hyperaktivitäts- Syndrom (ADHS)- Einfluss einer akut verminderten Serotoninsynthese auf laborexperimentelle Impulsivität und Aggression.* Marburg: Tectum Publishing.

Zepf, F., Holtmann, M., Stadler, C., Demisch, L., Schmitt, M., Wöckel, L., und Poustka, F. (2008a). Diminished serotonergic functioning in hostile children with ADHD: Tryptophan depletion increases behavioural inhibition. *Pharmacopsychiatry*, 41:60–5.

Zepf, F., Stadler, C., Demisch, L., Schmitt, M., Landgraf, M., und Poustka, F. (2008b). Serotonergic functioning and trait-impulsivity in attention-deficit/hyperactivity-disordered boys (ADHD): Influence of rapid tryptophan depletion. *Hum Psychopharmacol*, 23:43–51.

Zimmermann, M., Grabemann, M., Mette, C., Abdel-Hamid, M., Uekermann, J., Kraemer, M., Wiltfang, J., Kis, B., und Zepf, F. (2012). The effects of acute tryptophan depletion on reactive aggression in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and healthy controls. *PLoS One*, 7(3):10.1371.

Erfolgte Veröffentlichung

Kötting WF, Bubenzer S, Helmbold K, Eisert A, Gaber TJ, Zepf FD (2012). Effects of tryptophan depletion on reactive aggression and aggressive decision-making in young people with ADHD. *Acta Psychiatr Scand*, doi: 10.1111/acps.12001. [Epub ahead of print]

Danksagung

Zunächst möchte ich allen Studienteilnehmern sowie ihren Eltern und Angehörigen danken für die Zeit, die sie in dieses Forschungsvorhaben investiert haben und das Vertrauen, dass sie mir dabei entgegen brachten.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Florian Zepf, Professor als Juniorprofessor für Translationale Hirnforschung in Psychiatrie und Neurologie, für die Überlassung des Themas sowie die konstruktive Zusammenarbeit. Darüberhinaus bedanke ich mich für die engagierte Betreuung im Rahmen meiner Arbeit und bei der Erstellung der aus dieser Studie entstandenen Veröffentlichung sowie die Korrektur der Arbeit.

Für ihre Hilfe bei der Ausarbeitung der Paradigmen sowie deren Auswertung danke ich Frau M. Sc. Sarah Bubenzer, Herrn Dipl.-Psych. Tilman Gaber und Frau Dipl.-Psych. Katrin Helmbold. Ebenso danke ich Herrn Dr. med. Georg von Polier für die Einführung in die Technik der Hautleitfähigkeitsmessung.

Desweiteren bedanke ich mich bei Herrn Dr. rer. nat. Albrecht Eisert, Chefapotheker des Universitätsklinikums Aachen, und seinem Team für die Bereitstellung der Aminosäuremischungen.

Mein ganz besonderer Dank gilt jedoch den Menschen, die mich über die gesamte Zeit meiner Dissertationsarbeit sowie darüberhinaus unterstützt und mir somit erst die Kraft gegeben haben, dieses Vorhaben zu verwirklichen: An erster Stelle stehen meine Eltern, Maria Büter-Kötting und Rolf Kötting. Darüberhinaus danke ich vor allem meinen Freunden im Halifax, die mich auch nach dem entkräftendsten Tag noch zum Lachen brachten. Außerdem nicht zu vergessen sind natürlich meine Begleiterinnen im Studium. Und mein Entführer aus Aachen, Philippe Poth.

Erklärung § 5 Abs. 1 zur Datenaufbewahrung

Hiermit erkläre ich, Wiebke Franca Kötting, dass die dieser Dissertation zu Grunde liegenden Originaldaten

bei meinem Betreuer, Prof. Dr. med. Florian Daniel Zepf, Professor als Juniorprofessor, Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, des Universitätsklinikums Aachen,

hinterlegt sind.

Wiebke Franca Kötting

Eidesstattliche Erklärung gemäß § 5 Abs. (1) und § 10 Abs. (3) 12. der
Promotionsordnung

Hiermit erkläre ich, Frau Wiebke Franca Kötting, an Eides statt, dass ich folgende in der von mir selbstständig erstellten Dissertation „Untersuchung des Einflusses des Acute Tryptophan Depletion-Tests Moja-De auf reaktives aggressives Verhalten bei Mädchen und Jungen mit einer Aufmerksamkeits-Defizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS)“ dargestellten Ergebnisse erhoben habe:

Durchführung sämtlicher dargestellter Experimente sowie deren statistische Auswertung.

Bei der Durchführung der Arbeit hatte ich folgende Hilfestellungen, die in der Danksagung angegeben sind:

Prof. Dr. med. Florian Zepf, Professor als Juniorprofessor: Studiendesign und -überwachung, Betreuung des Themas, Korrektur der Arbeit, Unterstützung bei der Erstellung der Veröffentlichung.

Sarah Bubenzer, Tilman Gaber und Katrin Helmbold: Unterstützung bei der Ausarbeitung der Paradigmen sowie deren Auswertung.

Dr. med. Georg von Polier: Einführung in die Durchführung der Hautleitfähigkeitsmessungen.

Dr. rer. nat. Albrecht Eisert: Bereitstellung der Aminosäuremischungen.

Wiebke Franca Kötting

Als Betreuer der obigen Dissertation bestätige ich die Angaben von Frau Wiebke Franca Kötting

Prof. Dr. med. Florian Daniel Zepf, Professor als Juniorprofessor