Universität Ulm, Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie III Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Dr. phil. Manfred Spitzer

Modulation kognitiver Funktionen durch die Einnahme einer Einmaldosis des Noradrenalin- Wiederaufnahmehemmers Atomoxetin bei gesunden freiwilligen Probanden: eine randomisierte, placebo-kontrollierte Studie mittels funktioneller Magnetresonanztomographie

> Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

> > vorgelegt von Heiko Graf aus Straubing

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

- 1. Berichterstatter: Prof. Dr. phil. Dipl.-Psych. Georg Grön
- 2. Berichterstatter: PD Dr. med. Bernd Schmitz

Tag der Promotion: 22.10.2009

## Inhaltsverzeichnis

## Abkürzungsverzeichnis

## 1 Einleitung

1.1 Fehlerverarbeitung und neuroanatomische Korrelate	1
1.2 Prozesstheorien zur Fehlerverarbeitung	3
1.3 Inhibitionskontrolle und Fehlerverarbeitung	4
1.4 Neurotransmission und Fehlerverarbeitung	6
1.4.1 Noradrenerge Neurotransmission in der Aufgabenüberwachung	6
1.5 Atomoxetin	9
1.5.1 Physiochemische Eigenschaften von Atomoxetin	9
1.5.2 Pharmakokinetik von Atomoxetin	10
1.5.3 Pharmakokinetische Parameter in Abhängigkeit des	
Cytochrom-P450-2D6-Polymorphismus	11
1.5.4 Neuromodulation durch Atomoxetin	12
1.6 Fazit und Hypothesen	14
2 Material und Methoden	
2.1 Probanden	16
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	16
2.3 Voruntersuchungen	17
2.4 Demographische Daten	18
2.5 Studiendesign und Ablauf	19
2.5.1 Vitalparameter-Kontrolle	22
2.5.2 Atomoxetin- Blutserumkonzentrationen	22
2.6 Neuropsychologische Testverfahren	23
2.6.1 Zahlenspanne	23
2.6.2 Arbeitsgedächtnis	24
2.6.3 Alertness	24
2.6.4 Visual pop-out search	25
2.7 Selbstbeurteilungsskalen	26
2.7.1 Befindlichkeits-Skala (Bf-S)	26
2.7.2 Beschwerden-Liste (B-L)	26
2.7.3 Adjective Rating Scale (ARS)	27
2.8 Statistische Analysen der neuropsychologischen Testverfahren und	
Selbstbeurteilungsskalen	27
2.9 fMRT-Prozedur	28
2.9.1 Go-/NoGo- Aufgabe	29
2.9.2 Funktionelle Analyse der fMRT-Daten sowie des fMRT-	
Experimentaldesigns	33
2.9.3 Analyse der MR- Perfusion	36

## 3 Ergebnisse

	3.1 Atomoxetin-Blutserumkonzentrationen im Zeitverlauf	38
	3.2 Ergebnisse der Vitalparameter-Kontrollen	41
	3.2.1 Herzfrequenz	41
	3.2.2 Mittlerer arterieller Blutdruck	42
	3.2.3 Partielle Sauerstoffsättigung	43
	3.3 Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchungen	43
	3.3.1 TAP – Alertness	43
	3.3.2 TAP – Arbeitsgedächtnis	46
	3.3.3 Zahlenspanne	47
	3.3.4 Visual pop-out search	47
	3.4 Ergebnisse der Selbstbeurteilungsskalen	48
	3.4.1 Befindlichkeits-Skala (Bf-S)	49
	3.4.2 Beschwerden-Liste (B-L)	49
	3.4.3 Adjective Rating Scale (ARS)	49
	3.5 Ergebnisse der fMRT-Untersuchung	51
	3.5.1 Ergebnisse der Go-/NoGo-Untersuchung	51
	3.5.2 Ergebnisse der fMRT- Datenanalyse	54
	3.5.3 Medikationseffekte auf steigende Fehlerraten	55
	3.5.4 Medikationseffekte auf Fehlerverarbeitung	58
	3.6 Ergebnisse der MR-Perfusionsdatenanalyse	60
	3.7 Korrelationsanalysen	60
4 Dis	kussion	
	4.1 Cytochrom-P450-2D6-Genotypisierung und Atomoxetin-Blutserumkonzentrationen	62
	4.2 Kardiovaskuläre Parameter	65
	4.3 Selbstbeurteilungsskalen	66
	4.4 Neuropsychologische Testverfahren	67
	4.5 Verhaltensdaten der Go-/NoGo-Untersuchung	69
	4.5.1 Analyse der Go-Antworten	69
	4.5.2 Analyse der NoGo-Antworten	70
	4.6 Diskussion der fMRT- Bilddaten	71
	4.6.1 Medikationseffekte im neuronalen Netzwerk erfolgreicher Inhibition	71
	4.6.2 Medikationseffekte im Fehlerverarbeitungsnetzwerk	73
	4.7 Schlussbetrachtung	75
5 Zus	sammenfassung	77
6 Lite	eraturverzeichnis	79
Danks	agung	87

## Abkürzungsverzeichnis

AC	Commissura anterior
ACC	anteriore cinguläre Cortex
ADHS	Aufmerksamkeits-Defizit- / Hyperaktivitäts- Störung
ADHD	Attention-deficit/ Hyperactivity Disorder
ALM	Allgemeine Lineare Modell
aMFC	anteriorer medio-frontaler Cortex
ANOVA	analysis of variance; Varianzanalyse
AR	Alertnessreaktion
ARAS	aufsteigendes retikuläres aktivierendes System
ARS	Adjective Rating Scale
ATMX	Atomoxetin
AUC	area under curve; Fläche unterhalb der Kurve
BA	Brodmann Area
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Bonn, Deutschland)
Bf-S	Befindlichkeits-Skala
B-L	Beschwerden-Liste
BOLD	blood oxygen level dependency
BW	Bandwidth, Bandbreite
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
ca.	circa
CASL	continuous arterial spin labelling
сс	Korrelationskoeffizient
C <sub>max</sub>	maximale Konzentration
cm	Zentimeter
CYP450	Cytochrom-P450- Enzymfamilie
CYP450-2D6	Cytochrom-P450- 2D6- Isoform
CYP450-3A4	Cytochrom-P450- 3A4- Isoform
CYP450-2C9	Cytochrom-P450- 2C9- Isoform
d	Tag (dies)
dACC	dorsale anteriore cinguläre Cortex
DAT	Dopamin-Transporter
d.h.	das heisst
dIPFC	dorsolaterale präfrontale Cortex
EEG	Elektroenzephalographie, Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiographie, Elektrokardiogramm
EM	Extensive Metabolizer
EPI	echoplanar Imaging; Echoplanarbildgebung
ERN	error-related negativity; fehlerbezogene Negativität

ERP	event-related brain potentials; ereigniskorrelierte Potentiale
ERTS <sup>©</sup>	Experimental Run Time System <sup>®</sup>
etc.	et cetera
F	Freiheitsgrad
FDR	false discovery rate (Fehlerkontrollkriterium in multiplen Testproblemen bei
	explorativen Fragestellungen
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FWHM	full width at half maximum; Halbwertsbreite
g	Gramm
GG. ε	Greenhouse-Geiser korrigiertes Epsilon
h	Stunde
Hf	Herzfrequenz
HRF	hemodynamic response function; hämodynamische Antwortfunktion
HWZ	Halbwertszeit
Hz	Hertz
IFC	inferior frontaler Cortex
IKP	Dr. Margarete Fischer-Bosch Institut für Klinische Pharmakologie (Stuttgart,
	Deutschland)
IM	Intermediate Metabolizer
i.p.	intraperitoneal
ISI	Inter-Stimulus-Intervall
k	Kilo
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
K <sub>i</sub>	Dissoziationskonstante K <sub>i</sub>
KSb-S	Klinische Selbstbeurteilungsskala
LC	Locus coeruleus
LPS	Leistungsprüfsystem
LPS-3	Leistungsprüfsystem, Subtest 3
MAO	Monoaminooxidase
MAP	middle arterial pressure; mittlere arterielle Blutdruck
MD <sub>RZges</sub>	Median aller Reaktionszeiten
MD <sub>RZm</sub>	Median der Reaktionszeiten mit Warnton
MD <sub>RZo</sub>	Median der Reaktionszeiten ohne Warnton
MFC	mediofrontaler Cortex
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MNI	Montreal Neurological Institute
MPH	Methylphenidat

MPRAGE	Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
μ	Mikro
ms	Millisekunde
NA	Noradrenalin
Ne	error negativity; Fehlernegativität
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
nmol/l	Nanomol pro Liter
NRI	norepinephrine- reuptake- inhibitor; Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
PC	Comissura posterior
PFC	präfrontale Cortex
Pe	error positivity; Fehlerpositivität
PM	Poor Metabolizer
pMFC	posterior mediofrontaler Cortex
prä-SMA	präsupplementärmotorische Areale
PSYCHIS	Psychiatrisches Informations-System
Px	Pixel
rACC	rostrale anteriore cinguläre Cortex
rCBF	regionaler cerebraler Blutfluss
R <sup>2</sup>	Determinationskoeffizient
RR	Blutdruck nach Riva- Rocci (mmHg)
S	Sekunde
SD	Standardabweichung
SNRI	selective- norepinephrine- reuptake- inhibitor; selektiver Noradrenalin-
	Wiederaufnahmehemmer
SOA	stimulus onset asynchrony
SPM	Statistical Parametric Mapping
SpO <sub>2</sub>	partielle Sauerstoffsättigung
т	Tesla
t	Zeit
ТАР	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
TE	Echo-Time; Echozeit
TR	Repetition Time; Repetitionszeit
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
UGT	Uridin-Diphosphat-Glucuronosyl-Transferase
UM	Ultrarapid Metabolizer
VS.	versus
z.B.	zum Beispiel

Komplexe Handlungen in einer komplexen Umwelt erfordern höhere kognitive Leistungen, die es uns ermöglichen Verhalten auf Grundlage von Informationen aus der momentanen Umgebung zu kontrollieren und an sich verändernde Anforderungen der Umwelt anzupassen. Elektrophysiologische Untersuchungen mit der Ableitung ereigniskorrelierter Potentiale (ERP, event-related brain Magnetresonanztomographie potentials), die funktionelle (fMRT) sowie neuropsychologische Testungen verschafften einen Einblick, inwiefern kognitive Kontrolle in Strukturen und Netzwerke des menschlichen Gehirns umgesetzt wird. Eine zentrale Komponente des im Allgemeinen als Performance- oder Leistungs-Überwachung benannten Systems ist dabei die Identifizierung und Korrektur von Unterschieden zwischen einer geplanten und ausgeführten Handlung, d.h. die Detektion und Korrektur von Fehlern.

### 1.1 Fehlerverarbeitung und neuroanatomische Korrelate

Erste Belege für ein neuronales System der Fehlerverarbeitung gab es bereits in den frühen 90er Jahren des letzten Jahrhunderts. Zwei unabhängig voneinander arbeitende Gruppen beobachteten nahezu zeitgleich ein negatives elektrisches Potential in elektrophysiologischen Untersuchungen mittels EEG (Elektroenzephalographie), das annähernd 50 bis 100 ms nach einer fehlerhaften Aufgabenreaktion in medio-frontal gelegenen Hirnstrukturen auftrat. Dieses Potential wurde als *error-related negativity* (ERN, fehlerbezogene Negativität) oder *error negativity* (Ne, Fehlernegativität) bezeichnet (Falkenstein et al. 1991; Gehring et al. 1993).

Der anteriore Gyrus cinguli (ACC; anteriore cinguläre Cortex) steht als heterogene Struktur des medio-frontalen Cortex (MFC) in diesem Kontext besonders im Vordergrund. Aufgrund der Zytoarchitektur, der Funktion sowie der Konnektivität mit anderen Gehirnarealen kann der ACC in eine dorsale (dACC) und rostrale (rACC) Region unterteilt werden (Bush et al. 2000). Der dorsale ACC gilt dabei wahrscheinlich als primärer Generator und Ursprung der ERN/ Ne (van Veen und Carter 2002; Polli et al. 2005). Studien mittels funktioneller Bildgebung bestätigten mit konsistenten Ergebnissen die entscheidende Rolle des MFC einschließlich des

ACC (Brodmann Areale (BA) 24 und 32) in der Fehlerverarbeitung, indem sie erhöhte neuronale Aktivierungen nach fehlerhaften Entscheidungen nachweisen konnten (Botvinick et al. 2001; Ullsperger und von Cramon 2001; van Veen und Carter 2002; Rubia et al. 2003).

Fehlerbedingte Veränderungen der neuronalen Aktivität im rACC als Teil des anterioren medio-frontalen Cortex (aMFC) werden durch bildgebende Studien weniger konsistent bestätigt als für den dACC (Menon et al. 2001; Garavan et al. 2003). Die *error positivity* (Pe, Fehlerpositivität), ein ereigniskorreliertes Potential im EEG, das 300-500 ms nach einer Fehlreaktion auftritt, konnte im rACC lokalisiert werden (Luu et al. 2003). Da die Amplitude dieses Potentials mit dem Fehlerbewusstsein (Nieuwenhuis et al. 2001) sowie mit dem negativen Affekt (Hajcak et al. 2004) korreliert, wird die emotionale Bewertung von Fehlern mit den rostralen Anteilen des anterioren cingulären Cortex assoziiert (Polli et al. 2005). Aufgrund der engen neuronalen Verbindungen des rACC mit dem insulären Cortex sowie den Mandelkernen – beides weitere zentrale Areale der Emotionsverarbeitung - sind diese beiden Strukturen ebenfalls in die affektive Beurteilung involviert und zeigen erhöhte neuronale Aktivierungen nach Fehler (Menon et al. 2001; Brázdil et al. 2002; Garavan et al. 2002).

sich zunehmenden verdichtenden Befundlage Trotz der für eine prozessspezifische Rolle des dACC im Rahmen der Fehlerverarbeitung, existieren weiterhin kontroverse Ansichten über fehlerbedingte neuronale Aktivitäten im Bereich des anterioren Gyrus cinguli (ACC) und den präsupplementärmotorischen Arealen (prä-SMA). Eine Reihe von Studien deuten an, dass rostrale Anteile des ACC (rACC) in die Fehlerdetektion involviert sind, während der dorsale anteriore cinguläre Cortex (dACC) und prä-SMA vorwiegend Aufgabenkonflikte überwachen (Ullsperger und von Cramon 2001; Garavan et al. 2003).

Neben dem dACC als Teil des posterioren medio-frontalen Cortex (pMFC) können eine Reihe weiterer neuroanatomischer Strukturen wie der präsupplementärmotorische Cortex (prä-SMA, BA 8 und 6; Ridderinkhof et al. 2004), der laterale präfrontale Cortex, der inferiore Parietallappen und der inferiore Gyrus frontalis (pars opercularis und pars triangularis) mit der Fehlerverarbeitung in Zusammenhang gebracht werden (Carter et al. 1998; Kiehl et al. 2000; Braver et

al. 2001; Menon et al. 2001; Ullsperger und von Cramon 2001, 2003; Garavan et al. 2002; Rubia et al. 2003). Obwohl die aufgeführten Studien ihre Untersuchungen mit einer Reihe verschiedener Test-Paradigmen, wie Go/NoGo-, Stop-, Oddballl-, Continous Performance- Tasks/ -Aufgaben durchführten, konnten neuronale Aktivierungen in diesen Regionen weitgehend konsistent nachgewiesen werden. Diese Befunde sprechen daher für ein allgemeines aufgabenunabhängiges Netzwerk zur Fehlerdetektion (Hester et al. 2004).

1.2 Prozesstheorien zur Fehlerverarbeitung

Zur funktionalen Interpretation der neuronalen Signalveränderungen, die durch Handlungsfehler erzeugt werden bzw. mit diesen korreliert sind, wurden in der jüngeren Vergangenheit unterschiedliche Prozesstheorien formuliert.

In der sogenannten error detection- oder mismatch detection- Theorie sehen Coles et al. (2001) die Rolle des ACC in einem Kontext der Fehlerdetektion. Nach diesem theoretischen Modell wird zunächst die Repräsentation der geplanten Reaktion mit der tatsächlich getroffenen Antwort verglichen. Fehler werden dann als solche erkannt, sofern eine Diskrepanz (mismatch) zwischen den beiden Repräsentationen vorliegt (siehe auch Falkenstein et al. 1991). Das dadurch entstehende Fehlersignal wird an eine zweite Komponente des Fehlerverarbeitungssystems weitergeleitet, die für eine strategische und korrektive Anpassung verantwortlich ist. Damit soll die künftige Wiederholung des Fehlers vermieden werden. In dieser theoretischen Konzeption wird der Vergleichsprozess durch die Antwortreaktion selbst ausgelöst und basiert auf den Informationen, die zu diesem Zeitpunkt zur Verfügung stehen (Scheffers und Coles 2000). Das Fehlerbewusstsein ist dabei für die neuronalen Veränderungen im medio-frontalen Cortex keine notwendige Voraussetzung. Hester et al. (2005) konnten mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) äquivalente neuronale pMFC-Aktivitäten für bewusste und unbewusste Fehler beobachten.

Eine weiteres einflussreiches Modell im Zusammenhang mit Fehlerverarbeitung stellt die *conflict*- Theorie dar (Carter et al. 1998; Botvinick et al. 2001). Demnach werden fehlerbezogene Signalveränderungen des dACC und dorsolateralen präfrontalen Cortex (dIPFC) als Ausdruck kognitiver Konflikte oder Interferenzen

interpretiert. Aufgabenkonflikte entstehen, wenn eine starke Antworttendenz mit der beabsichtigten, geplanten Antwort nicht übereinstimmt und damit Antwortalternativen miteinander konkurrieren. Die Funktion des dACC besteht darin diese Interferenzen zu überwachen (Konfliktmonitoring) bzw. zu detektieren und Signale an den lateralen präfrontalen Cortex weiterzuleiten, der wiederum die kognitive Kontrolle erhöht. So konnten Carter et al. (1998) in einer fMRT- Studie erhöhte neuronale Aktivitäten im ACC während konfliktbeladener, aber korrekt ausgeführter Aufgabenanforderungen nachweisen.

Neueren Modellvorschlägen zufolge repräsentieren Fehler eine besondere Art höheren Konflikts, da die stärkere, aber unerwünschte Antworttendenz eine hinreichende Schwelle erreicht und die aktuell erwünschte Reaktion beherrscht (Botvinick et al. 2001; Taylor et al. 2007). In einer Fortführung dieses Gedankens versucht der zusammenfassende Ansatz von Aston-Jones und Cohen (2005) einen Integrationsversuch der beiden theoretischen Positionen. Demnach ist der ACC für die Verarbeitung explizit negativ zu bewertender Signale verantwortlich, die auf eine verminderte Aufgabenleistung hinweisen. Diese negativ valenzierten Signale haben Aufforderungscharakter für korrigierende Handlungen und können Handlungsfehlern oder zueinander interferierenden ihren Ursprung in Handlungstendenzen haben.

#### 1.3 Inhibitionskontrolle und Fehlerverarbeitung

Die Fähigkeit der Hemmung induzierter handlungsirrelevanter oder situationsinadäquater Reaktionsmuster stellt zusammen mit Fehlerverarbeitungsprozessen einen weiteren wichtigen Bestandteil der kognitiven Kontrolle dar. Verhalten kann damit wiederum den sich verändernden Anforderungen der Umgebung angepasst werden. Weiterhin besteht eine enge prozessuale Verwandtschaft zwischen Performance-Monitoring und Inhibition, da Inhibition in der Regel im Spannungsfeld konkurrierender Handlungstendenzen gefordert wird, die nicht immer fehlerfrei erfolgt.

Inhibitionskontrolle von Verhalten wird typischerweise als Bestandteil exekutiver Funktion den neuronalen Strukturen des präfrontalen Cortex (PFC) zugeschrieben (Fuster 1999) und wurde überwiegend mit Go/NoGo- oder Stop-Signal-

Paradigmen untersucht. Dem Prinzip der Go-/NoGo- Aufgaben liegt zugrunde, dass Versuchspersonen auf eine Klasse von Stimuli reagieren (Go-Bedingung), während sie die Reaktion auf eine zweite Klasse von Reizen inhibieren sollen (NoGo-Bedingung). Dadurch kann die Fähigkeit zur Unterdrückung einer nichtadäquaten Reaktion überprüft werden. Eine Vielzahl an Studien mittels funktioneller Bildgebung zeigen, dass Antwortinhibition in NoGo-Bedingungen mit einem Netzwerk an neuronalen Regionen wie dem bilateralen superioren, inferioren und dorsolateralen PFC, den supplementär-motorischen Arealen, dem anterioren Gyrus cinguli (ACC), dem inferior parietalen und temporalen Cortex, dem Nucleus caudatus sowie dem Cerebellum assoziiert werden kann (De Zubicaray et al. 2000; Kiehl et al. 2000; Liddle et al. 2001; Menon et al. 2001; Durston et al. 2002).

Wenngleich einige Autoren eine Dominanz rechts-hemisphärisch gelegener Areale mit der Inhibitionskontrolle in Verbindung bringen, wird nach wie vor kontrovers diskutiert, inwiefern sich die Subregionen des PFC funktionell unterscheiden. Metaanalysen von bildgebenden Studien lassen ein spezifisches Netzwerk an Regionen des PFC vermuten, das konsistent und unabhängig von der Kontrastierung der Teilaufgaben für die Lösung kognitiver Probleme herangezogen wird und beschreiben relativ invariant bilaterale Aktivierungen im dorsolateralen präfrontalen Cortex (dIPFC), inferioren frontalen Cortex (IFC) und dorsalem ACC (Duncan und Owen 2000). Menon et al. (2001) untersuchten mittels elektrophysiologischen und bildgebenden Methoden fehlerassoziierte neuronale Aktivierungen während einer Go-/NoGo- Aufgabe und konnten zeigen, dass sich die Netzwerke zur Fehlerverarbeitung teilweise mit denen der Inhibitionskontrolle überschneiden. Signifikante neuronale Aktivierungen wurden für den mehr dorsalen inferioren frontalen Cortex (IFC) in beiden Prozessen (Fehlerverarbeitung und Inhibitionskontrolle) registriert. Die ventral gelegenen Anteile des IFC mit dem angrenzenden insulären Cortex konnten spezifisch mit der Fehlerverarbeitung assoziiert werden. Dies steht im Einklang mit der Theorie, dass neuronale Aktivierungen, die mit falsch-positiven Fehlern assoziiert sind (Inhibitionsfehler), zu Fehlerverarbeitungsprozessen an sich korreliert sind und weniger mit Prozessen der Inhibition von Fehler (Scheffers et al. 1996).

Die enge Verbindung zwischen Fehlerverarbeitungsprozessen und Inhibitionskontrolle konnte weiterhin anhand bildgebender Untersuchungen von

Patienten mit einer Aufmerksamkeits- /Hyperaktivitäts- Störung (ADHS) verdeutlicht werden. Neben der bekannten verminderten Impulskontrolle in diesem Patientenkollektiv, konnten Pliszka et al. (2006) im Vergleich zu gesunden Probanden verminderte neuronale ACC- Aktivierungen nach fehlerhaften Reaktionen in einer Inhibitionsaufgabe demonstrieren und bestätigten damit die Ergebnisse aus früheren Studien (Bush et al. 1999).

#### 1.4 Neurotransmission und Fehlerverarbeitung

Holroyd und Coles (2002) führen im Kontext ihres Entwurfs einer Prozesstheorie zur Fehlerkontrolle die Modulation der elektrophysiologischen Fehlersignale auf phasische Aktivitätsänderungen dopaminerger Projektionsfasern vom Mesenzephalon in den anterioren cingulären Cortex zurück. Dabei erfüllen Teile der Basalganglien eine Monitorfunktion und überwachen kontinuierlich die aktuellen Ereignisse. In Abhängigkeit davon, ob die Ereignisse besser oder schlechter als erwartet verlaufen, werden positive oder negative Fehlersignale generiert. Diese Fehlersignale manifestieren sich in einer phasischen Ab- oder Zunahme der dopaminergen Aktivität. Wird ein erwartetes, positives Ereignis (z.B. eine korrekte Reaktion) schlechter als erwartet evaluiert, so bewirkt die phasische Abnahme dopaminerger Signale eine negative Verstärkung und Disinhibition am ACC. Dies steht in Einklang mit funktionellen Bildgebungsstudien, die eine ansteigende neuronale Aktivität im pMFC demonstrierten, nachdem die erwartete Belohnung ausblieb (Bush et al. 2002). Neben diesen dopaminergen Afferenzen, ziehen noradenerge Fasern aus dem Locus coeruleus in den anterioren cingulären Cortex und stellen eine alternative bzw. komplementäre Quelle zur Modulation dieser Region dar (Berger 1992).

#### 1.4.1 Noradrenerge Neurotransmission in der Aufgabenüberwachung

Der überwiegende Anteil der noradrenergen Neurone ist in einem eng umschreibbaren Hirnabschnitt, dem Locus coeruleus (LC), nahe dem vierten Ventrikel im pontinen Hirnstamm konzentriert. Von dort aus ziehen stark verzweigte Axone über dorsale tegmentale und periventrikuläre Bahnen in das Mesenzephalon, in den Cortex, Thalamus, Hippocampus, Hypothalamus sowie in

das Kleinhirn und Rückenmark. Als postganglionärer Neurotransmitter des sympathischen peripheren Nervensystems ist Noradrenalin (NA) an der ergotropen Steuerung fast aller Organe beteiligt. Innerhalb des zentralen Nervensystems ist die noradrenerge Neurotransmission neben Dopamin eng mit der Regulation von Funktionen des präfrontalen Cortex verbunden (Arnsten et al. 2007) und moduliert höhere kognitive Prozesse wie Vigilanz, Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und exekutive Funktionen (Berridge und Waterhouse 2003).

Mit der Beeinflussung des aufsteigenden retikulären Aufmerksamkeitssystems (ARAS, aufsteigendes retikuläres aktivierendes System) sind noradrenerge Projektionen an die Vermittlung unterschiedlicher Stufen von Erregung (arousal) gekoppelt, aus denen wiederum Konsequenzen für das Verhalten resultieren. Yerkes und Dodson beschrieben bereits 1908 den Zusammenhang zwischen Arousal und Leistungsfähigkeit in Form einer umgekehrt u-förmigen Beziehung (Yerkes-Dodson-Gesetz). Demzufolge lassen sich mit einem intermediären Maß an Erregung optimale Leistungen erzielen, während ein zu hoher oder zu geringer Grad an Arousal einen Leistungsball prädiziert.

Neuere Untersuchungen konnten diese allgemeine These weiter spezifizieren, indem sie eine detailliertere Funktion des noradrenergen Systems in der Modulation sensorischer Informationsverarbeitung sowie hinsichtlich der Aufmerksamkeit und des Arbeitsgedächtnis demonstrierten (Berridge und Waterhouse 2003). Diese Ergebnisse gehen einher mit Netzwerk-Modellen, die mittels Computersimulation erstellt wurden und die modulierende Einwirkung des noradrenergen Systems auf die Responsivität der Informationsverarbeitungssysteme postulieren. Das Locus coeruleus (LC)- Noradrenalin (NA)- System scheint dabei die Verarbeitung von Informationen zu modulieren, indem es das Signal-Rausch-Verhältnis (signal-to-noise-ratio) erhöht und damit relevante Reize effektiver wahrgenommen werden (Servan-Schreiber et al. 1990). Aston-Jones und Cohen (2005) fassten die Erkenntnisse aus neurophysiologischen Untersuchungen an Affen zusammen (Usher et al. 1999) und lassen eine spezifische und weitaus komplexere Rolle des NA-Systems in der Leistungsüberwachung vermuten als man bisher annahm. In ihrer adaptive gain hypothesis gehen sie von zwei unterschiedlichen Aktivitätszuständen des LC-NAeiner phasischen und einer tonischen Aktiviertheit. Svstems aus: In

tierexperimentiellen Studien an Affen wurden LC-Aktivitäten während Signal-Detektions-Aufgaben (signal detection tasks) aufgezeichnet (Aston-Jones et al. 1994). Sie konnten nachweisen, dass während korrekter Aufgabenbearbeitung die Neurone des Locus coeruleus in moderatem tonischem Ausmaß Noradrenalin freisetzen, weiterhin jedoch mit kurzzeitigen phasischen Freisetzungen auf aufgabenrelevante Zielstimuli reagieren. Die kurzfristigen phasischen Aktivitätsänderungen sind dabei selektiv und konnten nur schwach bis gar nicht nach Distraktoren beobachtet werden. Im Antwortsystem wirken sie als temporärer Filter, begünstigen die fokussierte Aufmerksamkeit und optimieren damit die Aufgabenleistungen. Der tonische Modus des LC-NA-Systems zeichnet sich durch höhere gleichmäßige Aktivierungen aus. Allerdings auch durch die Absenz phasischer LC-Tätigkeit, wodurch das System zugunsten explorativen Verhaltens störanfälliger wird. So waren tonische noradrenerge Neurotransmissionen von hoch-frequenten falsch-positiven Fehlern (z.B. Ausführen in einer Reaktion während einer NoGo-Bedingung) in Signaldetektions- Aufgaben begleitet (Aston-Jones et al. 1996; Usher et al. 1999).

Dies steht in Einklang mit den Erkenntnissen von Berridge und Waterhouse (2003). Sie konnten fehlerfreie Resultate in aufgabenbezogenen Entscheidungsprozessen mit dem Impuls noradrenerger LC- Aktivitäten korrelieren, die wiederum die Noradrenalin- Freisetzung in den aufgabenrelevanten kortikalen Arealen synchronisieren bzw. modulieren. Dabei ist die noradrenerge Neurotransmission mit einer Verbesserung der Verarbeitung sensorischer Informationen assoziiert, wodurch der Focus auf Zielstimuli sowie die Unterdrückung irrelevanter Reize erleichtert wird.

Riba et al. (2005) belegten die modulierende Funktion von Noradrenalin hinsichtlich der zur Fehlerverarbeitung assoziierten elektrophysiologischen Signale (ERN). Durch die Gabe eines selektiven  $\alpha_2$ - Adrenalin-Rezeptor-Antagonisten (Yohimbin), der die neuronale Aktivität des Locus coeruleus (Ivanov und Aston-Jones 1995) und damit die Freisetzung von Noradrenalin in den synaptischen Spalt (Starke et al. 1989) erhöht, konnten sie in einer Flanker-Aufgabe einen Anstieg der ERN nach fehlerhaften Antworten aufzeichnen. Weiterhin konnten sie eine Verbesserung der Leistungen in Form von verminderten Fehlerraten zeigen. Elektrophysiologische Messungen, die auf Aufgabenkonflikte hindeuten sowie die Reaktionszeiten wurden von der Medikation nicht beeinflusst, was wiederum einen

sehr spezifischen Effekt des LC-NA-Systems hinsichtlich der Leistungsüberwachung vermuten lässt.

#### 1.5 Atomoxetin

Atomoxetin (ATMX) ist als selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI, selective-norepinephrine-reuptake-inhibitor) der Gruppe von zentral wirkenden, indirekten Sympathomimetika zuzuordnen. Erstmals zugelassen wurde der Wirkstoff im November 2002 in den Vereinigten Staaten (USA) zur Behandlung des Aufmerksamkeits-Defizit- / Hyperaktivitäts- Syndroms (ADHS) bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. Nach der Freigabe im Dezember 2004 durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM, Bonn), ist Atomoxetin auch in Deutschland seit März 2005 unter dem Handelsnamen Strattera<sup>®</sup> (Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg) erhältlich. Diese Zulassung beschränkt sich auf die Therapie des ADHS bei Kindern ab sechs Jahren und Jugendlichen. Die Erstanwendung von Atomoxetin bei Erwachsenen wird "nicht angemessen" hingegen vom Hersteller als bezeichnet (siehe Fachinformation Strattera<sup>®</sup>, Lilly Deutschland GmbH).

### 1.5.1 Physiochemische Eigenschaften von Atomoxetin

Hinsichtlich der chemischen Zusammensetzung entspricht Atomoxetin einem (–)-*N*-Methyl-3-Phenyl-3-(*o*-Tolyloxy)-Propylamin-Hydrochlorid (Sauer et al. 2003). Die pharmakologische Wirkung des Arzneimittels ist auf die selektive Bindung und Inhibition präsynaptischer Noradrenalin-Transporter zurückzuführen. Die Affinität zu anderen monoaminergen Transportern oder Rezeptoren wird als gering beschrieben (Wong et al. 1982; Michelson et al. 2007). In der Vermarktung von Atomoxetin findet nur das R(-)- Isomer Verwendung, da es mit einer Dissoziationskonstante von  $[K_i] = 1,9$  nmol/I eine etwa neunmal stärkere Inhibition des Noradrenalin-Transporters aufweist als das S(+)- Isomer mit  $[K_i] = 16,8$  nmol/I (Sauer et al. 2005).

#### 1.5.2 Pharmakokinetik von Atomoxetin

Aufgrund der hohen Löslichkeit sowie der günstigen intestinalen Permeabilitätscharakteristik wird der Wirkstoff nach oraler Einnahme gut resorbiert (Sauer et al. 2003). Die orale Bioverfügbarkeit von Atomoxetin schwankt dabei zwischen 63 – 94 % und wird von der Ausprägung des First- Pass- Metabolismus in Abhängigkeit des Metabolisierungsstatus bestimmt (vgl. Abschnitt 1.5.5; Sauer et al. 2005). Unabhängig davon gehen Atomoxetin und seine Metaboliten nur begrenzt Reaktionen mit humanen Erythrozyten ein. Im Plasma wird Atomoxetin daher überwiegend (98.7 %) in proteingebundener Form an Albumin transportiert (Sauer et al. 2003).

Atomoxetin wird vorwiegend über das Cytochrom-P450-Enzymsystem (CYP450-Enzyme) verstoffwechselt. Hierbei handelt es sich um eine ubiquitär vorkommende Gruppe von Hämoproteinen, die im menschlichen Organismus überwiegend in der Leber, in geringerer Zahl aber auch in Dünndarm, Lunge, Niere und dem Gehirn lokalisiert sind (Gardiner und Begg 2006). Sie katalysieren Biotransformationsreaktionen, so dass lipophile Endobiotika (z.B. Kortikosteroide) und Xenobiotika in hydrophilere Stoffe gewandelt und damit über die Niere oder Galle ausgeschieden werden können. Bisher sind etwa 57 Proteine (Isoforme) der CYP450- Enzymfamilie bekannt, die jeweils von verschiedenen Genen kodiert werden (Jaja et al. 2008). Zehn dieser Isoforme sind am Arzneimittelmetabolismus beteiligt, wobei der maßgebliche Anteil davon durch die Proteine CYP450-3A4, CYP450-2D6 und CYP450-2C9 katalysiert wird (Daly 2004).

Der oxidative Metabolismus von Atomoxetin zu seinem Phase-1-Metaboliten 4-Hydroxy-Atomoxetin wird durch die CYP450-2D6- Isoform vermittelt (Witcher et al. 2003). Unabhängig von den bekannten genetischen Polymorphismen des CYP450-2D6- Gens und des damit zusammenhängenden Metabolisierungsstatus, entstehen keine phänotyp-spezifischen Metaboliten und 4-Hydroxy-Atomoxetin kann selbst bei fehlender CYP450-2D6-Enzymaktivität als Hauptmetabolit im Blut nachgewiesen werden. Diese Tatsache demonstriert, dass Atomoxetin (ATMX) durch eine Reihe weiterer CYP450-Enzyme verstoffwechselt werden kann, wenngleich nur mit geringerer Effizienz. N- Desmethyl- Atomoxetin wird als zweiter Metabolit im Rahmen des oxidativen Metabolismus durch die CYP450-2C19-Isoform gebildet. Aufgrund der geringfügigen Bedeutung für die Atomoxetin-

Clearance sowie der fehlenden pharmakologischen Wirkungen, sind Störungen in diesem Stoffwechselweg für die Elimination von ATMX aus dem Organismus nicht von klinischer Bedeutung. Die Phase-2-Reaktionen werden durch die Uridin-Diphosphat-Glucuronosyl-Transferase (UGT) der Leber katalysiert, so dass die Metabolite in glukuronidiertem Zustand mit dem Urin ausgeschieden werden (Sauer et al. 2005). Diese Prozesse finden unabgängig der genetischen Polymorphismen statt, wenngleich Veränderungen der pharmakokinetischen Parameter in Abhängigkeit des Metabolisierungsstatus beobachtet werden.

1.5.3 Pharmakokinetische Parameter in Abhängigkeit des CYP450-2D6-Polymorphismus

In Abhängigkeit vom Phänotyp resultieren daher extreme Unterschiede in den Plasmakonzentrationen und pharmakokinetischen Parametern. Witcher et al. konnten 2003 eine maximale Plasmakonzentration nach einer Einmalgabe von Atomoxetin (1 mg/kg KG) von [c<sub>max.</sub>] = 533 ng/ml (nach 1- 2 Stunden im Mittel) bei extensiven Metabolisierungstypen (EM) messen. Dem Gegenüber stand eine im Mittel zweifache Erhöhung der Atomoxetin- Blutserumkonzentration im Plasma nach gleicher Zeit bei Langsam-Metabolisierungstypen (PM). Weiterhin steht der mittleren Halbwertszeit (HWZ) von Atomoxetin bei EM von 5,34 Stunden der verminderte oxidative Metabolismus mit einer HWZ von ca. 20 Stunden bei PM gegenüber. In Tabelle 1 sind die wichtigsten Unterschiede in den klinisch relevanten pharmakokinetischen Parameter dargestellt.

Die nach einer Einzel- oder wiederholten Gabe von Atomoxetin erreichten Plasmakonzentrationen verhalten sich linear proportional zur verabreichten Dosis (Witcher et al. 2003). In Abhängigkeit des Metabolisierungsstatus wird der Wirkstoff jedoch unterschiedlich schnell verstoffwechselt. Poor Metabolizer eliminieren das Medikament nur sehr langsam aus dem Organismus. Es kommt zur Akkumulation im Organismus.

# Tabelle 1: Vergleichende Darstellung ausgewählter pharmakokinetischer Parameter in Abhängigkeit des Cytochrom-P450(2D6)-Phänotyp (Sauer et al. 2005)

Die Zahlenwerte sind angegeben als arithmetische Mittelwerte<sup>a</sup> oder Mediane<sup>b</sup> mit Standardabweichungen<sup>c</sup> bzw. Streubreiten<sup>d</sup> in Klammer. ( $c_{max}$ = maximale steady-state- Konzentration von Atomoxetin im Plasma (ng/ml); HWZ= Halbwertszeit in Stunden (h); t<sub>max</sub>= Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration (h); AUC= Fläche unterhalb der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve (*area under curve*; ( $\mu$ g x h/ml) bei einem steady-state- Dosisintervall).

	Extensive Metabolizer	Poor Metabolizer
Orale Bioverfügbarkeit	63% <sup>a</sup>	94% <sup>a</sup>
C <sub>max</sub> (ng/ml)	159,70 <sup>a</sup> (51,9 <sup>c</sup> )	914,72 <sup>a</sup> (30,5 <sup>c</sup> )
HWZ (h)	5,34 <sup>a</sup> (3,67-9,09 <sup>d</sup> )	20.0 <sup>a</sup> (16,8-25,2 <sup>d</sup> )
t <sub>max</sub> (h)	2 <sup>b</sup> (1-3 <sup>d</sup> )	2 <sup>b</sup> (2-3 <sup>d</sup> )
AUC (μg x h/ml)	1,08 <sup>a</sup> (64,3 <sup>c</sup> )	8,44 <sup>a</sup> (26,9 <sup>c</sup> )

Bei gewichtsadaptierter Dosierung besitzt Atomoxetin eine große therapeutische Breite. Michelson et al. (2007) zeigten, dass Dosierungen bis zu 1,8 mg/kg KG/d selbst von Poor Metabolizer (PM) gut toleriert werden. Im Vergleich zu extensiven Metabolisierungstypen konnte jedoch ein verstärkter Anstieg der Herzfrequenz (ca. 4 Schläge pro Minute), des diastolischen Blutdrucks (ca. 1,6 mmHg) sowie vermehrter Tremor, Appetitmangel und Schlafstörungen in einer PM- Population beobachtet werden.

#### 1.5.4 Neuromodulation durch Atomoxetin

Bymaster et al. untersuchten 2002 die Konzentrationen extrazellulärer Monoamine im Gehirn von Ratten mittels in-vivo-Mikrodialyse und evaluierten damit die zentralen Effekte von Atomoxetin. Diese Studie konnte eine etwa dreifache Erhöhung von extrazellulären Noradrenalin (NA)- Konzentrationen im präfrontalen Cortex (PFC) unter Atomoxetin-Einfluss (bis zu 3 mg/kg KG i.p.) zeigen, ohne dass Veränderungen von Serotonin- Konzentrationen beobachtet wurden. Damit konnte die hochselektive Inhibition von präsynaptischen alpha-adrenergen Transportermolekülen bestätigt werden. Weiterhin erhöhten sich jedoch auch Dopaminkonzentrationen um ein dreifaches im präfrontalen Cortex (PFC). Vermutlich werden diese Prozesse durch  $\alpha_{2A}$ -adrenerge sowie D1-dopaminerge Rezeptoren vermittelt und stehen in Einklang mit Studien, die mit Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (NRI, *norepinephrine-reuptake-inhibitor*) wie Reboxetin durchgeführt wurden. Die zeitgleiche Erhöhung dopaminerger Transmitter im PFC wird darauf zurückgeführt, dass in diesen kortikalen Regionen Noradrenalin-

Transporter im Vergleich zu dopaminergen Transportmolekülen in ihrer Anzahl übermäßig vertreten sind und es dadurch zu einer unselektiven Aufnahme von Dopamin durch NA- Transporter kommt. NA- Transportmoleküle besitzen ähnliche Affinitäten für Noradrenalin und Dopamin, so dass extrazellulär freigesetztes Dopamin vermutlich transsynaptisch an den NA-Transporter diffundiert. Im Gegensatz zu Methylphenidat (MPH) konnte nach Augmentation von Atomoxetin kein Konzentrationsanstieg von Dopamin in striatalen Strukturen wie dem Nucleus accumbens beobachtet werden. Darauf wird das fehlende Abhängigkeitspotiential von Atomoxetin zurückgeführt. Zusammenfassend werden diese Veränderungen noradrenerger und dopaminerger Konzentrationen im präfrontalen Cortex für die günstigen Effekte von Atomoxetin bei ADHS auf Aufmerksamkeit, Arousal und Kognition verantwortlich gemacht (Dalley et al. 2004).

Eine Reihe an klinischen Studien konnten die Wirksamkeit von Atomoxetin in der Reduktion der kardinalen ADHS-Symptome sowie der Verbesserung kognitiver Leistungen belegen (Michelson et al. 2002, 2003; Adler et al. 2005; Faraone et al. 2005; Wilens et al. 2008). Chamberlain et al. (2006) untersuchten die neuronalen Wirkungen einer Einmalgabe von 60 mg Atomoxetin bei gesunden Probanden in einer Stop-Signal- Aufgabe (stop signal task). Dabei sollte schnellstmöglich auf einen Zielstimulus mittels Tastendruck reagiert werden (Go- Bedingung) und die Reaktion unterdrückt werden, sofern dem Reiz ein akustisches Signal voraus geht (NoGo- oder Stop-Bedingung). Dabei konnten sie verkürzte Reaktionszeiten während den NoGo- Bedingungen mit der Gabe von Atomoxetin in Verbindung bringen. Diese Reaktionszeiten können dabei als Schätzwert hinsichtlich der Zeit interpretiert werden, die benötigt wird, um eine präpotente motorische Antwort zu unterdrücken (Inhibitionskontrolle). Die mittleren Reaktionszeiten während der Go-Bedingungen waren nicht beschleunigt. Diese Befundkonstellation unterstützt erneut die Annahme einer mehr spezifischen modulierenden Funktion des LC-NA-Systems in Abhängigkeit spezifischer aufgabenbedingter Anforderungen und ist mit einer nur unspezifischen Veränderung der allgemeinen Erregungslage (arousal) deutlich weniger vereinbar.

#### 1.6 Fazit und Hypothesen

Fehlerverarbeitungsprozesse stellen neben der Inhibitionskontrolle einen wesentlichen Bestandteil exekutiver Funktionen dar, die eine Regulation und Veränderung des Verhaltens unter Berücksichtigung der aktuellen Anforderungen ermöglichen. Neben dem dopaminergen Einfluss ist Noradrenalin eng mit der Modulation dieser Funktionen sowie des präfrontalen Cortex (PFC) verknüpft. Selektive phasische Erhöhungen der Locus coeruleus (LC)- Noradrenalin (NA)-Systemaktivität verändern die Aufmerksamkeit auf aufgabenund umgebungsrelevante Zielreize. In tierexperimentellen Studien und Humanexperimenten konnte gezeigt werden, dass diese phasischen LC-NA-Veränderungen in der Regel mit verbesserten kognitiven Zielfunktionen einhergehen. Mit der Entwicklung und Gabe von Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern wie Atomoxetin können kardinale Symptome der Aufmerksamkeits-Defizit / Hyperaktivitäts- Störung ADHS reduziert werden, deren Entstehung vor allem mit einer Dysfunktion präfrontal gelegener Strukturen in Zusammenhang gebracht wird. Aufgrund der Verzweigung neuronaler Strukturen und den Ergebnissen bildgebender Untersuchungen konnten Netzwerke zur Fehlererkennung und Inhibitionskontrolle beschrieben werden. Der anteriore cinulare Cortex (ACC) sowie prä-supplementarmotorische Areale spielen dabei in der Fehlerüberwachung eine entscheidende Rolle, indem sie explizit negativ zu bewertende Signale generieren und verarbeiten, die auf eine verminderte Aufgabenleistung hinweisen. Unter Einbeziehung weiterer neuroanatomischer Strukturen, die mit Fehlererkennung assoziiert werden, konnten mit dem inferioren frontalen Cortex (IFC) Überschneidungen mit Netzwerken zur Inhibitionskontrolle demonstriert werden. Diese wurde weitgehend mit Go-/NoGo-Paradigmen untersucht, deren Vorteil darin liegt, dass sowohl Inhibitionsmechanismen als auch Fehlernetzwerke nach missglückten NoGo-Bedingungen detektiert werden können.

Einige Studien untersuchten Impulskontrollmechanismen und deren Beeinflussung durch noradrenerg wirksame Medikamente wie Atomoxetin. Unseres Wissens nach liegen jedoch keine Ergebnisse darüber vor, inwiefern Atomoxetin Fehlerverarbeitungsprozesse bei gesunden Probanden beeinflusst. Aufgrund der selektiven Erhöhung der fokussierten Aufmerksamkeit vermuten wir eine

Erhöhung neuronaler Aktivitäten in fehlerverarbeitenden Strukturen. Die zentrale Fragestellung der vorliegenden Studie beschäftigte sich daher mit der Frage, inwiefern eine Einmalgabe von 80 mg Atomoxetin Verhaltensleistungen und kognitive Kontrollfunktionen wie Fehlerverarbeitungsprozesse und Inhibitionskontrolle in einem gesunden Kollektiv während eines entsprechend gewählten Paradigmas (Go-/NoGo-Aufgabe) beeinflusst.

Methodisch wurde diese Frage mit Hilfe von Verhaltensuntersuchungen und konkomittanter magnetresonanztomographisch gestützter funktioneller Bildgebung in einer Stichprobe von zwölf jungen gesunden, männlichen Probanden untersucht. Vor dem Hintergrund der bekannten vegetativen Veränderungen, die durch die noradrenerge Augmentation bedingt sein kann, war eine zusätzliche pharmakokinetische und pharmakodynamische (kardiovaskuläre Parameter und subjektives Erleben) Evaluation der Einmalgabe von Atomoxetin erforderlich, um den Einfluss zusätzlicher moderierender Faktoren auf das beobachtbare Befundmuster zu kontrollieren.

## 2 Material und Methoden

#### 2.1 Probanden

Nach Genehmigung des Studienplans durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM; Bonn, Deutschland) sowie der Vorlage eines positiven Votums der Ethikkommission der Universität Ulm, wurde mit der Rekrutierung von insgesamt 16 Studienteilnehmern begonnen. Aus Gründen der statistischen Vergleichbarkeit und um einer möglichen Einflussnahme des weiblichen Hormonzyklus auf kognitive Funktionen zu entgehen, wurden ausschließlich Probanden männlichen Geschlechts in das Studienkollektiv aufgenommen. Da aufgrund unterschiedlicher Hemisphärendominanzen Lateralisierungseffekte in den fMRT-Untersuchungsergebnissen zu erwarten wären, wurden ausschließlich rechtshändige Teilnehmer in die Studie eingeschlossen. Die Prüfung der Händigkeit erfolgte mittels der Edinburgh-Skala (Oldfield 1971). Des Weiteren wurden nur Ärzte und Studenten der Humanmedizin höheren Semesters (mindestens 6. Fachsemester) in die Studie eingeschlossen, wodurch ein ausreichendes Verständnis möglichen der Risiken und Nebenwirkungen durch die Einnahme von 80 mg Atomoxetin (ATMX) gewährleistet werden sollte.

Nach ausführlicher Aufklärung über Ablauf, Risiken und Ziele der Studie erfolgte die Einverständniserklärung der Probanden in schriftlicher Form und auf freiwilliger Basis. Die Untersuchungen wurden in Einklang mit der Deklaration von Helsinki (1975, überarbeitet 1983) durchgeführt und die Teilnehmer nach Ablauf der Studie aufgrund des hohen zeitlichen Aufwands mit Euro 200 entschädigt.

#### 2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einer möglichen Teilnahme ging die ausführliche Prüfung der in Tabelle 2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien voraus, die weitgehend aus den Kontraindikationen für die Einnahme von Atomoxetin sowie für eine magnetresonanztomographische Untersuchung resultieren.

Die Probanden wurden angewiesen am Morgen der jeweiligen Messtage keine Nahrung zu sich zu nehmen, um eine vergleichbare und ausreichende Resorption

der Medikation unter den Versuchsteilnehmern zu gewährleisten. Die Einnahme psychotroper Substanzen (Alkohol, Nikotin, Koffein etc.) am Studientag sowie dem Tag zuvor, zählte ebenfalls zu den Ausschlusskriterien.

Aufgrund der möglichen kognitiven Beeinträchtigung durch die Einnahme einer noradrenerg wirksamen Substanz, wurde den Probanden die aktive Teilnahme am Straßenverkehr an den Versuchstagen untersagt.

#### Tabelle 2: Tabellarische Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme

(CYP450-2D6 = Cytochrom-P450-2D6-Isoform; EKG = Elektrokardiogramm; MAO = Monoaminooxidase; MRT = Magnetresonanztomographie; UAW = unerwünschte Arzneimittelwirkung)

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Männliches Geschlecht	Kontraindikationen für MRT-Untersuchungen
Alter zwischen 18 – 40 Jahre	Kontraindikationen für die Einnahme von
Gewicht (80 kg +/- 15%)	gleichzeitige Einnahme von MAO-Hemmer, Engwinkel-/ Winkelblockglaukom erhöhter
CYP450-2D6 extensive Metabolisierungstypen	Augeninnendruck)
Rechtshänder	Regelmäßige Medikamenteneinnahme
Nichtraucher	Exzessiver Koffein-Konsum (> 4 Tassen/d)
Durchschnittliche Schlafdauer / mindestens 6 h im normalen Tag-/ Nacht- Rhythmus	Erkrankungen, die mit einem erhöhten Risiko für UAW durch die Einnahme von Atomoxetin einhergehen (Leber- und/oder Nieren-
Körperliche Untersuchung sowie EKG ohne pathologischen Befund	insuffzienz, arterielle Hypertonie, kardio- vaskuläre Erkrankungen, Blasenentleerungs- störungen, Prostatahyperplasie) sowie metabolische Erkrankungen
	Psychiatrische, neurologischen Erkrankungen in der Vorgeschichte (sowie bei Verwandten ersten Grades)
	CYP450-2D6- poor-, intermediate- oder ultrarapid Metabolisierungstypen
	Operationen (insbesondere neurochirurgische Operationen) in der Vorgeschichte
	Teilnahme an einer weiteren Medikamenten- studie während der letzten Wochen

#### 2.3 Voruntersuchungen

Die motorische, neurologische und somatische Konstitution der Teilnehmer wurde zwei Wochen vor Studienbeginn im Rahmen einer medizinisch-körperlichen Untersuchung durch den Studienarzt evaluiert. Weiterhin erfolgte die elektrokardiographische Ableitung der Herzerregung (12-Kanal-EKG). Diese Maßnahmen sollten zum einen die Kontraindikationen für die Einnahme von Atomoxetin detektieren und das Risiko des Auftretens unerwünschter Nebenwirkungen durch die noradrenerge Medikation im Voraus minimieren. In die Studie eingeschlossen wurden ausschließlich Probanden ohne pathologischen Befund in den genannten Untersuchungen.

Um Auswirkungen genetischer CYP450-2D6–Polymorphismen auf die Pharmakokinetik zu beurteilen, wurde im Rahmen der Voruntersuchung den Probanden 7,5 ml venöses Blut aus einer oberflächlichen Armvene entnommen. Aus diesen Blutproben erfolgte eine Genotypisierung der entsprechenden CYP450-2D6- Allele \*3, \*4, \*6, \*7, \*8, \*9, \*10 und \*41 durch das Dr. Margarete Fischer-Bosch Institut für Klinische Pharmakologie (IKP) in Stuttgart unter der Leitung von Prof. Dr. med. Matthias Schwab. Poor-, intermediate- sowie ultrarapid-Metabolisierungstypen wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Aus technischen Gründen kam es zum versehentlichen Einschluss eines Probanden mit CYP450-2D6-intermediate-Metabolisierungsstatus (IM) in das Studienkollektiv. Aus Gründen der Vollständigkeit sind dessen ATMX-Plasmakonzentrationen im Ergebnisteil dargestellt (siehe Abschnitt 3.1; Abbildung 4). Der Proband wurde von der Studie im Nachhinein ausgeschlossen und entsprechende Daten gingen nicht in die Gesamtanalyse mit ein.

### 2.4 Demographische Daten

Um eine möglichst große Homogenität unter den Studienteilnehmern nicht nur in Hinsicht auf Geschlecht und Händigkeit sicherzustellen, wurden vor Beginn des Experiments demographische Daten der Probanden erhoben. Zur Charakterisierung des intellektuellen Status wurde das durchschnittliche Bildungsniveau (gemessen an der Zahl der maximalen Schuljahre) herangezogen. Weiterhin diente der Subtest 3 des Leistungsprüfsystems (LPS-3) als Richtmaß zur Prüfung der nonverbalen, logisch-abstrakten Denkfähigkeit (Horn 1983). Dieser Subtest besteht aus 40 Zeilen mit jeweils acht Zeichen, die mit Ausnahme eines Einzigen, durch eine bestimmte Gesetzmäßigkeit einander zugehören. Der Proband soll das nicht in die Zeile passende Zeichen erkennen und markieren. In

die Auswertung einbezogen wurden arithmetische Mittelwerte richtig markierter Zeichen mit Standardabweichungen. Über diese zu Beginn der Studie erhobenen Daten gibt Tabelle 3 Aufschluss.

#### Tabelle 3: Darstellung der demographische Daten des Studienkollektivs

Angegeben sind jeweils arithmetische Mittelwerte mit Standardabweichungen in Klammer (LPS-3 = Leistungsprüfsystem Subskala 3 (Horn, 1983))

Merkmal	
Alter (Jahre)	27,08 (4,52)
Bildungsniveau (maximale Schuljahre)	13,00 (0,43)
LPS-3	36,42 (2,19)

#### 2.5 Studiendesign und Ablauf

Die Studie erfolgte im Rahmen eines randomisierten, placebo-kontrollierten Doppelblind-Designs. Dazu wurden die Teilnehmer zu zwei im zeitlichen Ablauf identischen Messtagen in die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III der Universitätsklinik UIm einbestellt. Eine Untersuchung erfolgte unter der Einnahme einer Einzeldosis von 80 mg Atomoxetin (Strattera<sup>®</sup>, Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg) per os als Verum, während die jeweils andere nach Placebo-Gabe durchgeführt wurde (cross-over design, Wiederholungesexperiment). Die Reihenfolge der Sitzungen wurde randomisiert und war über die Subjekte hinweg ausgewogen.

Zwischen den beiden Messtagen wurde ein zeitlicher Abstand von 7 Tagen (> 6 Halbwertszeiten) eingehalten, um den Effekt der möglichen Verum- Einnahme am Untersuchungstag 1 sicher abklingen zu lassen (Vermeidung von carry-over-Effekten). Die Verum- bzw. Placebo- Gabe wurde unter Doppelblind-Bedingungen durchgeführt, d.h. weder den Probanden noch den Studienleitern war die Reihenfolge der Medikation bekannt. Dazu wurden 80 mg Atomoxetin und Placebo in jeweils zwei identischen Kapseln verabreicht. Die Präparation der Studienmedikation inklusive Randomisierungsplan und Verblindung wurde von der Apotheke der Universitätsklinik Ulm (Leitung Dr. L. Maier) übernommen. Der detaillierte zeitliche Ablauf an einem Messtag ist in Abbildung 1 aufgeführt. Weiterhin wurden die Probanden am Vortag der ersten Sitzung einbestellt, um die neuropsychologischen Testverfahren einzuüben. Dieses Training sollte etwaigen Leistungsanstiegen in den Aufgaben aufgrund unspezifischer Übungseffekte durch Testwiederholung während den Untersuchungen entgegen wirken.

Die Untersuchungen wurden nicht innerhalb einer klinischen Studie zur Wirksamkeit (efficacy) oder Sicherheit (safety) von Atomoxetin durchgeführt. Vielmehr beschreibt diese Studie ein neurowissenschaftliches Experiment mit einem bereits zugelassenen Medikament bei gesunden Probanden (keine Patientenstudie). Als primäre oder sekundäre Zielgrößen wurden daher nicht Maße der Wirksamkeit oder Sicherheit definiert, sondern Parameter wie beispielsweise Genauigkeit und Geschwindigkeit in neuropsychologischen Testaufgaben.



#### Abbildung 1: Schematische Darstellung der durchgeführten Untersuchungen an einem Messtag im zeitlichen Verlauf

(ARS = Adjective Rating Scale (Oliveto et al. 1992); Bf-S = Befindlichkeits-Skala (Von Zerssen 1976a); B- L= Beschwerden-Liste (Von Zerssen 1976b); CASL = Perfusionsbildgebung mittels continuous arterial spin labelling- Sequenzen; fMRT = funktionelle Magnetresonanztomographie; Hf = Herzfrequenz; MPRAGE = anatomische Aufnahmen mittels Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo-Sequenzen; RR = Blutduckmessung nach Riva-Rocci; SpO<sub>2</sub> = partielle Sauerstoffsättigung; Subtests Arbeitsgedächtnis (AG) und Alertness aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP; Zimmermann und Fimm 1993))

#### 2.5.1 Vitalparameter-Kontrolle

Als Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer beeinflusst Atomoxetin das kardiovaskuläre System bzw. dessen Regulation durch das periphere Nervensystem. Daher erfolgte an den Sitzungstagen eine engmaschige Überwachung mit Kontrolle des systemischen Blutdrucks nach Riva- Rocci (RR, mmHg) sowie der Herzfrequenz (Hf, Herzschlag pro Minute). Veränderungen der Blutoxygenierung wurden durch die nicht-invasive Messung der partiellen Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>) mittels Pulsoxymeter kontrolliert. Aufgrund der physikalischen Umstände im Magnetresonanztomographen musste auf die Blutdruckmessung zum Zeitpunkt t3 verzichtet werden (siehe Abbildung 1). Blutdruckwerte gingen in Form des mittleren arteriellen Blutdrucks nach der Formel [MAP (mittlerer arterieller Blutdruck, mmHg) = diastolischer RR + 1/3 x(systolischer RR – diastolischer RR)] in die Analysen mit ein.

#### 2.5.2 Atomoxetin- Blutserumkonzentrationen

Um die Pharmakokinetik einer Einmaldosis von 80 mg Atomoxetin zu quantifizieren und zu beurteilen, wurde den Studienteilnehmern an beiden Versuchstagen zu jeweils drei Zeitpunkten (t2, t3, und t4; siehe Abbildung 1) 7,5 ml venöses Blut aus einer oberflächlichen Armvene entnommen. Am Ende eines Messtages wurden die Blutproben 10 Minuten bei 4000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Das somit vom Plasma getrennte Blutserum wurde in Kryo-Röhrchen pipettiert und bei minus 80°C eingefroren. Die Bestimmung der Atomoxetin-Blutserumkonzentrationen erfolgte nach Abschluss der Studie durch die Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie im Kindes- und Jugendalter der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg (PD Dr. rer. nat. H.W. Clement). Durch diese Quantifizierung der Blutserumspiegel sollten Leistungen in den kognitiven Testaufgaben sowie Veränderungen der Vitalparameter in direkten Bezug zu den im Organismus befindlichen Atomoxetin-Konzentrationen gebracht werden können. Zudem konnte die Einnahme der Studienmedikation seitens der Probanden objektiviert werden. Da aufgrund der physikalischen Gegebenheiten eine Entnahme von Blutproben während der fMRT-Untersuchung nicht möglich

war, berechneten wir durch lineare Interpolation der ATMX- Serumspiegel die Konzentrationen zum mittleren Zeitpunkt der fMRT-Sitzung (siehe Abschnitt 3.1).

### 2.6 Neuropsychologische Testverfahren

Neben der in Absatz 2.9 erläuterten fMRT- Untersuchung wurden eine Reihe neuropsychologischer Testverfahren angewandt, die eine mögliche Veränderung kognitiver Funktionen durch die Einnahme von 80 mg Atomoxetin widerspiegeln sollten. Diese Untersuchungen wurden an jedem Messtag zu drei verschiedenen Zeitpunkten (t0, t2 und t5; siehe Abbildung 1) durchgeführt, so dass Veränderungen im Verlauf beobachtet werden sowie eine Korrelation mit den ATMX- Blutserumkonzentrationen möglich sein sollte. Die neuropsychologische Testung wird nachfolgend im Einzelnen beschrieben und beinhaltete folgende Verfahren: "Zahlenspanne vorwärts/rückwärts' (digit span), die Subtests ,Arbeitsgedächtnis' und .Alertness' aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP; Zimmermann und Fimm 1993) sowie ein Paradigma zur schnellen visuellen Exploration (visual pop-out search; Treisman und Sato 1990; Derrington 1996).

### 2.6.1 Zahlenspanne

Zur Überprüfung der Kurzzeitgedächtnisspanne wurde die Zahlenspanne (digit span) aus der Wechsler-Memory-Scale-R (Wechsel 1987) durchgeführt. Den Probanden wurden dabei Zahlenreihen zunehmender Länge (3 - 8 Zahlen) vorgelesen, die in gleicher Reihenfolge frei wiederholt werden mussten (Zahlenspanne vorwärts). Bei der Zahlenspanne rückwärts hingegen wurde die rückwärtige Reproduktion der Zahlenreihe verlangt. Waren zwei Reproduktionen von Zahlenreihen gleicher Länge fehlerhaft, wurde der erreichte Punktewert durch die zuletzt richtig reproduzierte Zahlensequenz festgelegt. Die maximal erreichbare Punktezahl betrug 12 Punkte pro Durchgang. Zur Sicherstellung der Durchführungsobjektivität wurden den Teilnehmern die Zahlen in einer Präsentationsrate (ISI = Inter-Stimulus-Intervall) von etwa einer Zahl pro Sekunde vorgelesen. Bei diesen Tests sollte der Proband somit Einzelinformationen in einer

Reproduktionen als Indikator für die Kapazität des Arbeitsgedächtnisses gewertet wurde. Die erreichten Punktewerte gingen in Form von arithmetischen Mittelwerten in die Analyse ein.

### 2.6.2 Arbeitsgedächtnis

Zur ergänzenden Testung von Arbeitsgedächtnisanforderungen wurde der Subtest ,Arbeitsgedächtnis' aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP; Zimmermann und Fimm 1993) verwendet. Hier wurden Einzel-Ziffern kontinuierlich an einem Bildschirm dargeboten. Der Proband sollte durch Tastendruck reagieren, wenn eine Zahl mit der vorletzten gezeigten Zahl übereinstimmte. In der Auswertung wurden Reaktionszeiten der korrekt gegebenen Antworten als abhängige Variablen berücksichtigt.

2.6.3 Alertness

Zur Testung der Aufmerksamkeitsleistung wurde der Subtest 'Alertness' (TAP; Zimmermann und Fimm 1993) herangezogen, in dem die Probanden das Erscheinen eines großen, zentrierten 'X' (Zielstimulus) auf einem Bildschirm mittels Tastendruck so schnell wie möglich quittieren sollten. Der Zielstimulus wurde in vier Blöcken mit je 20 Durchgängen gezeigt, wobei dem visuellen Reiz im zweiten und dritten Block ein akustischer Reiz in Form eines Warntons voraus ging (ABBA- Design; A= Durchführung ohne Warnreiz; B= Durchführung ohne Warnreiz). Das zeitliche Intervall zwischen Ton und visuellem Stimulus variierte zufällig. Als Kennwert für das Ausmaß der Alertnessreaktion wurde die Phasische Alertness bestimmt (siehe Abbildung 2) und ging als abhängige Variable in die Auswertung mit ein.

Abbildung 2: Formel zur Berechnung der Alertnessreaktion (phasische Alertness)

 $(AR = Alertnessreaktion, MD_{RZm} = Median der Reaktionszeiten in Durchgängen mit Warnton, MD_{RZo} = Median der Reaktionszeiten in Durchgängen ohne Warnton, MD_{RZges} = Median aller Reaktionszeiten)$ 

 $AR = (MD_{RZm} - MD_{RZo}) / MD_{RZges}$ 

Unter phasischer Alertness wird dabei, im Gegensatz zu tonischer Alertness, die Fähigkeit verstanden, in Erwartung eines Reizes hoher Priorität das Aufmerksamkeitsniveau zu steigern (Jasper und Sharpless 1956).

Weiterhin wurden die Reaktionszeitenmediane aus Durchgängen mit sowie ohne Warnton getrennt voneinander ausgewertet. Damit sollte der Ursprung einer möglichen Veränderung des Kennwerts Phasische Alertness spezifiziert werden können.

#### 2.6.4 Visual pop-out search

Zur Erfassung der visuellen Aufmerksamkeit wurde ein Paradigma zur schnellen visuellen Exploration (visual pop-out search) durchgeführt (Treisman und Sato 1990; Derrington 1996). Dabei sollte als Ziel-Stimulus (Target) ein schräg nach rechts stehender Balken in einer Menge von senkrecht stehenden Balken (Distraktoren) gleicher Farbe und Größe visuell entdeckt und mittels Tastendruck (linke Taste) schnellstmöglich quittiert werden (pop-out search). Eine Präsentation ohne Target sollte mittels der rechten Taste beantwortet werden. Die visuelle Präsentation der Umgebungsreize variierte in der Anzahl an Distraktoren zwischen 4, 8 oder 12 angezeigter, senkrecht stehender Balken. Aus insgesamt 24 Durchgängen (zwölf mit und zwölf ohne Ziel-Stimulus) resultierte daher eine Gesamtzahl von 72 Durchläufen pro Messzeitpunkt, die in randomisierter Reihenfolge durchgeführt wurden. Aufgrund zweier unterschiedlicher Bedingungen in der Aufgabenstellung sind folglich zwei verschiedene Antwortcharakteristika in Form von Reaktionszeitenveränderungen über zunehmender Anzahl an Items bestimmbar. Im Falle der pop-out Suche ist theoriegemäß keine Zunahme der mittleren Reaktionszeiten über zunehmender Menge an Distraktoren zu erwarten. Als Kennparameter sowie zur Reduktion von Faktorstufen wurden mittels linearer Regressionslösung Steigungsfaktoren der Reaktionsgerade über zunehmender Anzahl an Distraktoren aus den Medianen richtiger Einzelreaktionen individuell errechnet. Diese Parameter stellten die Grundlage für die Evaluation der Medikationseffekte in der Datenanalyse dar. Bei Darbietungen ohne Target ist eine Abhängigkeit der richtigen Reaktionszeiten von der Anzahl zu verarbeitender Items zu erwarten und die mittleren Reaktionszeiten über zunehmender Anzahl der Distraktoren steigen an. Theoriegemäß sind die Steigungsgradienten in dieser

Funktion über die Gruppe sowie über Einzelsubjekte signifikant von Null verschieden.

#### 2.7 Selbstbeurteilungsskalen

Neben den beschriebenen neuropsychologischen Testverfahren zur Prüfung des kognitiven Funktionsniveaus wurden ebenfalls zu drei Zeitpunkten an einem Sitzungstag (t0, t2 und t5) Selbstbeurteilungsskalen zur Evaluation des subjektiven Befindens eingesetzt (siehe Abbildung 1). Dabei sollten vor allem somatosensorische Veränderungen und Änderungen des subjektiven Wohlbefindens durch die Einnahme von 80 mg Atomoxetin im Vergleich zu Placebo erfasst und beurteilt werden.

2.7.1 Befindlichkeits-Skala (Bf-S)

Die Befindlichkeits-Skala (Von Zerssen 1976a) stellt einen Bestandteil der Klinischen Selbstbeurteilungs-Skalen (KSb-S) aus dem Münchener Psychiatrischen Informations-System (PSYCHIS München) dar, die der Erfassung subjektiven Befindens dient. Es werden des momentanen darin 28 Gegensatzpaare von Adjektiven (z.B. "frisch – matt", "entspannt – gespannt" etc.) aufgeführt, die von den Probanden entsprechend ihres derzeitigen Befindens angekreuzt werden mussten. Daneben stand den Teilnehmern die Rubrik ,wedernoch' zur Verfügung. In die Auswertung ging der Testscore als Summe der Punktwerte ein, wobei dem positiven Pol Null Punkte, dem negativen Pol zwei Punkte und dem Indifferenzpunkt ein Punkt zugeordnet wurde. Das heisst je höher der individuelle Summenscore, umso negativer wurde die allgemeine subjektive Befindlichkeit eingestuft.

2.7.2 Beschwerden-Liste (B-L)

Als weiterer Bestandteil der Selbstbeurteilungs-Skalen (PSYCHIS München) wurde die Beschwerden-Liste (B-L) herangezogen, um das Ausmaß subjektiver Beeinträchtigung durch überwiegend körperliche bzw. Allgemeinbeschwerden zu erfassen (Von Zerssen 1976b). Inhaltlich kennzeichneten die insgesamt 24 Items

insbesondere Allgemeinbeschwerden (z.B. "Müdigkeit" etc.) und lokalisierbare körperliche Beschwerden (z.B. "Kopfschmerzen bzw. Druck im Kopf oder Gesichtsschmerzen"). Augenblickliche Beschwerden konnten in vier Abstufungsgraden ,stark' (3 Punkte), "mäßig' (2 Punkte), "kaum' (1 Punkt) und ,gar nicht' (0 Punkte) angegeben werden und wurden als Summenscore ausgewertet.

2.7.3 Adjective Rating Scale (ARS)

Zur weiteren Objektivierung des Befindens wurde die Adjective Rating Scale (ARS; Oliveto et al. 1992) eingesetzt, die sich in zwei Subskalen unterteilt. Jede davon hat einen Umfang von 16 Eigenschaftsbegriffen, wobei die "Stimulation-Subskala' Adjektive wie "aktiv", "nervös" etc. vorgibt, während die "Sedation-Subskala' Beschreibungen wie beispielsweise "benommen" und "entspannt" beinhaltet. Die Studienteilnehmer wurden angehalten ihren augenblicklichen Zustand auf einer Skala von 0 (gar nicht) bis 4 (stark) festzuhalten. In der Auswertung wurden die daraus errechneten Summenscores für beide Skalen getrennt berücksichtigt. Der maximal zu erreichende Punktescore pro Subskala beträgt 64 Punkte.

2.8 Statistische Analysen der neuropsychologischen Testverfahren und Selbstbeurteilungsskalen

Die Grundlage der statistischen Analysen oben genannter neuropsychologischer Tests und Selbstbeurteilungsskalen bildeten zentrale Maße korrekter Reaktionszeiten bzw. spezifisch berechenbare Kennparameter der einzelnen Testverfahren. Um statistische Zusammenhänge von Medikationseffekten auf diese Parameter zu testen, wurden Varianzanalysen für Messwiederholungen (analyses of variance, ANOVA) mit den beiden Hauptfaktoren Medikation (Verum, Placebo) und Zeit (t0, t2, t5) durchgeführt. Weiterhin wurde auf eine statistische Bedeutsamkeit der Interaktion beider Faktoren (Medikation mal Zeit) geprüft. Im Falle sichtbarer Änderungen der Kenngrößen zu den einzelnen Messzeitpunkten bei gleichzeitig fehlender statistischer Signifikanz der parametrischen varianzanalytischen Interaktionsterme wurden ergänzend parameterfreie Tests für gepaarte Stichproben (Wilcoxon Tests) zur Exploration möglicher

Medikationseffekte durchgeführt. Für alle statistischen Analysen wurde ein Signifikanzniveau von p < 0,05 festgelegt. Im Falle der univariaten Varianzanalysen für Messwiederholungen wurde möglichen Verletzungen der Varianzhomogenitäten durch Greenhouse-Geiser-Adjustierung der Freiheitsgrade Rechnung getragen (Greenhouse-Geiser Epsilon). Entsprechend werden Greenhouse-Geiser korrigierte p-Werte im Ergebnisteil berichtet. Für die explorativ durchgeführten parameterfreien Vergleiche der Kenngrößen unter Placebo und Verum für die verschiedenen Messzeitpunkte (t0, t2, t5) wurden keine weiteren Korrekturen für multiples Testen durchgeführt.

#### 2.9 fMRT-Prozedur

Die fMRT-Messungen wurden mit einem 3.0 Tesla Magnetom ALLEGRA (Siemens AG, Erlangen) Magnetresonanztomographen unter Verwendung einer Standard-Radiofrequenzspule durchgeführt.

Die funktionellen Bilddaten wurden mit BOLD (blood oxygen level dependent) -Kontrast sensitiven EPI-Sequenzen (echoplanar Imaging) aufgenommen. 33 Schichten mit einer Schichtdicke von 3,0 mm und einer Schichtlücke von 0,75 mm wurden in transversaler Schnittführung aufgenommen. Die Positionierung erfolgte entlang der AC-PC-Linie (AC= Commissura anterior; PC= Commissura posterior). Die Bildmatrix hatte eine planare Auflösung von 64 x 64 Bildelementen mit einer Kantenlänge von 3,6 x 3,6 mm. Die Echozeit (TE) betrug 39 ms, die Repetitionszeit (TR) war auf 2200 ms eingestellt. Der Flipwinkel betrug 90°.

An jedem Versuchstag wurden 608 Volumina aufgenommen, wobei die jeweils ersten zehn Volumina aufgrund von möglichen T1-Äquilibrationseffekten verworfen und nicht in die Analysen mit einbezogen wurden.

An einem der beiden Messtage wurden nach Ablauf des fMRT- Experiments T1gewichtete anatomische Aufnahmen mittels 3D MPRAGE-Sequenzen (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo) durchgeführt und 160 Schichten in sagittaler Richtung aufgenommen (Bandbreite (BW, Bandwidth) = 130 Hz/Px, TR = 2,3 s, TI = 1,1 s, TE = 3,93 ms, Flipwinkel (flip angle) = 12°, in-planare Auflösung: 256 × 256 pixel, Kantenlänge: 1 mm x 1 mm). Die Dauer einer anatomischen Aufnahme betrug ca. 8,5 Minuten.
Aufgrund der möglichen Veränderungen im kardiovaskulären System durch die noradrenerge Medikation sollte eine hierdurch bedingte mögliche Beeinflussung BOLD-Signals kontrolliert werden können. Daher führten wir des zur Untersuchung des regionalen zerebralen Blutflusses an beiden Messtagen MRbasierte Messungen der regionalen zerebralen Perfusion durch (MR-Protokoll CASL: continuous arterial spin labelling). Dabei wird anstelle eines Kontrastmittels das Blut selbst als Marker benutzt und durch kontinuierliche Signale unterhalb der zu messenden Schichten "magnetisch" markiert. Anschließend fließt das so markierte Blut in die Messregion ein. Im Anschluss zu jeder Bildaufnahme mit "magnetisch" markiertem Blut erfolgt die Aufnahme derselben Messregion jedoch ohne vorherige Markierung (Detre et al. 1994; Wang et al. 2005a, 2005b). Um offresonance-Artefakte zu minimieren, wurden modulierte, sinusförmige Amplituden als Markierungsimpulse verwendet. Die unterste Messschicht wurde 8 cm unterhalb des Zentrums der strukturellen Aufnahmen positioniert. Die magnetische Markierung erfolgte durch 20 Radiofreguenz-Impulse von 100 ms Dauer in einem Abstand von je 7,5 ms. Ein Abstand von einer Sekunde zwischen dem Ende des Markierungsimpulses und der Bildaufnahme wurde eingefügt, um Effekte durch unterschiedliche Transitzeiten des markierten Blutes zu minimieren. Verschaltete T2\*-gewichtete Aufnahmen mit und ohne magnetischer Markierung wurden mittels gradienten-echoplanaren Aufnahmeseguenzen (EPI) mit einer Repetitionszeit (TR) von 4000 ms und einer Echozeit (TE) von 16 ms durchgeführt (BW = 3005 Hz/Pixel, 64 x 64 Pixel; 3,6 x 3,6 mm<sup>2</sup> Kantenlänge). Insgesamt wurden 18 Schichten im Abstand von 1.5 mm in aufsteigender Richtung entlang der AC-PC-Linie aufgenommen. Die Schichtdicke betrug 5 mm. Eine Perfusionsmessung erfasste jeweils 60 markierte sowie unmarkierte Bilder. Die dafür notwendige Dauer war 4 Minuten. Aufgrund technischer Schwierigkeiten während der magnetresonanztomographischen Untersuchung wurden drei Probanden des Studienkollektivs aus der Gesamtanalyse ausgeschlossen.

#### 2.9.1 Go-/NoGo- fMRT- Aufgabe

Die in der Studie verwendete funktionelle Aktivierungsaufgabe entspricht einer klassischen Go-/NoGo- Aufgabe in Kombination mit einem Eriksen Flanker-Paradigma (Eriksen und Eriksen 1974). Dem Prinzip der Go-/NoGo- Aufgaben

liegt zugrunde, dass Versuchspersonen auf eine Klasse von Stimuli reagieren (Go-Trials), während sie die Reaktion auf eine zweite Klasse von Reizen inhibieren sollen (NoGo-Trials). Damit soll die spezifische Fähigkeit zur Unterdrückung einer nicht-adäquaten Reaktion überprüft werden. Die Kombination mit einer Eriksen Flanker- Aufgabe bestand darin, dass zusätzlich zu den Ziel-Stimuli (Target) nicht zu beachtende Reize (Flanker) präsentiert wurden.

Den Probanden wurde in jedem einzelnen Durchgang (trial) eine Folge von fünf Buchstaben präsentiert, wobei nur auf den mittleren Buchstaben (Ziel-Stimulus, Target) geachtet werden sollte. Die Aufgabe bestand darin, möglichst schnell die linke Taste der Tastatureinheit zu drücken, wenn der Buchstabe ,R' präsentiert wurde bzw. die rechte Taste zu drücken, sobald der Buchstabe ,U' als Ziel-Stimulus erschien. Bei Erscheinen der Buchstaben ,P' oder ,V' in mittlerer Position sollte keine Antwort über Tastendruck erfolgen und die Reaktion inhibiert werden. Die flankierenden Reize (Flanker) wurden in Form der genannten Buchstaben beiderseits der Targets dargeboten (siehe Abbildung 3).

Versuchspersonen sollten somit für Die den zentralen Reiz eine Klassifikationsentscheidung treffen und gleichzeitig dargebotene Distraktoren (Flanker) ignorieren. Als Distraktoren wurden dabei Buchstaben gewählt, die den Ziel-Stimuli in ihrem Erscheinungsbild ähnlich waren und somit visuell selektiv verarbeitet werden mussten. Aufgrund der möglichen Kombinationen von Buchstaben als Ziel- bzw. Flanker-Stimuli waren kongruente Bedingungen von Inkongruenten zu unterscheiden. In inkongruenten Durchgängen wurden Reizmuster dargeboten, die widersprüchliche Informationen beinhalteten, d.h. der Zielreiz wurde von Buchstaben flankiert, die auf eine andere Antwort hindeuteten (PPRPP, VVUVV, RRPRR und UUVUU). Im Gegensatz dazu wurden bei kongruenten Reizmustern ausschließlich Stimuli präsentiert, die in der erwarteten Antwort komplementär zum Target waren (UUUUU, RRRRR, PPPPP, VVVV) und die gleiche Reaktionen verlangten. Aufgrund der möglichen Kombination verschiedener Faktoren wie Aufgaben-Bedingungen (Go/NoGo-Kondition), Aufgabentypen (kongruente/ inkongruente Stimuli) sowie unterschiedliche Target-Buchstaben (type of target letter), resultieren acht Kombinationen dieser Faktoren, die in Tabelle 4 zusammengefasst sind.

Tabelle 4: Darstellung der möglichen Kombinationen von Aufgaben-Bedingungen (Go-/NoGo-Bedingung), Aufgabentypen (kongruente / inkongruente Stimuli) und Art des Zielreizes innerhalb des Go/NoGo- Eriksen- Flanker- Paradigmas (Eriksen und Eriksen 1974)

	Kongruente Stimuli	Inkongruente Stimuli
Go- Bedingung	RRRR	PPRPP
	υυυυυ	VVUVV
NoGo- Bedingung	PPPPP	RRPRR
	VVVVV	UUVUU

Jede Kombination dieser Faktoren wurde in einem gesamten Experiment 33mal gezeigt, so dass sich daraus eine Gesamtzahl von 264 Einzeldurchgängen ergibt.

Vor den Reizdarbietungen wurde für 500 ms ein Kreuz eingeblendet, das von den Probanden visuell fixiert werden sollte (Fixationskreuz). Im Anschluss erfolgte die Präsentation der Zielstimuli für eine Dauer von 200 ms. Die Studienteilnehmer mussten in oben genannter Weise mittels Tastendruck auf den Zielreiz innerhalb eines individuell festgesetzten Zeitintervalls reagieren (siehe Abbildung 3).



Abbildung 3: Schematische Darstellung des Experminentaldesigns während der funktionellen Magnetresonanz-Tomographie (fMRT)- Untersuchung (Go-/NoGo- Eriksen- Flanker- Aufgabe)

Bei verspätetem Tastendruck im Falle von Go-Konditionen wurde die Aufforderung schneller' am Bildschirm angezeigt. Das zeitliche Grenzintervall, innerhalb dessen eine Reaktion auf Go-Durchgänge erfolgen sollte, wurde vor Beginn der fMRT-Untersuchung ausserhalb des Magnetresonanztomographen anhand einer Parallelversion dieser Aufgabe bestimmt. Dafür wurden die Mittelwerte der Reaktionszeiten in korrekten kongruenten und inkongruenten Go-Durchgängen berechnet und als zeitliche Grenze festgelegt. Dies sollte gewährleisten, dass in Folge des Zeitdrucks ausreichend fehlerhafte Go- und NoGo- Entscheidungen zustande kommen. Darüber hinaus erlaubt die hier verwendete Grenzmethode eine getrennte Beurteilung von korrekten Antworten mit unterschiedlichem Zeitbedarf. Die Leistungen in diesem Übungsdurchgang verlangten für einen Teilnehmer eine um 10 ms niedrigere zeitliche Grenze am Verum-Messtag und für einen Probanden eine um 10 ms niedrigere Grenzzeit am Placebo-Messtag. Lediglich für einen Studienteilnehmer wurde für den Verum-Messtag eine um 40 ms höhere zeitliche Grenze im Vergleich zum Placebo-Sitzungstag festgesetzt. Für neun der insgesamt zwölf Studienteilnehmer wurden keine unterschiedlichen zeitlichen Grenzen zwischen den beiden Messtagen gewählt. Die mittlere Reaktionszeit über alle Studienteilnehmer betrug 457,5 ms (SD = 18,2 ms) während den Verum- und 454,2 ms (SD = 15,1 ms) während den Placebo-Messtagen. Die mittlere Reaktionszeitendifferenz von 3,3 ms war zwischen den beiden Messtagen nicht signifikant voneinander verschieden (one sample t-Test: t(11) = 0.938; p = 0.184).

Die Präsentation der Experimentalbedingungen erfolgte mit Hilfe der ERTS<sup>®</sup>-Software (Experimental Run Time System) und war an das MRT-Triggersignal angepasst, um einen synchronen Ablauf zwischen Experiment und fMRT-Aufnahmen zu gewährleisten. Im Magnetresonanztomographen wurden den Probanden die Reize via LCD-Brille (Resonance Technologies, Northbridge CA; USA) präsentiert und die einzelnen Reaktionen mittels einer MR-kompatiblen Tastatur aufgezeichnet. An beiden Messtagen fand die fMRT-Untersuchung zum Zeitpunkt des erwarteten maximalen Blutserumspiegels an Atomoxetin statt (t3; siehe Abbildung 1).

Die Durchführung der fMRT-Aufgabe erfolgte im Rahmen eines schnellen ereignis-korrelierten Designs mit einer raschen Abfolge der einzelnen Durchgänge. Infolge der acht unterschiedlichen Kombinationen der einzelnen Faktoren konnte ein mittlerer zeitlicher Abstand von 19,45 Sekunden für die Präsentation zweier Durchgänge ein- und derselben Ereignisklasse (stimulus onset asynchrony (SOA)) erreicht werden.

#### 2.9.2 Funktionelle Analyse der fMRT-Daten sowie fMRT-Experimentaldesigns

Die Analyse der fMRT-Daten wurden mit dem Softwarepaket Statistical Parametric Mapping (SPM5, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) implementiert in MATLAB<sup>®</sup> Version 7.3 (R2006b; MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, USA) durchgeführt. Diesem statistischen Ansatz liegen das Allgemeine Lineare Modell (ALM) sowie die Gauss-Feld-Theorie zugrunde.

In einem ersten Schritt erfolgte die Festsetzung eines Nullpunktes in der dreidimensionalen Bildmatrix. Als anatomischer Referenzpunkt diente die Commissura anterior (AC). Anschließend wurden die experimentellen Zeitserien jedes Messtages einer so genannten slice-time-Korrektur unterzogen. Damit wird die Verzögerung der Signalregistrierung infolge der seriellen Aufnahmetechnik durch zeitliche Interpolation der Signalintensitäten kompensiert. In einem weiteren Schritt wurden die aufgenommenen Zeitserien retrospektiv mittels rigid-body Transformationen in den drei Hauptraumrichtungen bewegungskorrigiert (realignement). Im Anschluss erfolgte eine in der Zeitfolge der beiden Messtage durchgeführte räumliche Koregistrierung der Zeitserien aus der ersten und zweiten Messsitzung. Für jeden Probanden wurde der strukturelle Datenssatz (T1gewichtete MPRAGE) mit dem Mittelwertsbild der ersten bewegungskorrigierten Zeitserie koregistriert. Durch eine Kombination linearer und nicht-linearer Transformationen wurden die Zeitserien auf ein standardisiertes T1-Template (Referenzmuster) in das stereotaktische MNI-Koordinatensystem (Montreal Neurological Institute) überführt und damit normalisiert. In einem letzten Schritt der Bilddaten-Vorverarbeitung wurden die normalisierten Bilddaten mit einer Gauss' schen Filtermaske (Kernel) räumlich geglättet (full width at half maximum (FWHM): 10 mm).

#### 2 Material und Methoden

Die einzelnen Ereignistypen (siehe weiter unten) wurden als Folgen von delta-Funktionen zu Stimulus-Beginn (stimulus onset) formuliert und mit einer kanonischen hämodynamischen Antwortfunktion (HRF, hemodynamic response function) konvolviert. Die hieraus entstehenden modellhaften Zeitverläufe dienten im Rahmen eines linearen Regressionsansatzes als Prädiktoren der gemessenen Zeitverläufe. Die Höhe des berechneten Zusammenhangs zwischen Prädiktor und experimentellen Zeitverlauf wurde im Anschluss für jedes Bildelement berechnet und diente als Schätzer (parameter estimate) für das Ausmaß der gemittelten neuronalen Aktivierung bezogen auf den jeweiligen Ereignistyp. Eine zweite Gruppe an Prädiktoren wurde der Designmatrix in Form von den aus der Bewegungskorrektur erhaltenen, sechs Bewegungsparameter hinzugefügt (drei für Translationen, drei für Rotationen). Für die Berechnung der Parameter-Schätzwerte der Regressoren wurden die Zeitserien auf einen Grand Mean von 100 über alle Voxel und Volumina skaliert. Niederfrequente Drifts der Signalintensität wurden mittels Hochpass-Filter auf der Basis von Cosinus-Funktionen bei 1/128 Sekunden Grenzfrequenz zeitlich gefiltert. Die Modell-Schätzung wurde hinsichtlich serieller Korrelationen auf Basis eines autoregressiven Modells erster Ordnung korrigiert.

Subjektbezogene Analysen wurden gesondert nach dem Faktor Medikation (Verum, Placebo) durchgeführt. Die individuellen Ereignisse aus dem fMRT-Experiment wurden dazu den Kategorien Aufgabenkondition (Go-, NoGo-Bedingung), Aufgabentyp (kongruent, inkongruent), Antwortreaktion (korrekt, inkorrekt) sowie Zeitlimit (Antwort innerhalb bzw. außerhalb des zeitlichen Limits) zugewiesen. Zwischen den unterschiedlichen Target-Buchstaben wurde in der Modellformulierung nicht mehr unterschieden. Einzelne Haupteffekte für korrekte und inkorrekte inkongruente NoGo-Durchgänge wurden als Mittelwerte einseitiger einfacher Kontraste berechnet. In die Gruppenanalyse wurden die spezifischen Kontrastbilder in ein Random-Effects-Modell einbezogen. Um Medikationseffekte zu testen wurden zwei Varianzanalysen für Messwiederholungen mit den beiden Hauptfaktoren Medikation und Aufgabentyp durchgeführt. Weiterhin sollte der Faktor Subjekte die Variabilität aus individuell unterschiedlichen mittleren Signalintensitäten modellieren. Die beiden Varianzanalysen unterschieden sich hinsichtlich der mit einbezogenen Ko-Variaten sowie in den Medikationseffekten,

die durch diese geprüft werden sollte.

Im Rahmen der ersten Varianzanalyse wurden Medikationseffekte einmal unter Einbeziehung der interpolierten Herzfrequenzen zum Zeitpunkt der fMRT-Untersuchung getestet, zum anderen ohne deren Berücksichtigung. Dies sollte erneut für einen möglichen Einfluss der erhöhten Herzfrequenzen unter Atomoxetin kontrollieren, obwohl die Analysen der mittleren Perfusionsraten generell zeigen konnten, dass die unter Medikation leicht erhöhten Herzraten keinen Einfluss auf die zerberale Perfusionsunterschiede zum Zeitpunkt t3 haben (siehe Ergebnisse, Abschnitt 3.6). Ein Vergleich der statistischen Karten aus beiden Varianzanalysen (mit und ohne die Ko-Variate Herzrate) zeigte keinen Unterschied in Höhe und Ausmaß signifikanter Medikationseffekte (zur Berechnung siehe unten).

Durch diese erste Varianzanalyse sollten Gehirnregionen abgegrenzt werden können, die einen signifikanten Medikationseffekt im Sinne einer Interaktion der Faktoren Medikation und Antworttyp (korrekte und falsche Reaktionen in der Aufgabenbedingung inkongruenter NoGo) zeigen und dabei möglicherweise mit einem Anstieg der Fehlerraten unter Verum assoziiert sind. Folglich wurde die Inferenz signifikanter Medikationseffekte lokal auf Voxel begrenzt (inklusive Maskierung), die eine signifikant höhere neuronale Aktivierung (p < 0,005; unkorrigiert) auf korrekte NoGo-Stimuli im Vergleich zu fehlerhaften NoGo-Durchgängen unter Placebo aufweisen und damit ein korrektes Stop-Signal indizieren. Innerhalb dieser Maske wurden Medikationseffekte mittels einseitiger t-Tests auf Medikation-mal-Antworttyp Interaktionen bei einem Signifikantsniveau von p < 0.05 (FDR- korrigiert; false discovery rate für multiple Vergleiche) geprüft. Innerhalb der durch diese Analysen abgegrenzten Regionen, führten wir wiederum Regressionsanalysen mit dem Anstieg der individuellen Fehlerrate zwischen Verum- und Placebo-Sitzungen als Prädiktor durch. Die Signaldifferenzen bezüglich korrekter oder inkorrekter NoGo-Durchgänge unter Verum und Placebo gingen als abhängige Variable in die Analyse mit ein.

Mit der zweiten Varianzanalyse wurden Medikationseffekte hinsichtlich der Fehlerverarbeitungsprozesse geprüft. Dazu wurden die individuellen Fehlerraten in inkongruenten NoGo-Trials während der Verum- und Placebo-Messung als Ko-Variate in das Modell eingefügt, um die steigende Rate fehlerhafter NoGo-

Antworten unter Verum varianzanalytisch zu berücksichtigen. Wiederum wurden die Medikationseffekte dabei als Mittelwerte einseitiger t-Tests auf die Interaktion der Faktoren Medikation mal Antworttyp geprüft. Diese Medikationseffekte wurden innerhalb einer Maske bewertet, die diejenigen Voxel beinhaltete, in denen während der Placebo-Sitzung die Differenzen neuronaler Aktivität nach inkorrekten NoGo- Durchgängen größer waren als für korrekte NoGo- Antworten und damit ein Fehlersignal aufweisen (p < 0,005; unkorrigiert). Die statistische Analyse der Medikationseffekte erfolgte mit einem Signifikanzniveau von p < 0,05 (FDR- korrigiert für multiple Vergleiche).

#### 2.9.3 Analyse der MR- Perfusion

Die statistische Analyse der MR-basierten Perfusionsdaten erfolgte wiederum mit dem Softwarepaket Statistical Parametric Mapping (SPM5, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) basierend auf MATLAB<sup>®</sup> (MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, USA). Weiterhin verwendeten wir eine in MATLAB<sup>®</sup> Version 7.3 implementierte Toolbox unter SPM5, die auf einem Skript von Wang et al. (2005a, 2005b) und Rao et al. (2007) vom Zentrum für funktionelle Bildgebung der Universität Pennsylvania (USA) basiert. Es beinhaltet ein so genanntes single compartment continuous arterial spin labelling (CASL) Perfusionsmodell (Wang et al. 2005a) zur Rekonstruktion von Perfusions-Rohdaten aus echoplanaren MR-Bilddaten. Damit kann durch Subtraktion markierter und unmarkierter Bildakquisitionen der regionale zerebrale Blutfluss (rCBF, regional cerebral blood flow) in Milliliter / 100g Gehirngewebe / Minute quantifiziert werden.

Durch Prozesse der Bewegungskorrektur wurden die Bilddaten zunächst um mögliche Artefakte korrigiert und in einen weitgehend gemeinsamen geometrischen Raum gebracht. Die aus der Subtraktion von markierten und nichtmarkierten Bilddaten entstandenen Differenzbilder wurden in absolute rCBF-Bilder konvertiert. Ein Mittelwertsbild der Perfusions-Zeitserie des zweiten Messtages wurde auf das Mittelwertsbild der Zeitserie der Untersuchung am ersten Tag koregistriert. Diese Transformationsmatrix wurde auf die rCBF- Bilder des zweiten Versuchstages angewandt, so dass schließlich alle rCBF- Bilder über die Sitzungen hinweg aufeinander abgestimmt vorlagen. Subjektspezifische rCBF-Bilder wurden durch Normalisierung des Mittelwertbildes der ersten Untersuchung

in das kanonische MNI-EPI-Gehirn (Montreal Neurological Institute) überführt. Die normalisierten rCBF-Bilder wurden mit einer isotropen dreidimensionalen Gauss' schen Filtermaske (10 mm FWHM) geglättet. Das Allgemeine Lineare Modell bildete die Grundlage zur Berechnung gemittelter rCBF-Bilder der einzelnen Studienteilnehmer für Placebo- und Verum-Sitzungen und beinhaltete die Parameter der Bewegungskorrekturen als Ko-Variaten. Die rCBF-Bilder wurden auf einen Grand Mean von 50 Milliliter / 100g / Minute skaliert.

Subjektbezogene mittlere rCBF-Bilddaten aus beiden Sitzungen (Verum, Placebo) gingen in die Gruppenanalysen ein, die mittels gepaarter t-Tests durchgeführt wurden. Um Unterschiede im mittleren regionalen zerebralen Blutfluss zwischen Verum- und Placebo-Sitzungen ableiten zu können wurden einseitig formulierte t-Kontraste (Verum - Placebo) mit unterschiedlichen Schwellenwerten zur statistischen Signifikanz berechnet.

## 3 Ergebnisse

Aufgrund technischer Schwierigkeiten sowie des irrtümlich eingeschlossenen Probanden mit CYP450-2D6-intermediate-Metabolisierungsstatus (IM) wurden insgesamt vier Personen vom Studienkollektiv und aus der Gesamtanalyse ausgeschlossen. Die aufgeführten Ergebnisse basieren daher auf einer Stichprobe von 12 Probanden (n=12). Bei keinem der Teilnehmer kam es zu schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen (UAWs) durch die Einnahme von 80 mg Atomoxetin (ATMX). Allenfalls wurden leichte Allgemeinbeschwerden (Übelkeit oder Nervosität) beschrieben, die statistisch nicht objektiviert werden konnten.

## 3.1 Atomoxetin-Blutserumkonzentrationen im Zeitverlauf

Den Probanden wurden an beiden Messtagen venöse Blutproben zur Bestimmung der ATMX-Serumkonzentration an den Zeitpunkten t2, t3 sowie t4 abgenommen. Die Analysen dieser Serumproben zeigten im Mittel eine Atomoxetin-Konzentration von 532,5 ng ATMX pro ml Serum (SD = 104,7 ng/ml). In der Stichprobe der 12 Studienteilnehmer mit extensivem Metabolisierungsstatus variierten die Konzentrationen zwischen 278,0 und 1018,0 ng/ml. Bei keinem der Probanden konnte Atomoxetin in den Blutproben während der Placebo-Untersuchung nachgewiesen werden, wodurch die korrekte Einhaltung des Randomisierungsplans bestätigt wurde. Die im Rahmen der statistischen Analyse berechneten Mittelwerte der ATMX-Serumkonzentrationen zu den jeweiligen Messzeitpunkten sind in Abbildung 4 grafisch dargestellt.

Eine Varianzanalyse für Messwiederholungen (analysis of variance, ANOVA) zeigte einen statistisch signifikanten Einfluss des Faktors Zeit auf die Veränderungen der ATMX- Blutserumspiegel im Verlauf (F (2,22) = 78,57; G.-G.  $\varepsilon$  = 0,538; p < 0,001). Post-hoc Analysen (Newman-Keuls; nominales Alpha = 0,05) zum paarweisen Vergleich der Mittelwerte an den jeweiligen Messzeitpunkten zeigten einen statistisch signifikanten Abfall (p < 0,001) der Atomoxetin-Serumkonzentrationen vom Zeitpunkt t2 (721,4 ng/ml; SD = 158,7 ng/ml) zu t3 (450,2 ng/ml; SD = 91,8 ng/ml). Statistisch signifikante Mittelwertsunterschiede

zwischen den Zeitpunkten t3 und t4 (427,1 ng/ml; SD = 84,2 ng/ml) konnten hingegen nicht beobachtet werden (p = 0,386).



Abbildung 4: Darstellung der Atomoxetin-Blutserumkonzentrationen in Abhängigkeit der Zeit

Dargestellt sind arithmetische Mittelwerte der Atomoxetin- Blutserumkonzentrationen (ng/ml) mit *zweifacher* Standardabweichung zu den Messzeitpunkten t2, t3 und t4. ATMX = Atomoxetin; Rot = arithmetische Mittelwerte der Atomoxetin- Blutserumkonzentrationen der 12 Probanden mit Cytochrom-P450-2D6-extensive- Metabolisierungsstatus; Blau = Atomoxetin- Blutserumkonzentration des Probanden mit Cytochrom-P450-2D6-intermediate- Metabolisierungsstatus.

Um die Notwendigkeit des Ausschlusses des Probanden mit CYP450-2D6intermediate-Metabolisierungsstatus (IM) weiter zu rechtfertigen, sind ebenfalls dessen Serumkonzentrationen in Abbildung 4 dargestellt (blaue Kurve). Deskriptiv kann damit der enge und vergleichsweise direkte Zusammenhang der Pharmakokinetik von ATMX mit dem CYP450-2D6- Metabolisierungsstatus verdeutlicht werden. Bei dem Studienteilnehmer mit CYP450-2D6- intermediate-Phänotyp konnten Konzentrationen an Atomoxetin nachgewiesen werden, die oberhalb der zweifachen Standardabweichung der Probanden mit extensivem Metabolisierungsstatus (EM) liegen.

Des Weiteren verdeutlicht die grafische Darstellung den beschleunigten Abfall der Serumkonzentration über die Zeit nach einer Einmalgabe von 80 mg Atomoxetin. Da aufgrund der physikalischen Gegebenheiten eine Entnahme von Blutproben während der fMRT- Go-/NoGo- Untersuchung nicht möglich war, berechneten wir durch lineare Interpolation der ATMX- Serumspiegel die Konzentrationen zum mittleren Zeitpunkt der fMRT-Sitzung (tGNG\*). Diese Approximation ergab einen errechneten Serumspiegel von 531,5 ng ATMX pro ml Serum (SD = 106,5 ng/ml) zum Zeitpunkt tGNG\* (siehe Abbildung 5).



Abbildung 5: Darstellung der Atomoxetin-Blutserumkonzentrationen in Abhängigkeit der Zeit mit zusätzlich rechnerisch eingefügtem Zeitpunkt

Dargestellt sind arithmetische Mittelwerte der Atomoxetin- Blutserumkonzentrationen (n = 12) mit Standardabweichung zu den Messzeitpunkten t2, t3, t4 sowie interpolierte Werte für den zusätzlich eingefügten Zeitpunkt tGNG\*. ATMX = Atomoxetin.

Für die statistische Analyse des zeitlichen Verlaufs der Medikamentenspiegel mit zusätzlich eingefügtem Messzeitpunkt tGNG\* verwendeten wir wiederum eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) für Messwiederholungen, wobei sowohl die faktisch gemessenen Blutserumspiegel als auch die interpolierten ATMX-Konzentrationen pro Subjekt als abhängige Variablen aufgenommen wurden. Diese Varianzanalyse zeigte ebenfalls einen signifikanten Effekt des Faktors Zeit (F (3,33) = 78,01; G.-G.  $\epsilon$  = 0,363; p < 0,001). Zur weiteren Aufklärung der Zeitpunkte signifikanter Mittelwertsunterschiede wurden post-hoc Analysen (Newman-Keuls Tests) durchgeführt. Diese zeigten einen statistisch signifikanten Abfall der ATMX- Blutserumspiegel bereits vom Zeitpunkt t2 zu tGNG\* (p < 0,001) sowie vom Messzeitpunkt tGNG\* zu t3 (p < 0,001). Alle weiteren paarweisen Mittelwertsvergleiche waren statistisch nicht signifikant. Des Weiteren wurden im Rahmen einer multivariaten Varianzanalyse zur statistischen Absicherung des vorgefundenen Kurvenverlaufs **Trend-Tests** durchgeführt. Eine lineare Trendanalyse erbrachte ein signifikantes Ergebnis mit einem

Determinationskoeffizienten (R<sup>2</sup>) von 77,30 % (F (1,11) = 37,47; p < 0,001). Allerdings konnte eine weitere Trendanalyse auch einen statistisch bedeutsamen Effekt im Sinne eines quadratischen Abfalls der ATMX-Serumkonzentration mit einem vergleichsweise höheren Determinationskoeffizienten von R<sup>2</sup> = 88,40 % (F (1,11) = 83,81; p < 0,001) belegen.

## 3.2 Ergebnisse der Vitalparameter-Kontrollen

Die Kontrolle der Vitalparameter erfolgte mit Ausnahme der peripheren Blutdruckmessung zu fünf verschiedenen Zeitpunkten an einem Messtermin. Wiederum wurden aufgrund der genannten physikalischen Umstände der MR-Umgebung die Vitalparameter zum mittleren Zeitpunkt der fMRT-Messung durch lineare Interpolation geschätzt und entsprechend in die Auswertung mit einbezogen.

## 3.2.1 Herzfrequenz

Eine Analyse von Veränderungen der Herzfrequenz nach der Einnahme von 80 mg Atomoxetin erfolgte auf der Grundlage einer multivariaten Varianzanalyse für Messwiederholungen mit den Faktoren Zeit und Medikation (Placebo, ATMX) sowie einer Prüfung hinsichtlich deren Interaktion (Medikation mal Zeit). Im Detail zeigte sich ein statistisch signifikanter Haupteffekt für den Faktor Medikation (F (1,11) = 12,00; p = 0,005) als auch für den zweiten Hauptfaktor Zeit (F (5,55) = 14,07; G.-G.  $\epsilon$  = 0,669; p < 0,001). Die Interaktion der beiden Hauptfaktoren verfehlte auf Grundlage einer Greenhouse-Geiser Korrektur die Schwelle der statistischen Signifikanz (F (5,55) = 2,64; G.-G.  $\varepsilon$  = 0,578; p = 0,068). Allerdings zeigte sich mit p = 0,033 in nicht korrigierten Analysen der Trend einer statistisch signifikanten Interaktion der beiden Faktoren Medikation und Zeit. Post-hoc durchgeführte Newman-Keuls Tests (nominales Alpha = 0,05) indizieren einen statistisch signifikanten Unterschied der Herzfrequenzen bereits zum interpolierten Zeitpunkt tGNG\* (p = 0,034), der im weiteren zeitlichen Verlauf zunimmt (t3: p = 0,011, t4: p < 0,001, t5 p = 0,002). An den Messzeitpunkten t0 (p = 0,972) und t2 (p = 0,160) konnten hingegen keine statistisch signifikanten Unterschiede der Herzfrequenzen nach einer Einmalgabe von 80 mg ATMX im Vergleich zu Placebo festgestellt werden.



Abbildung 6: Zeitlicher Verlauf der Herzfrequenzen während den beiden Messtagen

Dargestellt sind die Herzfrequenzen in Form von arithmetischen Mittelwerten mit Standardabweichungen zu den Messzeitpunkten t0, t2, t3, t4, t5 sowie für den rechnerisch eingefügten Messzeitpunkt tGNG\*. Blau = Messwerte unter Placebo; Rot = Messwerte nach 80 mg Atomoxetin.

## 3.2.2 Mittlerer arterieller Blutdruck

Zur Beurteilung von peripheren Blutdruckveränderungen durch eine Einmalgabe von 80 mg Atomoxetin wurde der errechnete mittlere arterielle Blutdruck (MAP, mean arterial blood pressure; mmHg) zu den Zeitpunkten t0, t2, tGNG\*, t4 und t5 herangezogen (siehe Abbildung 1; zur Berechnung siehe Abschnitt 2.5.1). Eine Varianzanalyse (ANOVA) für Messwiederholung zeigte weder für den Hauptfaktor Medikation (F (1,11) = 0,63; p = 0,45) noch für den zweiten Faktor Zeit (F (4,44) = 0,56; G.-G.  $\varepsilon$  = 0,355; p = 0,52) einen statistisch signifikanten Effekt. Die Analyse hinsichtlich einer Interaktion der beiden Hauptfaktoren (Medikation mal Zeit) erbrachte ebenfalls keine statistisch signifikanten Ergebnisse (F (4,44) = 1,85; G.-G.  $\varepsilon$  = 0,638; p = 0,17). Die Abbildung 7 zeigt die grafische Darstellung der mittleren arteriellen Blutdruckwerte (MAP) im zeitlichen Verlauf an den beiden Messtagen.



Abbildung 7: Zeitlicher Verlauf des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP; mmHg) während den beiden Messtagen

Dargestellt sind mittlere arterielle Blutdruckwerte (MAP; mmHg) in Form von arithmetischen Mittelwerten mit Standardabweichungen zu den Messzeitpunkten t0, t2, t4, t5 sowie für den rechnerisch eingefügten Messzeitpunkt tGNG\*. Blau = Messwerte unter Placebo; Rot = Messwerte nach 80 mg Atomoxetin.

#### 3.2.3 Partielle Sauerstoffsättigung

In der Analyse der gemessenen sowie interpolierten partiellen Sauerstoffsättigungswerte (SpO<sub>2</sub>; %) konnte im Rahmen einer ANOVA für Messwiederholungen kein statistisch signifikanter Effekt der Hauptfaktoren Medikation (F (1,11) = 1,58; p = 0,24) und Zeit (F (5,55) = 0,50; G.-G.  $\varepsilon$  = 0,512; p = 0,66) nachgewiesen werden. Ebenfalls wurde die Interaktion der beiden Faktoren in der Auswertung geprüft und erbrachte kein statistisch signifikantes Ergebnis (F (5,55) = 1,46; G.-G.  $\varepsilon$  = 0,506; p = 0,25).

#### 3.3 Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchungen

#### 3.3.1 TAP - Alertness

In dieser neuropsychologischen Untersuchung waren vor allem Mittelwerte der Phasichen Alertness von besonderem Interesse und bildeten die Grundlage der Analysen. Diese wurden einschließlich der Standardabweichungen über die Probanden hinweg für jeden Messzeitpunkt berechnet und sind in Abbildung 8 grafisch dargestellt.



Abbildung 8: Zeitliche Verlauf der Phasischen Alertness an den beiden Messtagen Dargestellt sind arithmetische Mittelwerte des Kennwerts Phasische Alertness mit Standardabweichungen. Blau = Messwerte nach Placebo; Rot = Messwerte nach 80 mg Atomoxetin.

Eine Varianzanalyse für Messwiederholungen erbrachte weder einen signifikanten Effekt für den Hauptfaktor Medikation (F (1,11) = 0,56; p = 0,47) noch für den zweiten Hauptfaktor Zeit (F (2,22) = 1,48; G.-G.  $\varepsilon$  = 0,98; p = 0,25). Auch die Interaktion der beiden Hauptfaktoren wurde statistisch nicht signifikant (F (2,22) = 1,31; G.-G.  $\varepsilon$  = 0,98; p = 0,29).

Zur weiteren Exploration medikationsbedingter Effekte, die infolge der erhöhten interindividuellen Variabilitäten in einem parametrisch gebundenen Verfahren maskiert bleiben können, wurden die Mittelwerte der Phasischen Alertness zu den Messzeitpunkten zwischen Placebo und Verum mit Hilfe nichtparametrischer Tests (Wilcoxon) auf Überzufälligkeiten geprüft. Dabei zeigte sich für den Messzeitpunkt t2 der Hinweis auf eine signifikante Steigerung der Phasischen Alertness (Z = 1,96; p = 0,05) unter dem Einfluss von Atomoxetin im Vergleich zu Placebo. Zu den Zeitpunkten t0 und t5 zeigten parameterfreie Verfahren keine signifikanten Unterschiede (t0: Z = 0,08; p = 0,94; t5: Z = -0,29; p = 0,77). Aufgrund beinahe identischer Ausgangswerte zum Zeitpunkt t0 (baseline) erscheint es gerechtfertigt, den Unterschied zum Zeitpunkt t2 als statistisch bedeutsam zu berücksichtigen.

Zur weiteren statistischen Aufklärung der Veränderungen im Kennwert Phasische Alertness, wurden Reaktionszeitenmediane für Durchgänge ohne sowie mit Warnton getrennt voneinander ausgewertet. Eine grafische Darstellung dieser Reaktionszeitenmediane für die jeweiligen Aufgabenkonditionen erfolgt in den Abbildungen 9 und 10.



Abbildung 9: Reaktionszeiten während der Alertness-Aufgabe in Durchgängen <u>ohne</u> Warnton Dargestellt sind Reaktionszeitenmediane mit Standardabweichungen zu den einzelnen Messzeitpunkten t0, t2 und t5. Blau = Messwerte unter Placebo; Rot = Messwerte nach 80 mg Atomoxetin.

Hierfür wurde eine multivariate Varianzanalyse für Messwiederholungen (ANOVA) mit den drei Faktoren Medikation (Placebo, Verum), Zeit (t0, t2, t5) sowie Aufgabenkondition (mit Warnton, ohne Warnton) durchgeführt. Diese konnte einen statistisch signifikanten Einfluss des Faktors Zeit (F (2,22) = 5,0; G.-G.  $\varepsilon$  = 0,853; p = 0,022) belegen. Für die beiden weiteren Hauptfaktoren Medikation (F (1,11) = 0,18; p = 0,678) und Aufgabenkondition (F (1,11) = 2,93; p = 0,115) konnten keine signifikanten Effekt nachgewiesen werden. Eine Analyse hinsichtlich der Interaktion der Hauptfaktoren offenbarte keine statistisch überzufälligen Ergebnisse. Weder eine Medikation mal Zeit- (F (2,22) = 0,62; G.-G.  $\varepsilon$  = 0,548; p = 0,523), Medikation mal Aufgabenkondition- (F (1,11) = 0,62; p = 0,448), Zeit mal Aufgabenkondition- (F (2,22) = 1,21; G.-G.  $\varepsilon$  = 0,963; p = 0,317) noch eine Medikation mal Zeit mal Aufgabenkondition- (F (2,22) = 1,28; G.-G.  $\varepsilon$  = 0,966; p = 0,297) konnte mit statistisch signifikanten Resultaten nachgewiesen werden.

Wiederum wurden zur Aufklärung signifikanter Mittelwertsunterschiede zu den Zeitpunkten nichtparametrische Verfahren (Wilcoxon Tests) durchgeführt. Diese offenbarten für die Durchgänge ohne Warnton keine signifikanten Unterschiede in den Reaktionszeitenmedianen zu den Messzeitpunkten im Verum-Placebo-Vergleich (t0: Z = 0,00; p = 1,00; t2: Z = 1,69; p = 0,092; t5: Z = 0,27; p = 0,784). Während den Durchgängen mit vorausgehendem Warnton konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in den Reaktionszeiten zu den einzelnen Zeitpunkten t0 (Z = 0,67, p = 0,505), t2 (Z = 0,08, p = 0,937) oder t5 (Z = 1,60, p = 0,110) festgestellt werden.



#### Abbildung 10: Reaktionszeiten während der Alertness-Aufgabe in Durchgängen mit Warnton.

Dargestellt sind Reaktionszeitenmediane mit Standardabweichungen zu den einzelnen Messzeitpunkten t0, t2 und t5. Blau = Messwerte unter Placebo; Rot = Messwerte nach 80 mg Atomoxetin.

#### 3.3.2 TAP - Arbeitsgedächtnis

Eine Varianzanalyse für Messwiederholung zum Zeitpunkt t2 zeigte weder für den Hauptfaktor Medikation (F (1,11) = 0,60; p = 0,46) noch für den zweiten Hauptfaktor Zeit (F (2,22) = 2,85; G.-G.  $\varepsilon$  = 0,62; p = 0,11) überzufällige Veränderungen. Weiterhin wurde die Interaktion der beiden Hauptfaktoren statistisch nicht signifikant (F (2,22) = 0,07; G.-G.  $\varepsilon$  = 0,58; p = 0,83). Parameterfreie Tests für gepaarte Stichproben zur Kontrollanalyse (Wilcoxon Tests) zeigten keine statistischen Überzufälligkeiten an den Zeitpunkten t0 (Z = 0,47; p = 0,64), t2 (Z = 0,55; p = 0,58) oder t3 (Z = 0,31; p = 0,75).

#### 3.3.3 Zahlenspanne

Im Methodenteil war dargelegt worden, dass die beiden Maße "Zahlenspanne vorwärts" und "rückwärts" unterschiedliche Hirnfunktionen testen. Daher führten wir zwei getrennte Varianzanalysen zur Auswertung dieses Tests durch. Wiederum erfolgte die Datenauswertung anhand einer multivariaten Varianzanalyse mit den beiden Hauptfaktoren Medikation und Zeit. Ein statistisch signifikanter Effekt konnte weder für den Faktor Medikation (F (1,11) = 0,12; p = 0,73) noch für den Faktor Zeit (F (2,22) = 1,14; G.-G.  $\varepsilon$  = 0,84; p = 0,33) im Falle der "Zahlenspanne vorwärts" nachgewiesen werden. Die Prüfung hinsichtlich einer Interaktion der beiden Hauptfaktoren blieb ebenfalls unterhalb der Grenze einer statistischen Überzufälligkeit (F (2,22) = 0,85; G.-G.  $\varepsilon$  = 0,80; p = 0,42). Die durchgeführten Kontrollanalysen auf Grundlage eines nicht-parametrischen Verfahrens für gepaarte Stichproben (Wilcoxon-Tests) erbrachten keine Eraebnisse mit statistischer Signifikanz im Vergleich der Werte zu den Messzeitpunkten t0 (Z = 0,84; p = 0,40), t2 (Z = 0,08; p = 0,93) und t5 (Z = 1,01; p = 0,31) zwischen Verum und Placebo. Die Datenanalyse der "Zahlenspanne rückwärts" erfolgte in den statistischen Verfahren analog zur Auswertung der "Zahlenspanne vorwärts". Es konnte auch hier wiederum kein signifikanter Effekt der Faktoren Medikation (F (1,11) = 0,01; p = 0,94) und Zeit (F (2,22) = 2,40; G.-G.  $\varepsilon$  = 0,95; p = 0,12) gezeigt werden. Eine Interaktion der beiden Hauptfaktoren blieb wiederum unter der Grenze einer statistischen Signifikanz (F (2,22) = 0,01; G.-G.  $\varepsilon$  = 0,85; p = 0,99). Parameterfreie Verfahren (Wilcoxon-Tests) zur Prüfung von signifikanten Mittelswertunterschieden zu den Zeitpunkten t0 (Z = 0,20; p = 0,84), t2 (Z = 0,15; p = 0,88) und t5 (Z = 0,15; p = 0,88) offenbarten ebenfalls keine statistische Bedeutsamkeit.

#### 3.3.4 Visual pop-out search

Die Grundlage zur Analyse von Medikationseffekten in dieser Untersuchung bildeten die errechneten Steigungsgradienten der mittleren Reaktionszeiten über zunehmende Mächtigkeiten der Distraktoren (siehe Abschnitt 2.6.4). Die Analysen des pop-out-Effekts bzw. der non-pop-out Suche erfolgten getrennt voneinander. Eine Varianzanalyse für Messwiederholungen der pop-out-Suche erbrachte keine statistische Signifikanz für den Hauptfaktor Medikation (F (1,11) = 0.48; p = 0.50) oder für den zweiten Faktor Zeit (F (2,22) = 0,15; G.-G.  $\varepsilon$  = 0,75; p = 0,80). Ebenfalls erreichte deren Interaktion nicht die Schwelle einer statistischen Überzufälligkeit (F (2,22) = 0,11; G.-G.  $\varepsilon$  = 0,85; p = 0,87). Einzelvergleiche der Steigungsgradienten zu den jeweiligen Messzeitpunkten mittels nichtparametrischer Wilcoxon-Tests zeigten keine statistisch signifikanten Ergebnisse (t0: Z = 0.39; p = 0.69; t2: Z = 0.47; p = 0.64; t5: Z = 0.63; p = 0.53).

In gleicher Weise wurden die Steigungsfaktoren für die non-pop-out Suche untersucht. Eine ANOVA für Messwiederholungen erbrachte wiederum keine statistisch signifikanten Einflüsse der Faktoren Medikation (F (1,11) = 0,01; p = 0,94) und Zeit (F (2,22) = 1,50; G.-G.  $\varepsilon$  = 0,97; p = 0,25) sowie keine statistische Überzufälligkeit einer Interaktion beider Faktoren (F (2,22) = 0,22; G.-G.  $\varepsilon$  = 0,94; p = 0,79). Analog zur Auswertung der pop-out-Suche wurden parameterfreie Wilcoxon Tests für gepaarte Stichproben durchgeführt. Diese Analysen zeigten ebenfalls keine statistisch signifikanten Mittelwertsunterschiede der Steigungsgradienten zu den jeweiligen Messzeitpunkten t0 (Z = 0,47; p = 0,64), t2 (Z = 0,31; p = 0,75) oder t5 (Z = 0,31; p = 0,75).

#### 3.4 Ergebnisse der Selbstbeurteilungsskalen

Subjektiv wahrgenommene Veränderungen durch die Einnahme einer Einmaldosis von 80 mg Atomoxetin sollten mittels der in Abschnitt 2.7 beschriebenen Selbstbeurteilungsinstrumente erfasst werden. Die Auswertung dieser Fragebogen erfolgte analog zu den neuropsychologischen Untersuchungen durch multivariate Varianzanalysen mit den beiden Hauptfaktoren Medikation (ATMX, Placebo) und Zeit (t0, t2 und t5). Des Weiteren wurden aus explorativen Gründen Mittelwertsunterschiede zu den einzelnen Messzeitpunkten mit nichtparametrischen Wilcoxon-Tests für gepaarte Stichproben auf Signifikanzen geprüft. Keine der Analysen erbrachte Ergebnisse, die auf einen statistisch bedeutsamen Einfluss der Hauptfaktoren oder deren Interaktion hinweisen. Weiterhin konnten keinerlei statistisch überzufälligen Mittelwertsunterschiede zu den verschiedenen

Messzeitpunkten festgestellt werden. Eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse zeigt Tabelle 5.

## 3.4.1 Befindlichkeits-Skala (Bf-S)

Eine ANOVA für Messwiederholungen erbrachte auf Basis der Mittelwerte über die Subjekte zu den Messzeitpunkten keine statistisch signifikanten Ergebnisse für den Einfluss des Faktors Medikation (F (1,11) = 0,74; p = 0,41) oder Zeit (F (2,22) = 0,82; G.-G.  $\varepsilon$  = 0,90; p = 0,45). Die Interaktion dieser zwei Hauptfaktoren war ebenfalls statistisch nicht überzufällig (F (2,22) = 0,47; G.-G.  $\varepsilon$  = 0,92; p = 0,62). Parameterfreie Verfahren für gepaarte Stichproben (Wilcoxon-Tests) zeigten keine statistisch signifikanten Mittelwertsunterschiede zu den drei Messzeitpunkten t0 (Z = 0,49; p = 0,62), t2 (Z = 0,71; p = 0,48) und t5 (Z = 0,53; p = 0,59).

## 3.4.2 Beschwerden-Liste (B-L)

Multivariate Varianzanalysen auf der Grundlage errechneter Mittelwerte zeigten keinen statistisch signifikanten Einfluss der Faktoren Medikation (F (1,11) = 2,93; p = 0,12) oder Zeit (F (2,22) = 1,29; G.-G.  $\varepsilon$  = 0,959; p = 0,30) auf das Ausmaß subjektiver, körperlicher Allgemeinbeschwerden. Weiterhin erbrachte die Prüfung hinsichtlich einer Interaktion der beiden Hauptfaktoren keine signifikanten Resultate (F (2,22) = 1,56; G.-G.  $\varepsilon$  = 0,94; p = 0,23). Wilcoxon-Tests für gepaarte Stichproben zeigten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied der Mittelwerte zu den drei Messzeitpunkten (t0: Z = 0,51; p = 0,61; t2: Z = 1,29; p = 0,20; t5: Z = 1,77; p = 0,08).

## 3.4.3 Adjective Rating Scale (ARS)

Die errechneten Mittelwerte beider Subskalen der Adjective Rating Scale (ARS) wurden aufgrund der unterschiedlichen Zielgrößen getrennt voneinander ausgewertet. Eine Varianzanalyse der Subskala "Stimulation" zeigte weder einen statistisch signifikanten Einfluss des Hauptfaktors Medikation (F (1,11) = 0,06; p = 0,82) noch des zweiten Faktors Zeit (F (2,22) = 1,68; G.-G.  $\varepsilon$  = 0,71; p = 0,22). Die Interaktion der Faktoren Zeit und Medikation konnte statistisch ebenfalls nicht als

überzufällig nachgewiesen werden (F (2,22) = 0,74; G.-G.  $\varepsilon$  = 0,77; p = 0,46). Analog zu den bisher dargelegten Ergebnissen führten wir auch hier nichtparametrische Verfahren (Wilcoxon-Tests) durch, um Mittelwertsunterschiede zu den Messzeitpunkten zu erfassen. Diese erbrachten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zu den jeweiligen Messzeitpunkten t0 (Z = 1,07; p = 0,29), t2 (Z = 0,76; p = 0,44) und t5 (Z = 0,62; p = 0,53). Berechnete Mittelwerte der "Sedation"-Subskala bildeten analog dazu die Grundlage einer ANOVA, die keine statistisch signifikanten Einflüsse der Faktoren Medikation (F (1,11) = 0,59; p = 0,46) oder Zeit (F (2,22) = 0,45; G.-G.  $\varepsilon$  = 0,68; p = 0,57) offenbarte. Auch hier erreichte die Interaktion der beiden Faktoren nicht die Schwelle einer statistischen Signifikanz (F (2,22) = 1,86; G.-G.  $\varepsilon$  = 0,78; p = 0,19). Des Weiteren konnte in parameterfreien Wilcoxon- Tests für gepaarte Stichproben kein signifikanter Mittelwertsunterschied hinsichtlich subjektiv empfundener Sedierung statistisch festgestellt werden (t0: Z = 1,38; p = 0,17; t2: Z = 0,40; p = 0,69; t5: Z = 0,86; p = 0,39).

#### Tabelle 5: Ergebnisse der Selbstbeurteilungsskalen

Dargestellt sind arithmetische Mittelwerte der Skalenpunkte mit Standardabweichung in Klammer. Weiterhin sind die Ergebnisse der Varianzanalyse (ANOVA) für Messwiederholungen mit den Faktoren Medikation und Zeit sowie deren Interaktion aufgeführt. Entsprechende p-Werte sind in Klammer dargestellt.

	Placebo (PLA)			Verum (VER)			Medikation F (1,11) (p)	Zeit F (2,22) (p)	Interaktion F (2,22) (p)
Adjective Rating Scale (ARS)	t0	t2	t5	t0	t2	t5			
Stimulation-	14,7	14,9	13,2	13,2	16,7	13,8	0,06	1,68	0,74
Subskala	(5,2)	(7,3)	(6,6)	(5,2)	(6,2)	(7,6)	(0,815)	(0,218)	(0,458)
Sedation-	10,7	7,9	8,0	8,6	9,8	13,4	0,59	0,45	1,86
Subskala	(4,8)	(4,2)	(6,2)	(5,2)	(8,0)	(14,5)	(0,460)	(0,572)	(0,190)
Befindlichkeits-	11,8	11,4	11,8	11,0	14,1	14,5	0,74	0,82	0,47
Skala (BfS)	(9,0)	(9,7)	(9,4)	(9,0)	(10,4)	(11,8)	(0,408)	(0,445)	(0,615)
Beschwerden-	4,0	4,1	3,6	4,5	6,7	6,8	2,93	1,29	1,56
Liste (B-L)	(2,8)	(3,1)	(3,1)	(3,5)	(7,3)	(6,6)	(0,115)	(0,296)	(0,233)

## 3.5 Ergebnisse fMRT-Untersuchung

## 3.5.1 Ergebnisse der Go-/NoGo-Untersuchung

Die Verhaltensleistungen im fMRT-Go-/NoGo- Experiment wurden getrennt nach den verschiedenen Aufgabenkonditionen mit Varianzanalysen für Messwiederholungen (ANOVA) auf Medikationseffekte getestet. Tabelle 6 beinhaltet eine zusammenfassende Darstellung dieser Ergebnisse.

Demnach lagen kongruente Go-Durchgänge signifikant seltener ausserhalb des Zeitlimits als inkongruente Go-Durchgänge. Unter ATMX war der Anteil der Go-Durchgänge ausserhalb des Zeitfensters signifikant niedriger als unter Placebo, wobei die nicht signifikante Interaktion der beiden Hauptfaktoren anzeigt, dass keine weitere Differenzierung des Medikationseffektes bestand.

# Tabelle 6: Zusammenfassende Darstellung der statistischen Analysen von Fehlerraten (%)während des Go-/NoGo- Paradigmas

Angegeben sind arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen in runden Klammern. Weiterhin sind Freiheitsgrade und p- Werte der Varianzanalysen für Messwiederholungen mit den Hauptfaktoren (Aufgabentyp, Medikation) sowie deren Interaktion dargestellt. Zahlenwerte in eckigen Klammern entsprechender der Anzahl an Probanden, die keine fehlerhaften Reaktionen in den korrespondierenden Konditionen aufweisen.

Aufgabenantwort	Placebo	Verum	Aufgabentyp F (1,11) (p)	Medikation F (1,11) (p)	Interaktion F (1,11) (p)
Fehlerraten (%)					
Auslassungs-Fehler in Go- Konditionen					
	2,65 (3,19)	3,66 (5,72)	0,01	0,34	0,39
Inkongruent	[3]	[6]	(0,925)	(0,573)	(0,545)
Kongruent	3,16 (5,20)	3,28 (3,39)			
	[5]	[4]			
Falsch-positive Fehler in Go- Konditionen					
(innerhalb des Zeitlimits)					
	4,80 (4,78)	5,81 (5,75)	0,05	0,924	0,09
Inkongruent	[2]	[3]	(0,832)	(0,359)	(0,773)
	4,80 (3,15)	6,19 (5,20)			
Kongruent	[1]	[0]			

#### 3 Ergebnisse

Aufgabenantwort	Placebo	Verum	Aufgabentyp F (1,11) (p)	Medikation F (1,11) (p)	Interaktion F (1,11) (p)
Fehlerraten (%)					
Falsch-positive Fehler in Go- Konditionen					
(ausserhalb des Zeitlimits) Inkongruent	4,42 (4,16) [3]	3,79 (3,39) [4]	3,77 (0,078)	0,0 (1,0)	1,07 (0,323)
Kongruent	2,40 (2,53) [3]	3,03 (3,01) [3]			
Korrekte Go- Konditionen (ausserhalb des Zeitlimits)					
Inkongruent	60,23 (19,57)	52,15 (9,46)	19,59 (0.001)	6,34 (0.029)	0,94 (0.353)
Kongruent	54,04 (16,63)	42,17 (12,44)		(-,)	(-)/
Falsch-positive Fehler in NoGo- Konditonen					
Inkongruent	10,61 (8,00)	15,28 (11,02)	20,79 (0,001)	6,81 (0,024)	6,16 (0,030)
Kongruent	2,90 (3,78) [4]	3,66 (3,19) [1]		,	

Während der NoGo- Durchgänge konnte in inkongruenten Bedingungen eine höhere Fehlerrate als unter kongruenten Konditionen festgestellt werden. Diese höhere Fehlerrate wurde darüber hinaus signifikant vom Hauptfaktor Medikation beeinflusst. Die Interaktion der beiden Hauptfaktoren zeigte entsprechend ein signifikantes Ergebnis. Post-hoc durchgeführte Newman-Keuls Tests offenbarten, dass falsch-positive Antworten (Inhibitionsfehler, commission errors) in kongruenten NoGo-Trials keinen signifikanten Medikationseffekt zeigten (p = 0,511). Allerdings erhöhte sich die Rate dieser Fehler in inkogruenten NoGo-Durchgängen unter Verum im Vergleich zu Placebo (p = 0,002).

Infolge der insgesamt vergleichsweise beschleunigten Pharmakokinetik (siehe Abschnitt 3.1) wurde ergänzend geprüft, ob die Verteilung der falsch-positiven Antworten in inkongruenten NoGo-Trials unter Verum im Vergleich zu Placebo eine veränderte zeitliche Dynamik aufzeigt. Hierfür wurde die gesamte fMRT-Aufgabe in

vier zeitlich gleich lange Quartile zu je 330 Sekunden unterteilt und die Fehlerraten unter Verum und Placebo in diesen Quartilen berechnet (siehe Abbildung 11).



Abbildung 11: Darstellung der Fehlerraten in Prozent (%) während inkongruenter NoGo-Aufgabenbedingungen getrennt nach zeitlich gleich langen Quartilen (je 330 s)

Dargestellt sind Fehlerraten in Form von arithmetischen Mittelwerten mit Standardabweichungen in Prozent (%). Blau = Messwerte unter Placebo; Rot = Messwerte nach 80 mg Atomoxetin.

Eine ANOVA für Messwiederholungen zeigte signifikante Einflüsse der Faktoren Medikation (F (1,11) = 7,19; p = 0,021) und Zeit (F (3,33) = 6,34; G.-G.  $\varepsilon$  = 0,622; p = 0,008), jedoch keine Interaktion der beiden Hauptfaktoren (F (3,33) = 0,65; G.-G.  $\varepsilon$  = 0,797; p = 0,557).

Medikationseffekte auf mittlere *Reaktionszeiten* konnten für korrekte Go-Durchgänge, die ausserhalb des zeitlichen Limits lagen, in Form einer Medikation mal Antworttyp- Interaktion beobachtet werden. Post-hoc Analysen (Newman-Keuls Test) zeigten, dass diese Interaktion bedingt war durch die verkürzten mittleren Reaktionszeiten in kongruenten Trials unter Verum im Vergleich zu inkongruenten Go-Trials (p = 0,001) bzw. im Vergleich zu korrekten kongruenten Go-Trials unter Placebo (p = 0,003). Eine zusammenfassende Darstellung der Reaktionszeiten erfolgt in Tabelle 7.

# Tabelle 7: Zusammenfassende Darstellung statistischer Analysen hinsichtlich der Reaktionszeiten (ms) während des Go-/NoGo- Paradigmas

Reaktionszeiten (ms) sind angegeben in Form von arithmetischen Mittelwerten mit Standardabweichungen in Klammer. Weiterhin dargestellt sind die Ergebnisse der Varianzanalyse für Messwiederholungen (ANOVA) mit den Hauptfaktoren (Aufgabentyp, Medikation) sowie deren Interaktion (F-Statistik). Falsch-positive Fehler während kongruenter NoGo-Konditionen wurden nicht berechnet, da vier von zwölf Probanden unter dieser Bedingung keine Fehlreaktionen zeigten.

Aufgabenantwort	Placebo	Verum	Aufgabentyp F (1,11) (p)	Medikation F (1,11) (p)	Interaktion F (1,11) (p)
Reaktionszeiten (ms)					
Korrekte Go- Kondition (innerhalb des Zeitlimits)					
Inkongruent	418 (12,1)	414 (19,7)	1,73	0,08	0,46
Kongruent	412 (16,6)	412 (25,6)	(0,214)	(0,782)	(0,512)
Korrekte Go- Kondition (ausserhalb des Zeitlimits)					
Inkongruent	520 (32,9)	523 (30,1)	3,87	0,38	11,42
Kongruent	519 (31,2)	509 (30,1)	(0,075)	(0,548)	(0,006)
Falsch-positive Fehler in NoGo- Konditonen					
Inkongruent	398 (33,3)	404 (59,2)		0,20	
				(0,662)	

#### 3.5.2 Ergebnisse der fMRT- Datenanalyse

Im Gegensatz zur Analyse der Go-/NoGo- Verhaltensdaten wurde der Schwerpunkt der fMRT-Datenanalyse auf medikationsbedingte Veränderungen neuronaler Aktivität während inkongruenter NoGo- Durchgänge gelegt und andere Aufgabenkonditionen nicht berücksichtigt. Dies wurde zum einen dadurch motiviert, dass ausschließlich in dieser Aufgabenkondition alle Studienteilnehmer fehlerhafte Entscheidungen getroffen haben. Zum anderen waren während der Placebo und Verum-Sitzungen die Fehlerraten in inkongruenten NoGo-Trials durchwegs signifikant höher im Vergleich zu kongruenten NoGo- bzw. Go-Trials jeden Aufgabentypus. Dies wurde durch zwei getrennte Varianzanalysen unterstützt, die eine statistisch signifikante Aufgabenkondition mal Aufgabentyp-Interaktion unter Placebo (F (1,11) = 15,72; p = 0,002) sowie unter ATMX (F (1,11) = 15,94; p = 0,002) demonstrierten. Post-hoc Analysen (Newman-Keuls Test) zeigten eine statistisch signifikant höhere Rate an falsch-positiven Antworten in inkongruenten NoGo-Trials im Vergleich zu Fehlerraten während kongruenter (p = 0,004) bzw. inkongruenter (p = 0,002) Go-Trials oder kongruenten NoGo-Trials (p < 0,001) unter Placebo. Analog dazu durchgeführte Analysen der Verum-Sitzungen offenbarten ein vergleichbares Ergebnismuster (inkongruente NoGo-Trials vs. inkongruente Go-Trials: p = 0,003; inkongruente NoGo-Trials vs. kongruente Go-Trials: p = 0,001; inkongruente NoGo-Trials vs. kongruente NoGo-Trials: p = 0,001).

## 3.5.3 Medikationseffekte auf steigende Fehlerraten

Veränderte neuronale Aktivitäten, die für die erhöhte Frequenz der Inhibitionsfehler in inkongruenten NoGo-Trials unter Verum verantwortlich sein könnten, sollten hinsichtlich ihrer Beeinflussung durch die Medikation geprüft werden. Dazu wurden Medikationseffekte in Hirnregionen untersucht, die eine signifikante Steigerung ihrer Aktivität (p < 0,005) während korrekter inkongruenter NoGo-Trials im Vergleich zu inkorrekten inkongruenten NoGo-Trials unter Placebo aufweisen (inklusive Maske).

Ein unter der inklusiven Maske entsprechend formulierter Kontrast zur Testung der Interaktion der beiden Faktoren Medikation und Antworttyp zeigte signifikante Effekte im linken Gyrus temporalis superior (Brodmann Area (BA) 42; Maximum voxel bei: -54, -26, 8 (x,y,z- MNI Koordinaten); z-score: 4,69) sowie kontralateral im Gyrus temporalis superior rechts (BA 42; 68, -14, 10; 4,91). Weiterhin konnten überzufällige Effekte der Interaktion für den linken (BA 21; -50, -16, -16; 3,74) und rechten Gyrus temporalis medius (BA 21; 62, -16, -10; 4,55) beobachtet werden (siehe Abbildung 12).



Abbildung 12: Darstellung der aktivierten Hauptmaxima im Gyrus temporalis medius (bilateral)

Dargestellt sind Region signifikanter Medikation-mal-Antworttyp- Interaktionen für falsch-positive Antworten in inkongruenten NoGo-Durchängen. Die Farbkodierung skaliert mit der statistischen Signifikanz dieser Interaktion. Balkendiagramme zeigen die geschätzte mittlere neuronale Aktivierung unter Verum und Placebo für korrekte und falsche inkongruente NoGo-Durchgänge innerhalb der neuronalen Strukturen mit signifikanten Interaktionseffekten (PLAC\_k = korrekt durchgeführte inkongruente NoGo-Durchgänge unter Placebo, PLAC\_f = inkorrekt durchgeführte inkongruente NoGo-Durchgänge unter Atomoxetin; ATMX\_k = korrekt durchgeführte inkongruente NoGo-Durchgänge unter Atomoxetin;

Des Weiteren konnte ein statistisch signifikanter Einfluss einer Medikation mal Aufgabenantwort- Interaktion auf erhöhte neuronale Aktivierungen im linken Gyrus frontalis superior (BA 8; -14, 26, 48; 4,85) und linken Gyrus frontalis medius (BA 8; -24, 28, 44; 4,52) nachgewiesen werden (siehe Abbildung 13).



Abbildung 13: Darstellung der aktivierten Hauptmaxima des linken Gyrus frontalis superior

Dargestellt sind Region signifikanter Medikation-mal-Antworttyp- Interaktionen für falsch-positive Antworten in inkongruenten NoGo-Durchängen. Die Farbkodierung skaliert mit der statistischen Signifikanz dieser Interaktion. Balkendiagramme zeigen die geschätzte mittlere neuronale Aktivierung unter Verum und Placebo für korrekte und falsche inkongruente NoGo-Durchgänge innerhalb der neuronalen Strukturen mit signifikanten Interaktionseffekten (PLAC\_k = korrekt durchgeführte inkongruente NoGo-Durchgänge unter Placebo, PLAC\_f = inkorrekt durchgeführte inkongruente NoGo-Durchgänge unter Atomoxetin; ATMX\_f = inkorrekt durchgeführte inkongruente NoGo-Durchgänge unter Atomoxetin)

Innerhalb dieser Regionen wurden Korrelationsanalysen zwischen den veränderten individuellen Fehlerraten (Verum minus Placebo) und den neuronalen Signaldifferenzen (Verum vs. Placebo) in falschen und korrekten NoGo-Durchgängen berechnet. Dabei waren die unter Verum erhöhten Fehlerraten signifikant positiv mit Signalanstiegen im linken (Maximum bei: -64, -12, -8; Korrelationskoeffzient (cc) über alle Voxel gemittelt: 0,55; p = 0,033) und rechten (54, -10, -10; cc: 0,59; p = 0,021) Gyrus temporalis medius und linken Gyrus frontalis medius (-24, 20, 42; cc: 0,64; p = 0,013) korreliert. Zudem konnten für den rechten Gyrus temporalis medius signifikante negative Korrelationen (58, -8, -6; cc: -0,68; p = 0,007) zwischen steigenden Fehlerraten und Signalminderungen von Placebo zu Verum in korrekten NoGo-Durchgängen beobachtet werden (siehe Abbildung 14).



#### Abbildung 14: Korrelationsanalysen der individuellen Fehlerraten zwischen Verum und Placebo

Dargestellt sind Korrelations-Scatterplots der unter Verum erhöhten individuellen Fehlerraten in inkongruenten NoGo-Durchgängen und der neuronalen Signaldifferenzen zwischen Verum und Placebo. (r: Korrelationskoeffizient; p: zugehörige Signifikanz; PLAC\_k = korrekt durchgeführte inkongruenter NoGo-Durchgang unter Placebo, PLAC\_f = inkorrekt durchgeführter inkongruenter NoGo-Durchgang unter Placebo; ATMX\_k = korrekt durchgeführter inkongruenter NoGo-Durchgang unter Atomoxetin; ATMX\_f = inkorrekt durchgeführter inkongruenter NoGo-Durchgang unter Atomoxetin).

#### 3.5.4 Medikationseffekte auf Fehlerverarbeitung

In einer zweiten Varianzanalyse sollten Medikationseffekte auf veränderte neuronale Aktivierungen während der Fehlerverarbeitungsprozesse getestet werden, wobei die individuellen Fehlerraten in inkongruenten NoGo-Trials während Placebo und Verum als Ko-Variaten hinzugefügt wurden, um für den Effekt der unter Verum erhöhten Fehlerraten zu kontrollieren. Die Berechnung der Medikationseffekte wurde auf das neuronale Netzwerk beschränkt, das unter Placebo signifikant (p < 0,005) steigende neuronale Aktivierungen während

#### 3 Ergebnisse

falsch-positiver Antworten im Vergleich zu korrekten NoGo-Durchgängen zeigte. Innerhalb dieser inklusiven Maske konnten signifikante Medikation-mal-Antworttyp- Interaktionen im rechten (BA 47; 38, 32, -10; 3,43) sowie linken (BA 47; -24, 22, -10; 3,44) Gyrus frontalis inferior gefunden werden, die sich in die linke anteriore Insula (-36, 18, -2; 2,89) verfolgen ließen. Weiterhin wurden signifikante Medikationseffekte hinsichtlich der Fehlerverarbeitung im anterioren Gyrus cinguli (ACC, anteriore cinguläre Cortex; BA 32; 8, 46, 18; 4,05) sowie im dorsalen Gyrus frontalis (BA 8; -6, 54, 52; 4,50) und damit in Anteilen des supplementärmotorischen Cortex beobachtet (siehe Abbildung 15).



Abbildung 15: Darstellung der neuronalen Aktivierungen des anterioren cingulären Cortex (ACC), den supplementärmotorischen Arealen (SMA) und bilateralen Gyrus frontalis inferiors (IFC)

Dargestellt sind Region signifikanter Medikation-mal-Antworttyp- Interaktionen für falsch-positive Antworten in inkongruenten NoGo-Durchängen. Die Farbkodierung skaliert mit der statistischen Signifikanz dieser Interaktion. Balkendiagramme zeigen die geschätzte mittlere neuronale Aktivierung unter Verum und Placebo für korrekte und falsche inkongruente NoGo-Durchgänge innerhalb der neuronalen Strukturen mit signifikanten Interaktionseffekten (PLAC\_k = korrekt durchgeführte inkongruente NoGo-Durchgänge unter Placebo, PLAC\_f = inkorrekt durchgeführte inkongruente NoGo-Durchgänge unter Atomoxetin; ATMX\_f = inkorrekt durchgeführte inkongruente NoGo-Durchgänge unter Atomoxetin)

## 3.6 Ergebnisse der MR-Perfusionsdatenanalyse

Die MR-basierte Perfusionsmessung wurde circa 10 Minuten nach der ereigniskorrelierten fMRT-Messung durchgeführt. Einseitige t-Tests über gemittelte Perfusionsraten offenbarten keine signifikanten Unterschiede (t (11) = -0,32; p = 0,376) zwischen Placebo (48,9 ml/100g/Minute; SD = 3,6 ml/100g/Minute) und Verum (48,4 ml/100g/Minute; SD = 6,5 ml/100g/Minute). Diese Ergebnisse wurden durch voxel-weise Einzelvergleiche und einseitiger Formulierung von t-Kontrasten innerhalb gepaarter t-Tests mittels SPM5 bei einem unkorrigierten Signifikanzniveau von p < 0,01 bestätigt, d.h. bis zu dieser Schwelle zeigten sich keine regionalen Perfusionsunterschiede zwischen Placebo und Verum. Erst bei einem explorativen Signifikanzniveau von p < 0.05 und höher, stellte sich ein Cluster im rechten superio-parietalen Cortex (BA 7; 40, -50, 60; 2,85) posterior zum postzentralen Gyrus dar, mit mittleren Perfusionsraten, die unter Verum im Vergleich zu Placebo erhöht waren (unkorrigiertes p < 0.05).

## 3.7 Korrelationsanalysen

Neben den bisher dargestellten Analysen prüften wir weiterhin auf signifikante Korrelationen zwischen Atomoxetin-Blutserumkonzentrationen und anderen abhängigen Variablen. Eine zusammenfassende Darstellung zeigt Tabelle 8. Es konnte ein Trend zur signifikanten, positiven Korrelation zwischen Atomoxetin-Serumkonzentrationen und interindividuellen Differenzen der Herzfrequenzen und des mittleren arteriellen Blutdrucks festgestellt werden. Eine statistisch signifikante Korrelation konnte zwischen ATMX-Serumkonzentrationen und interindividuellen Differenzen von falsch-positiven Fehlern in inkongruenten NoGo-Trials selbst bei einem Schwellenwert für multiple Testung gefunden werden. Weiterhin konnten mit dem Trend zur statistischen Signifikanz steigende Herzfrequenzen mit individuellen Verum zu Placebo–Anstiegen in der "Stimulant"-Subskala der Adejctive Rating Scale (ARS) positiv korreliert beobachtet werden. Weitere relevante Korrelationen wurden nicht gefunden.

#### 3 Ergebnisse

Tabelle 8: Ergebnisse der Korrelationsanalysen zwischen Atomoxetin-Blutserumspiegel, Veränderungen der Herzfrequenzen und Veränderungen falschpositiver Antworten während inkongruenter NoGo-Durchgängen unter Berücksichtigung des Faktors Medikation (Atomoxetin oder Placebo)

ATMX = Atomoxetin; MAP = mittlerer arterieller Blutdruck, SpO<sub>2</sub> = partielle Sauerstoffsättigung; tGNG\* = durch lineare Interpolation zusätzlich eingefügter Messzeitpunkt zum Zeitpunkt der fMRT- Go-/NoGo- Untersuchung; t2 = Messzeitpunkt 60 Minuten nach Medikamenteneinnahme; Veränderungen der Herzfrequenzen = Differenzen der Herzfrequenzen zwischen Verum und Placebo zum Zeitpunkt tGNG\*; Veränderungen falsch-positiver Fehler in NoGo-Durchgängen = Differenzen der Fehlerraten zwischen Verum und Placebo in inkokgruenten NoGo-Durchgängen; die Korrelationsanalysen wurden mit einem Signifikanzniveau von p = 0,05 durchgeführt und für multiple Testungen unter einer rough false-discovery-rate Korrektur entsprechend der 22 berechneten Korrelationskoefizienten (cc) der t-Tests angepasst. Das adjustierte alpha-Niveau betrug 0,0261.

Veränderungen (ATMX zu Placebo) der	ATMX- Blutserumspiegel		Veränderungen der Herzfequenz		Veränderung falsch-positiver Fehler in NoGo- Durchgängen	
	сс	р	сс	р	сс	р
Herzfrequenz (zum Zeitpunkt tGNG*)	0,56	0,060			0,38	0,229
MAP (zum Zeitpunkt tGNG*)	0,52	0,085	0,19	0,564	0,20	0,543
SpO <sub>2</sub> (zum Zeitpunkt tGNG*)	0,22	0,486	-0,22	0,493	0,29	0,36
Falsch-positive Fehlerraten in inkongruenten NoGo- Durchgängen	0,75	0,005	0,38	0,229		
ARS Stimulation-Subakala (zum Zeitpunkt t2)	0,19	0,546	0,52	0,084	0,09	0,770
ARS Sedation-Subskala (zum Zeitpunkt t2)	0,08	0,816	-0,05	0,875	0,02	0,956
BfS Befindlichkeitsskala (zum Zeitpunkt t2)	0,36	0,251	-0,01	0,972	-0,06	0,845
B-L´Beschwerdeliste (zum Zeitpunkt t2)	0,15	0,639	0,16	0,625	-0,05	0,866

## **4** Diskussion

Dem Aufbau der bisherigen Darstellungen folgend werden die Ergebnisse getrennt nach den im Einzelnen durchgeführten Untersuchungen bewertet.

4.1 Cytochrom-P450-2D6-Genotypisierung und Atomoxetin- Blutserumkonzentration

Aufgrund der bekannten polymorphen Expression des Cytochrom-P450-2D6- Gens (Trzepacz et al. 2008) wurde zu Beginn der Studie eine Genotypisierung der entsprechenden CYP450-2D6- Allele der Studienteilnehmer durchgeführt und damit der Phänotyp des oxidativen Metabolismus von Atomoxetin klassifiziert. Um eine größtmögliche Homogenität zwischen den Probanden zu gewährleisten, wurden ausschließlich Teilnehmer mit CYP450-2D6- extensiven Metabolisierungstyp (EM) in das Studienkollektiv eingeschlossen.

Durch den versehentlichen Einschluss eines Probanden mit CYP450-2D6intermediate-Metabolisierungsstatus (IM) konnte der Zusammenhang zwischen CYP450-2D6-Metabolisierungsphänotyp und dessen Auswirkungen auf pharmakokinetische Parameter eindrücklich demonstriert werden (siehe Abschnitt 3.1; Abbildung 4). Bei gleicher Dosierung konnte im Blutserum dieses Probanden im Vergleich zum CYP450-2D6-EM Typ eine mehr als zweifach erhöhte Atomoxetin-Konzentration beobachtet werden. Der entscheidende Einfluss des CYP450-2D6-Phänotyps auf die Pharmakokinetik von Atomoxetin (ATMX) ist in der Literatur bereits gezeigt worden (Farid et al. 1985; Sauer et al. 2003). Sauer et al. (2005) konnten etwa zweifach erhöhte maximale Atomoxetin-Blutserumkonzentrationen in einer Studienpopulation mit CYP2D6- poor metabolizer- Phänotyp (PM) im Vergleich zu EM nach einer Einmalgabe von 1 mg/kg KG nachweisen. Die totale Plasmakonzentration von Atomoxetin wird von Michelson et al. (2007) anhand der Fläche unterhalb der Plasmaspiegelkurve (AUC; area under curve) in einer Population von PM-Probanden als zehnfach höher angegeben als bei extensiven Metabolisierungstypen. Da die meisten Autoren den CYP450-2D6-intermediate-Phänotyp dem extensiven Metabolisierungstyp (EM) unterordnen (Gardiner und Begg 2006), finden sich keinerlei Angaben zu pharmakokinetischen Parametern von Atomoxetin innerhalb einer entsprechenden Stichprobe. Trotz der eingeschränkten Vergleichbarkeit eines Probanden mit einer Stichprobe von n = 12, weisen unsere

Ergebnisse darauf hin, dass trotz der theoriegemäßen Restaktivität der CYP450des IM-Phänotyps (Zanger et al. 2D6-Enzyme 2004) annähernd hohe Blutserumkonzentrationen an Atomoxetin erreicht werden wie bei CYP450-2D6- poor Metabolisierungstypen. Wir verweisen daher auf die Bedeutsamkeit, den CYP450-2D6-Metabolisierungsstatus der Studienteilnehmer zumindest unter experimentellen Bedingungen zu klassifizieren, um eine hinreichende Gruppenhomogenität zu gewährleisten. Unter Berücksichtigung der bedeutsamen Prävalenzen verschiedener CYP450-2D6-Phänotypen in einer kaukasischen Population (siehe Abschnitt 1.5.4), ist es zumindest hypothetisch möglich, dass Teilnehmer mit unterschiedlichen Metabolisierungstypen in bisherige Atomoxetin-Studien eingeschlossen wurden, die auf keine vorherige CYP450-2D6-Phänotypisierung hinweisen. Mögliche statistische Ausreißer in pharmakokinetischen Parametern könnten darin ihre Erklärung finden und pharmakodynamische Prozesse bedingen mit bisher unbekannten Einflüssen auf die Ergebnisse früherer Atomoxetin-Studien.

Michelson et al. (2007) demonstrierten die Abhängigkeit des klinischen Profils von Atomoxetin vom CYP450-2D6-Phänotyp. Daher stellt sich die Frage, inwiefern eine vorhergehende CYP450-2D6-Genotypisierung für eine Einnahme von Atomoxetin nach klinischer Indikation in einem Patientenkollektiv notwendig ist, um erhöhte Risiken hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAWs) durch veränderte oxidative Metabolisierung zu minimieren. Sauer et al. (2003) postulieren einen geringen Zusammenhang zwischen Metabolisierungsstatus und dem Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen. Dennoch konnten sie bei Probanden des PM-Typs beispielsweise leichte Erhöhungen der Herzfrequenzen und Blutdruckwerte im Vergleich zu EM feststellen. Trzepacz et al. (2008) kommen zu dem Schluss, dass eine pharmakologische Monotherapie mit Atomoxetin ohne Kenntnis des CYP450-2D6-Phänotyps unbedenklich ist, sofern das Patientenkollektiv unter engmaschiger therapeutischer Betreuung und ärztlicher Überwachung steht. Allerdings ist der CYP450-2D6-PM Typ durch den verlangsamten Abbau des Wirkstoffs hinsichtlich unerwünschter Arzneimittelwirkungen potentiell erhöht vulnerabel. Noorbala und Akhondzadeh (2006) empfehlen demzufolge die vorherige Klassifikation des CYP450-2D6-Phänotyps vor allem dann, wenn eine Ko-Medikation mit CYP450-2D6-Inhibitoren wie beispielsweise Fluoxetin klinisch erforderlich ist.

Durch die Bestimmung der Blutserumkonzentrationen zu drei verschiedenen Zeitpunkten nach einer Einmalgabe von 80 mg Atomoxetin (ATMX), konnte das pharmakokinetische Profil des Wirkstoffs im zeitlichen Verlauf von drei Stunden für den EM-Typ beurteilt werden. Der von uns im Mittel gemessene ATMX-Blutserumspiegel von 675,0 ng/ml zum Zeitpunkt t2, d.h. 60 Minuten nach Medikamenteneinnahme, stimmt mit den von Sauer et al. (2005) gemessenen Blutserumspiegeln nach gewichtsadaptierter Dosierung bei EM-Typen überein. Aus der Abbildung 5 wird ersichtlich, dass innerhalb der von uns untersuchten Stichprobe bereits zum Zeitpunkt t2 die vergleichsweise maximale Konzentration an Atomoxetin im Blutserum gemessen werden konnte. Weiterhin zeigte sich, dass zwischen t2 und t3 die Atomoxetin-Blutserumkonzentrationen nach einer Einmalgabe von 80 mg ohne eine Plateauphase monoton mit der Zeit fallen. Mit einer von Sauer et al. (2005) angegebenen Halbwertszeit (HWZ) von 5,2 Stunden nach einer Einmalgabe von Atomoxetin sowie der maximalen Blutserumkonzentration innerhalb von 1-2 Stunden, fügen sich unsere Ergebnisse gut in die Literatur ein.

Trotz des stetigen Abfalls der Blutserumkonzentrationen konnten Kelsey et al. (2004) eine signifikante Reduktion der ADHS-Kardinalsymptome bei erkrankten Kindern nach einer morgendlichen Einzeldosis von durchschnittlich 76 mg ATMX bis zu 24 Stunden nach Einnahme verzeichnen. Die Wirksamkeit von Atomoxetin scheint daher nicht in direkt proportionalem Zusammenhang mit der Plasma-Peak-Konzentration zu stehen, sondern könnte vielmehr mit nicht-linearen Modellen erklärt werden (Michelson et al. 2007). Zudem scheint für die klinische Wirksamkeit der aktive Metabolit 4- Hydroxyatomoxetin mit verantwortlich zu sein, der in geringerer Konzentration als Atomoxetin im Blutserum nachzuweisen ist (Michelson et al. 2007). Die bisher genannten Studien mit ihren Angaben zu pharmakokinetischen Parametern lieferten die Grundlage für die zeitliche Abfolge von Untersuchungen in weiteren Atomoxetin-Studien. So untersuchten beispielsweise Chamberlain et al. (2006) kognitive Funktionen nach einer Wartezeit von 1,5 Stunden zur intestinalen Resorption nach oraler Einnahme. Diese und andere Angaben in der Literatur (Sauer et al. 2003, 2005; Witcher et al. 2003) lieferten für unsere Studie ebenfalls die Rationale funktionell-magnetresonanztomographische Messungen circa 1,5 Stunden nach oraler Einnahme der Studienmedikation durchzuführen.
#### 4.2 Kardiovaskuläre Parameter

Während der von uns durchgeführten Untersuchungen erfolgte eine engmaschige Überwachung der kardiovaskulären Parameter und der partiellen Sauerstoffsättigung. Damit sollte den ergotropen Steuerungsmechanismen einer noradrenergen Medikation Rechnung getragen und das mögliche Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) durch die Studienmedikation dokumentiert werden.

Eine statistisch signifikante Erhöhung der mittleren arteriellen Blutdruckwerte durch die Einnahme von 80 mg Atomoxetin konnte mit unseren Ergebnissen nicht demonstriert werden. Dies steht im Einklang mit Untersuchungen von Chamberlain et al. (2007), die ebenfalls keine signifikanten Veränderungen systolischer und diastolischer Blutdruckwerte nach einer Gabe von 60 mg Atomoxetin beobachten konnten. Eine grafische Inspektion der mittleren arteriellen Blutdruckwerte lässt jedoch einen zumindest kurzfristigen, jedoch statistisch nicht bedeutsamen Anstieg unter Atomoxetin im Vergleich zu Placebo vermuten (siehe Abbildung 7). Heil et al. (2002) untersuchten die Veränderungen innerhalb des kardiovaskulären Systems nach Einnahme von Atomoxetin verschiedener Dosierungen und postulierten einen linearen dosisabhängigen Zusammenhang. In diesen Untersuchungen konnte ab einer Dosis von 90 mg Atomoxetin ein signifikanter Anstieg systolischer sowie diastolischer Blutdruckwerte festgestellt werden. Nach einer Gabe von 45 mg Atomoxetin waren ausschließlich diastolische Werte signifikant erhöht. Eine Erklärung für die von uns festgestellten Hebungen der mittleren arteriellen Blutdruckwerte ist daher in möglichen Erhöhungen diastolischer Werte zu finden, die im Mittel jedoch keine statistischen Überzufälligkeiten zur Folge haben. Noorbala und Akhondzadeh (2006) bestätigen leichte Erhöhungen systemischer Blutdruckwerte durch die Einnahme von Atomoxetin, die allerdings keine klinische Signifikanz aufweisen.

Veränderungen der partiellen Sauerstoffsättigung des Blutes durch die Einnahme von Atomoxetin konnten mit unseren Untersuchungen nicht beobachtet werden. Dies ist unserer Ansicht nach im Kontext der nicht-signifikanten Änderungen der kardiovaskulären Parametern zu interpretieren, die offensichtlich keine Veränderungen des pulmonalen Blutkreislaufes bedingen.

Trotz der klinisch weitgehend bedeutungslosen Veränderungen der Vitalparameter, konnten wir in unserer Studie statistisch signifikante Erhöhungen der Herzfrequenzen nach der Einnahme von 80 mg Atomoxetin nachweisen. Wie aus Abbildung 6 ersichtlich wird, stellt sich bereits zum interpolierten Messzeitpunkt tGNG\* eine Erhöhung der Herzraten ein, die im weiteren zeitlichen Verlauf persistiert bzw. im Vergleich zur abnehmenden Tageskurve leicht zunimmt. In den Ergebnissen der bereits zitierten Studie von Heil et al. (2002) finden unsere Resultate wiederum eine Bestätigung. Diese Arbeitsgruppe konnte ebenso eine Erhöhung der Herzfrequenzen ab einer Dosierung von 45 mg Atomoxetin verzeichnen. Die Untersuchungen von Chamberlain et al. (2007) unterstützen die Befundlage, indem sie ebenfalls nach einer Gabe von 60 mg Atomoxetin signifikant erhöhte Herzraten demonstrieren konnten. Im Unterschied zu den von uns vorgefundenen Ergebnissen, beschränkt sich die signifikante Erhöhung der Herzfrequenzen allerdings auf einen Zeitraum von etwa 1,5 Stunden nach oraler Einnahme. In diesem Zusammenhang scheint daher wahrscheinlich, dass die Dosierung einen entscheidenden Einfluss auf die Persistenz der Herzfrequenz-Erhöhung haben könnte. Mit einer Einmalgabe von 80 mg Atomoxetin und dem Einschlusskriterium von 80 kg (+/-15%) Körpergewicht, verwendeten wir eine Dosis, die der empfohlenen Erhaltungsdosis des Herstellers entspricht (siehe Fachinformation Strattera<sup>®</sup>, Lilly Deutschland GmbH). Weiterhin lieferten experimentelle Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Atomoxetin, die weitgehend auf einer gewichtsadaptierten Gabe von 1 mg/kg KG basieren, eine Grundlage für die von uns gewählte Dosis (Sauer et al. 2005).

#### 4.3 Selbstbeurteilungsskalen

Mit den eingesetzten Selbstbeurteilungsinstrumenten sollten Veränderungen des subjektiven Befindens durch die Einnahme einer Einmaldosis von Atomoxetin bei gesunden Probanden evaluiert werden. Weder die durchgeführten Korrelationsanalysen, Varianzanalysen noch die Prüfung zur von Medikationseffekten auf das subjektive Befinden erbrachten hierbei signifikante Ergebnisse. Damit unterstützen unsere Untersuchungen die Resultate klinischer Studien von Atomoxetin, die dem Wirkstoff eine gute Verträglichkeit mit großer therapeutischer Breite zuschreiben (Adler et al. 2008). Weiterhin decken sich unsere Ergebnisse mit den Untersuchungen von Heil et al. (2002), die in der ebenfalls

verwendeten Adjective Rating Scale (ARS) selbst bei einer Dosierung von 90 mg Atomoxetin keine signifikanten Veränderungen subjektiven Befindens demonstrieren konnten. Aufgrund ausbleibender Medikationseffekte wurden die Ergebnisse der Selbstbeurteilungsskalen nicht weiter in die Analysen mit einbezogen.

4.4 Neuropsychologische Testverfahren

Zur Erfassung medikationsbedingter Veränderungen in verschiedenen kognitiven Domänen, führten wir eine Reihe neuropsychologischer Untersuchungen durch.

Mit den Untersuchungen "Arbeitsgedächtnis" "Zahlenspanne" wurden und vorwiegend Arbeitsgedächtnisleistungen geprüft. Es konnten hierfür keine signifikanten Medikationseffekte durch die Einmalgabe von 80 mg Atomoxetin demonstriert werden. Eine mögliche Erklärung für diese Ergebnisse liefern die Untersuchungen von Chamberlain et al. (2006), die eine Differenzierung des noradrenergen und serotonergen Systems hinsichtlich Inhibitionskontroll-Gedächtnisanforderungen mechanismen und vornahmen. Demnach läge Lernanforderungen eine überwiegende serotonerge Steuerung zugrunde, während die Gabe von Atomoxetin auf die verwendete probabilistische Lernaufgaben keine Auswirkungen zeigte. Weiterhin weist die Literatur auch auf eine bedeutsame Rolle des dopaminergen (Williams und Goldman-Rakic 1995) sowie cholinergen Neurotransmittersystems in der Modulation von Arbeitsgedächtnisfunktionen hin (Wisman et al. 2008). In einer Übersichtsarbeit zu pharmakologischen und therapeutischen Optionen des Aufmerksamkeits-Defizit/ Hyperaktivitäts-Syndroms (ADHS), geht Levy (2008) auf die noradrenerge Modulation von Arbeitsgedächtnisanforderungen näher ein. In diesem Zusammenhang postuliert die Autorin eine Hypothese zur hierarchischen Spezifität der einsetzbaren Medikation in diesem Störungsbild sowie in den zugehörigen neuroanatomischen Strukturen wie dem präfrontalen Cortex (PFC). Demnach weist Guanfacin, ein Wirkstoff, der im Gegensatz zu Atomoxetin die Noradrenalin-Freisetzung vermindert, die höchste Spezifität hinsichtlich der Verbesserung von Arbeitsgedächtnisfunktionen auf, während Atomoxetin vorwiegend positive Effekte auf Aufmerksamkeit, Ängste, sozialen Affekt und Sedierung zeigt.

Im Rahmen der neuropsychologischen Untersuchungen verwendeten wir weiterhin ein Aufgabenparadigma zur schnellen visuellen Exploration (visual pop-out search). In dieser Untersuchung konnten wir ebenfalls keine signifikanten Medikationseffekte feststellen. Frühere Studien legten die Vermutung nahe, dass das Locus coeruleus (LC)-Noradrenalin (NA)- System direkt mit der räumlich-visuellen Orientierung und Aufmerksamkeit in Zusammenhang steht (Clark et al. 1989; Coull et al. 2001). Nieuwenhuis et al. untersuchten 2007 mit dem NA-Agonisten Clonidin, der im Gegensatz zu Atomoxetin die noradrenerge Transmitterfreisetzung vermindert, den Einfluss des noradrenergen Systems auf die zeitliche und räumliche Aufmerksamkeit. Neben verlangsamten Reaktionszeiten unter der Medikation, konnten sie mit einem vergleichbaren Paradigma ebenfalls keine Medikationseffekte auf die visuelle Exploration nachweisen.

Zur Überprüfung basaler Aufmerksamkeitsfunktionen und deren Modulation durch Atomoxetin wurde weiterhin der Subtest "Alertness" aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsleistung (TAP; Zimmermann und Fimm 1993) herangezogen. Je nach Wahl der statistischen Prüfverfahren, ergaben sich unterschiedliche Hinweise auf das Vorliegen bedeutsamer Medikationseffekte auf den zentralen Kennwert Phasische Alertness dieses Untersuchungsverfahrens. Eine varianzanalytische Prüfung auf statistische Überzufälligkeiten offenbarte zunächst keine signifikanten Ergebnisse. Mit Hilfe von nicht-parametrischen Verfahren konnten wir hingegen einen Hinweis auf eine signifikante Steigerung des Kennwerts Phasische Alertness für den Messzeitpunkt t2 unter dem Einfluss von Atomoxetin nachweisen (siehe Abschnitt 3.3.1). Unterstützt wird diese Befundlage durch die Inspektion der grafischen Darstellung des Kennwerts im zeitlichen Verlauf (siehe Abbildung 8). Bei nahezu identischen Ausgangswerten zum Zeitpunkt t0 stellt sich eine Erhöhung der phasischen Alertness unter Verum zum Messzeitpunkt t2 ein.

Definitionsgemäß deutet der hier untersuchte Kennwert (Phasische Alertness) auf eine Erhöhung phasischer Aufmerksamkeit hin, die unter Berücksichtigung tierexperimenteller Studien (mittels Mikrodialyse) und der integrativen Theorie von Aston-Jones und Cohen (2005) als Anzeichen phasischer Veränderungen des LC-NA-Sytems interpretiert werden könnte. In diesem Zusammenhang kontrastieren sie Durchgänge ohne Warnton (tonische Aufmerksamkeit) deutlich zu den Durchgängen mit Warnton, die auf das Erscheinen eines Zielreizes hinweisen und daher eine

erhöhte Antwortbereitschaft des relevanten neuronalen Systems bedingen (Posner und Petersen 1990).

Zur weiteren Aufklärung der medikationsbedingten Hebungen des Kennwertes zum Zeitpunkt t2 führten wir daher eine getrennte Analyse der beiden Bedingungen (mit und ohne Warnton) zu den jeweiligen Treatment-Bedingungen (Placebo, Verum) durch. Aus den Abbildung 9 und 10 wird ersichtlich, dass sich die Erhöhung des Kennwerts Phasische Alertness in unseren Untersuchungen durch ein Zusammenspiel zweier Faktor ergibt. Interessanterweise zeigte die Bedingung "ohne Warnton" eine Zunahme der Reaktionszeiten von t0 zu t2 unter dem Einfluss von Atomoxetin im Sinne einer allgemeinen medikationsbedingten Verlangsamung des gesamten Prozesses. Unter der Vorgabe eines Warntons wiederum war diese Verlangsamung in Interaktion mit Atomoxetin vermindert, wodurch es insgesamt zu einer Hebung des Kennwerts Phasische Alertness von t0 zu t2 kommt. Unserer Ansicht nach ist daher dieser Ursprung der statistischen Erhöhung des Kennwerts Phasische Alertness mit einer Erhöhung phasischer Aufmerksamkeitsleistungen unter Atomoxetin im Sinne einer erhöhten Antwortbereitschaft zu vereinbaren, jedoch nicht mit einer allgemeinen Reaktionszeitbeschleunigung.

## 4.5 Verhaltensdaten der Go-/NoGo-Untersuchung

Die Verhaltensleistungen im fMRT- Go-/NoGo- Experiment wurden getrennt nach den verschiedenen Aufgabenkonditionen auf Medikationseffekte getestet.

## 4.5.1 Analyse der Go-Antworten

Für Go-Antworten innerhalb des Zeitlimits ergaben sich weder Medikationseffekte hinsichtlich einer Veränderung der Rate korrekter Antworten noch einer Beeinflussung der Reaktionszeiten. Signifikante Medikationseffekte von Atomoxetin zeigten sich jedoch in einer Abnahme der Häufigkeit verzögerter, korrekter Antworten.

Vor dem Hintergrund der weiter oben unternommenen Interpretation der Medikationseffekte auf den Kennwert "Phasische Alertness" verweist auch dieses Befundmuster daher insgesamt auf eine beschleunigte Reaktionsinitiation im Sinne

erhöhter Antwortbereitschaft bei gleichzeitig unverändertem Zeitbedarf für den gesamten Reaktionsprozess.

### 4.5.2 Analyse der NoGo-Antworten

Weiterhin konnten wir eine Erhöhung der Anzahl fehlerhafter Reaktionen in den NoGo- Durchgängen nach Gabe von Atomoxetin feststellen, die sich allerdings auf die vergleichsweise schwierigere, inkongruente Bedingung beschränkte. Ein entscheidender Faktor zur Erklärung dieser erhöhten Fehlerraten ist aus der bisherigen Befundkonstellation nicht eindeutig bestimmbar. Unter Berücksichtigung der allgemeinen Erregungs-Leistungsbeziehung, wie sie von Yerkes und Dodson bereits 1908 beschrieben wurde, besteht die Möglichkeit, dass die aktuelle und im Vergleich zu anderen Studien höhere Dosierung von Atomoxetin eine Verschiebung des optimalen Leistungsniveaus bewirkte. Dabei ist anzumerken, dass diese Interpretation von der Prämisse ausgeht, dass generell gesunde Kontrollprobanden über einen in einem hypothetischen Intervall weitgehend optimalen ausregulierten NA-Zustand verfügen. Bisherige Studien zu den kognitiven Effekten von Atomoxetin in gesunden Kontrollprobanden wurden bisher mit einer geringeren Dosierung wie beispielsweise 60 mg Atomoxetin (Chamberlain et al. 2006, 2007) durchgeführt und konnten positive Ergebnisse zeigen. So untersuchten erstmals Chamberlain et al. neuromodulierende Effekte von Atomoxetin (2006) auf Inhibitionskontrollmechanismen an gesunden Probanden anhand einer Stop-Signal-Aufgabe. Dabei konnten sie unter dem Einfluss von 60 mg Atomoxetin kürzere "Stop-Zeiten" beobachten und postulierten folglich positive Auswirkungen des Wirkstoffs auf die Impulskontrolle. Bedauerlicherweise berichten die Autoren jedoch nicht über das Ausmaß an fehlerhaften Reaktionen, so dass letztlich offen bleibt, ob die verkürzten "Stop-Zeiten" unabhängig von veränderten Fehlerraten als Medikationseffekt zu beobachten waren oder mit diesen kovariierten. Mit einer weiteren Studie, die jedoch an Erwachsenen mit der Aufmerksamkeits-Defizit/ Hyperaktivitäts-Störung ADHS durchgeführt wurde, konnte die Autorengruppe ebenfalls positive Medikationseffekte belegen (Chamberlain et al. 2007). Auch hier wurde erneut eine Dosis von 60 mg Atomoxetin verwendet, die mit hoher Wahrscheinlichkeit von der vorgeschriebenen Dosierung von 1 mg Atomoxetin/ kg Körpergewicht abweicht, da – wie schon für die Studie an gesunden Kontrollprobanden – nicht anzunehmen ist, dass sich das

mittlere Körpergewicht der erwachsenen ADHS-Patienten in einem Bereich von 60 Kilogramm (kg) bewegte.

Sicherlich ist die Anzahl bisheriger Arbeiten mit Atomoxetin für eine Beurteilung möglicher Dosiseffekte noch lange nicht hinreichend. Auch fehlen kontrollierte experimentelle Dosisfindungsstudien gänzlich in diesem Bereich. Als Arbeitshypothese lassen die vorliegenden Daten jedoch vermuten, dass nach einer Einmalgabe von 80 mg Atomoxetin die noradrenerge Neurotransmission eine Erhöhung kognitiver Erregung (arousal) zur Folge hat, die das Intervall optimaler NA-Verfügbarkeit überschreitet und daher im Sinne einer umgekehrt u-förmigen Dosis-Wirkungsbeziehung zu einem Abfall der Aufgabenleistungen führt, während geringere Dosierungen ihren positiven Effekt daraus beziehen, die NA-Effekte innerhalb des angenommenen Intervalls weiter an eine optimale Grenze zu verschieben. Die in der aktuellen Studie beobachtbaren persistierenden Herzfrequenzerhöhungen sowie die signifikanten Korrelationen von Atomoxetin-Blutserumkonzentrationen und Fehlerraten geben in diesem Zusammenhang weitere Hinweise auf eine Dosierung im oberen Grenzbereich.

#### 4.6 Diskussion der fMRT- Bilddaten

Mit den bisher dargestellten Ergebnissen und deren bewertender Einordnung in die bestehende Literatur, finden sich Hinweise, die eine Modulation des optimalen Systemzustandes der noradrenergen Neurotransmission im Sinne einer veränderten Ansprechempfindlichkeit andeuten (Aston-Jones und Cohen 2005). Vor diesem Hintergrund erfolgt daher die interpretative Einordnung der beiden Hauptergebnisse aus den Bilddatenanalysen.

## 4.6.1 Medikationseffekte im neuronalen Netzwerk erfolgreicher Inhibition

Unter Placebo konnten wir eine signifikante Signalerhöhung im Gyrus temporalis medius (bilateral) sowie im linken Gyrus frontalis superior während korrekt ausgeführter inkongruenter NoGo- Durchgänge im Vergleich zu fehlerhaften Reaktionen beobachten. In diesen Arealen, die offensichtlich an erfolgreichen Inhibitionsprozessen beteiligt sind, zeigte sich jedoch unter Verum ein signifikant invertiertes Muster neuronaler Aktivierungen. Einmal zeigten sich unter dem Einfluss

von Atomoxetin geringere BOLD-Signalintensitäten während korrekt ausgeführter NoGo- Durchgänge sowie eine deutliche Signalerhöhung während fehlerhafter Reaktionen. Diese differentiellen Veränderungen in diesen Arealen waren überdies individuell mit erhöhten Fehlerraten korreliert (siehe Abbildung 14).

Mit dem Gyrus frontalis superior (siehe Abbildung 13) konnte dabei eine neuroanatomische Struktur gezeigt werden, die in der einschlägigen Literatur eng mit der Modulation exekutiver Funktionen und Inhibitionskontrollmechanismen in Verbindung gebracht wird. So konnten beispielsweise Li et al. (2006) erhöhte neuronale Aktivierungen des Gyrus frontalis superior mit kürzeren Reaktionszeiten und erfolgreicher Antwortinhibition in einer Stop-Signal-Aufgabe assoziieren. Eine weitere Bestätigung in der einschlägigen Literatur finden wir mit den Untersuchungen von Alexander et al. (2007), die mit Hilfe eines Stroop-Testparadigmas Läsionen des prä-supplementärmotorischen Areals (prä-SMA) mit langsameren Reaktionszeiten und einer geringeren Anzahl korrekter Antworten korrelieren konnten. Unter der Annahme, dass diese Struktur offensichtlich an der Vermittlung erfolgreicher Inhibitionsprozesse beteiligt ist, legen die unter Atomoxetin veränderten Signalintensitäten nahe, was in der Interpretation der Verhaltensdaten bereits im Sinne einer Arbeitshypothese vermutet wurde. Wir gehen davon aus, dass eine Einmalgabe von 80 mg Atomoxetin ein balanciertes LC-NA-System in einer Weise moduliert, die dessen Responsivität aus dem Bereich optimaler Leistungsfähigkeit verschiebt und damit letztlich erhöhte Fehlerraten in den Verhaltensleistungen zur Folge hat.

Mit dem lateral temporalen Cortex konnten neuronale Strukturen identifiziert werden, von denen bekannt ist, dass sie spezifisch auf bestimmte Objektkategorien mit erhöhten Aktivierungen antworten (Miyashita 1988; Kreiman et al. 2000; Messinger et al. 2001). Überdies wurden in tierexperimentellen Studien, neuropsychologischen Läsionsarbeiten und funktionellen Bildgebungsstudien Temporallappenstrukturen mit dem visuellen Langzeitgedächtnis und der Objekterkennung in Zusammenhang gebracht. Anhand tierexperimenteller Untersuchungen konnte beispielsweise festgestellt werden, dass während visueller Arbeitsgedächtnisanforderungen einzelne Neuronenverbände selektiv mit anhaltenden Aktivierungen auf spezifische visuelle Muster im stimulusfreien Gedächtnisintervall reagieren. Diese selektive und spezifische Zuordnung von Neuronenverbänden zu visuellen Mustern kann dabei

stimulus-assoziiertes Training überdies durch verstärkt und eine in Langzeitspeicherung überführt werden (Miyashita 1988). Aufgrund der mehrfach wiederholten Übungsdurchgänge des Go-/NoGo- Aufgabenparadigmas (siehe Abschnitt 2.5; Abbildung 1) gehen wir davon aus, dass im Verlauf der Trainingssitzungen spezifische Zuordnungen und visuelle Gedächtnisspuren der dargestellten Buchstabenreihen ausgebildet wurden. Die wiederholte Darbietung des Zielstimulus in mittlerer Position der Buchstabenreihe bewirkte dabei eine reflexive Aufmerksamkeitsverschiebung zu dessen räumlicher Position, wodurch die Verarbeitung visueller Information an dieser Stelle gebahnt wird und die interferierende Rolle flankierender Distraktoren vermindert wird. Es ist auch vor dem Hintergrund der bisherigen Interpretationsansätze zur erhöhten Antwortbereitschaft vorstellbar, dass durch die Gabe von Atomoxetin eine Erhöhung der LC-NA-Systemresponsivität erfolgt, die im Zusammenhang mit der Modulation visueller Gedächtnisspuren und deren gebahnter funktioneller Repräsentation steht. Die Folge könnte sein, dass die den Zielreiz flankierenden Distraktoren eine neuerliche Modulation erfahren und ihre Repräsentation unter Medikation im Vergleich zu Placebo wieder rückverstärkt wird. Diese noradrenerg vermittelten Disinhibitionsprozesse könnten dann die erhöhten Fehlerraten in dem verwendeten Aufgabenparadigma erklären, die ja ausschließlich für inkongruente, nicht jedoch für kongruente NoGo- Durchgänge beobachtbar waren.

#### 4.6.2 Medikationseffekte im Fehlerverarbeitungsnetzwerk

Neben den neuronalen Strukturen zur Vermittlung erfolgreicher Inhibition. untersuchten wir veränderte neuronale Aktivierungen während fehlerhafter NoGo-Antworten und deren Beeinflussung durch Atomoxetin. Mit einer zweiten Varianzanalyse konnten wir in neuronalen Strukturen wie dem anterioren cingulären Cortex (ACC), dem supplementärmotorischen Areal (SMA) sowie dem inferioren frontalen Cortex (IFC) und angrenzender insulärer Cortexareale unter dem Einfluss Atomoxetin eine Abnahme neuronaler Signalintensitäten von für korrekt durchgeführte NoGo- Durchgänge beobachten, während für fehlerhafte NoGo-Durchgänge ein Anstieg des BOLD-Signals in den genannten Strukturen demonstriert werden konnte. Insgesamt zeigte sich damit eine deutliche Signalattenuierung im Sinne einer größeren Differenz der neuronalen Aktivierungen

auf erfolgreiche und erfolgslose Inhibition inadäquater Reaktionstendenzen unter Atomoxetin im Vergleich zu Placebo und damit einer medikationsbedingten Vergrößerung des Fehlersignals. Die funktionelle Interpretation dieser Signalveränderungen folgt streng den bisherigen Interpretationsansätzen der involvierten Gebiete, die bereits unter Placebo signifikant mit fehlerhaften NoGo-Reaktionen assoziiert werden konnten.

Grundsätzlich finden wir mit diesen neuronalen Strukturen eine deutliche Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen zur Fehlerverarbeitung und Fehlerdetektionsmechanismen. Eine Reihe von Studien mittels funktioneller Bildgebung konnte den anterioren cingulären Cortex (ACC) mit Fehlerverarbeitungsprozessen in Zusammenhang bringen (Botvinick et al. 2001; Ullsperger und von Cramon 2001; van Veen und Carter 2002; Rubia et al. 2003). Auch unter Einbeziehung prä-supplementärmotorischer Areale (prä-SMA) stehen unsere Ergebnisse im Einklang mit Studien, die eine Differenzierung zwischen Fehlerdetektion und der Überwachung von Aufgabenkonflikten vornahmen. Einige Autoren bringen diesbezüglich den dorsalen anterioren cingulären Cortex (dACC) und die prä-SMA vorwiegend mit der Überwachung von Aufgabenkonflikten in Verbindung (Ullsperger und von Cramon 2001; Garavan et al. 2003), während neuronale Aktivierungen in den mehr rostralen Anteilen des ACC (rACC) in der einschlägigen Literatur mit der Fehlerdetektion assoziiert werden. Das hier verwendete Paradigma erlaubt allerdings keine weitere detaillierte Zuordnung dieser medialen frontalen Hirnareale. Da überdies Fehler aus einer theoretischen Perspektive heraus ebenso als Konflikt zwischen intendierter und tatsächlich durchgeführter Reaktion interpretiert werden können, folgen wir in der funktionalen Interpretation dieser Strukturen dem integrativen Modell von Aston-Jones und Cohen (2005). Demzufolge sind erhöhte neuronale Aktivierungen der genannten Strukturen mit der Verarbeitung negativ zu bewertender Informationen assoziiert, die auf eine verminderte Aufgabenleistung hinweisen.

Die erhöhten neuronalen Aktivierungen im Bereich des insulären Cortex interpretieren wir daher im Kontext der affektiven Bewertung der negativen Erfolgsrückmeldung. Unterstützt wird dieser Bewertungsansatz durch Untersuchungen, die erhöhte Signalintensitäten nach fehlerhaften Reaktionen im insulären Cortex mit der emotionalen Beurteilung einer Reaktion in Zusammenhang

bringen konnten (Menon et al. 2001, Brázdil et al. 2002, Garavan et al. 2002).

Der Einbezug des inferior frontalen Cortex (IFC) in die medikationsbedingte Attenuation des neuronalen Fehlersignals fügt sich ebenfalls in die Ergebnisse bisheriger bildgebender Arbeiten aus diesem Bereich. So konnten Menon et al. (2001) eine Überschneidung von Fehlerverarbeitungs- und Inhibitionskontrollmechanismen mit erhöhten Aktivierungen des inferior frontalen Cortex (IFC) in Verbindung bringen. Die Autoren konnten zeigen, dass inferior frontale Cortexaktivierungen sowohl mit erfolgreichen Antwortinhibitionen als auch mit Fehlerverarbeitungsprozessen in Zusammenhang stehen. Der mehr dorsale Anteil des inferioren frontalen Cortex scheint dabei in beiden Prozessen (Fehlerverarbeitung und Inhibitionskontrolle) involviert zu sein, während die mehr ventral gelegenen Anteile des IFC mit dem angrenzenden insulären Cortex spezifisch mit der Fehlerverarbeitung assoziiert wurden. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse interpretieren wir medikationsbedingte Signalattenuationen in diesen Strukturen ebenso als Ausdruck der Überschneidung beider exekutiver neuronaler Netzwerke.

## 4.7 Schlussbetrachtung

Mit den von uns durchgeführten Untersuchungen konnten wir zeigen, dass eine Einmalgabe von 80 mg Atomoxetin bedeutsam in neuronale Aktivierungsprozesse eingreift, die mit Fehlerverarbeitungsprozessen und Inhibitionskontrollmechanismen in Zusammenhang stehen. Damit unterstützen wir einerseits bisher durchgeführte experimentelle Studien. die den Wirkstoff der Modulation mit von Inhibitionskontrollmechanismen in Zusammenhang bringen und konnten mittels funktioneller Magnetresonanztomographie die neuroanatomischen Korrelate zeigen. Die vorliegende Studie stellt zudem eine Erweiterung der Befundlage dar, insofern sie die neuromodulierenden Effekte von Atomoxetin mit Fehlerverarbeitungsprozessen in Verbindung bringen konnte und in den relevanten neuronalen Strukturen eine Erhöhung des Fehlersignals bedingt. Unter Berücksichtigung klinischer Implikationen vermuten wir daher, dass sich die Veränderung der Kardinalsymptome einer Aufmerksamkeits-Defizit / Hyperaktivitäts-Störung auf die Modulation dieser beiden kognitiven Domänen – Inhibition und Fehlerverarbeitung -

stützt. Allerdings führte auf der Verhaltensebene die Einmalgabe von 80 mg Atomoxetin in Zielfunktionen wie Alertness und Reaktionsinhibition insgesamt zu Leistungsminderungen. Es ist anzunehmen, dass bei 80 mg die Dosis in einem oberen Grenzbereich liegt, die inadaptiv in einer gesunden Stichprobe mit balanciertem LC-NA-System kognitive Erregungsprozesse (arousal) aktiviert, die das Intervall optimaler Verfügbarkeit in Richtung eines dysfunktionalen Arbeitspunktes verschiebt. Eine mögliche Folge sehen wir dabei in einer dysfunktional erhöhten Antwortbereitschaft, die im Zusammenhang mit veränderten Impulskontrollmechanismen steht.

## 5 Zusammenfassung

Kognitive Kontrollmechanismen ermöglichen uns das Verhalten auf Grundlage von Informationen aus der Umgebung zu kontrollieren und an sich verändernde Anforderungen anzupassen. Dabei stellen Fehlerverarbeitungsprozesse und Inhibitionskontrollmechanismen zwei wesentliche Bestandteile dieses exekutiven neuronalen Netzwerkes dar. Eine Reihe neuroanatomischer Strukturen wie beispielsweise der anterior cinguläre Cortex sowie prä-supplementärmotorische Areale konnten bereits mit der Detektion von Fehler und der Überwachung von Aufgabenkonflikten in Zusammenhang gebracht werden. Mit dem inferior frontalen Cortex wurden funktionell-anatomische Überschneidungen zwischen den genannten exekutiven neuronalen Netzwerken gefunden. Neuere Untersuchungen beschreiben eine detaillierte Funktion des noradrenergen Systems hinsichtlich der Verarbeitung sensorischer Informationen und postulieren die modulierende Einwirkung des Neurotransmitters auf die Responsivität dieser Informationsverarbeitungssysteme. Durch phasische Erhöhungen der Locus coeruleus- Noradrenalin- Systemaktivität kommt es dabei zur selektiven Erhöhung der fokussierten Aufmerksamkeit auf aufgabenrelevante Ziel-Stimuli. Mit dem Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Atomoxetin, wurde erstmals ein Wirkstoff entwickelt, der zur Behandlung des Aufmerksamkeits-Defizit / Hyperaktivitäts-Syndroms vorwiegend in die noradrenerge Neurotransmission eingreift. Unsere Untersuchungen beschäftigen sich daher besonders mit der Fragestellung, inwiefern der Wirkstoff modulierend in Fehlerverarbeitungs- und Inhibitionskontrollmechanismen in einem gesunden Kollektiv einwirkt.

Mit Hilfe von magnetresonanztomographisch funktioneller Bildgebung in einer Stichprobe von zwölf jungen gesunden, männlichen Probanden untersuchten wir veränderte neuronale Aktivierungsmuster nach einer Gabe von 80 mg Atomoxetin im Vergleich zu Placebo. Weiterhin führten wir neuropsychologische Untersuchungen durch, um mögliche Veränderungen in verschiedenen kognitiven Domänen und deren Auswirkungen auf Verhaltensleistungen zu erfassen. Vor dem Hintergrund der bekannten pharmakokinetischen Eigenschaften von Atomoxetin und deren Abhängigkeit vom Cytochrom-P450-2D6- Phänotyp, führten wir zu Beginn der Studie eine Genotypisierung der Cytochrom-P450-2D6-Allele durch und evaluierten

kardiovaskuläre Parameter, Blutserumkonzentrationen sowie subjektives Befinden im zeitlichen Verlauf.

Durch den versehentlichen Einschluss eines Probanden mit Cytochrom-P450-2D6intermediate-Phänotyp konnten wir den bedeutsamen Einfluss des Metabolisierungsstatus auf pharmakokinetische Parameter von Atomoxetin darstellen und deutlich erhöhte Blutserumkonzentrationen im Vergleich zu extensiven Metabolisierungstypen beobachten. Mit Ausnahme der Herzfrequenzen konnten wir keine Veränderungen kardiovaskulärer Parameter mit der Einnahme von Atomoxetin in Verbindung bringen. Magnetresonanzgestützte Hirnperfusionsmessungen erbrachten keinen Hinweis auf medikationsbedingte regionale Blutflussvänderungen, die die Interpretation der Medikationseffekte auf die funktionellen Magnetresonanztomographie- Daten hätten beeinflussen können. Das subjektive Befinden der Probanden blieb ebenso vom Medikament unbeeinflusst. Die Verarbeitung fehlerhafter Entscheidungen war unter Atomoxetin von einem verstärkten Fehlersignal im anterioren cingulären Cortex, in prä-supplementärmotorischen Arealen, im inferior frontalen Cortex sowie im Gyrus frontalis superior begleitet. Allerdings führte entgegen unserer Erwartungen die Gabe von Atomoxetin auch zu einer Zunahme fehlerhafter Entscheidungen, begleitet von signifikanten neuronalen Aktivierungsunterschieden in neuronalen Strukturen, die eine erfolgreiche Inhibition inadäquater Reaktionstendenzen vermitteln. Vor dem Hintergrund der zur Zeit aktuellen Modellvorstellungen zur Funktionscharakteristik des Noradrenalin-Systems und unter der Prämisse eines optimal ausregulierten Noradrenalin-Systems in einer gesunden Kontrollstichprobe, legt das gesamte Befundmuster nahe, dass eine Einmalgabe von 80 mg Atomoxetin zu einer ineffizienten Verschiebung der optimalen Noradrenalin-Verfügbarkeit führt. Ob es sich hierbei um einen reinen Dosiseffekt handelt, kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht entschieden werden. Auf Konstruktebene führt die Verschiebung zu einer dysfunktionalen Attenuation der Noradrenalin-Systemresponsivität mit konsekutiver Erhöhung der Antwortbereitschaft, die jedoch zu keinem positiven Effekt auf den gesamten Zeitbedarf der hier untersuchten Informationsverarbeitungsprozesse führt sich auf der Ebene der und Bearbeitungsgenauigkeit eher dysfunktional auswirkt.

# 6 Literaturverzeichnis

- 1. Adler LA, Spencer TJ, Milton DR, Moore RJ, Michelson D: Long-term, open-label study of the safety and efficacy of atomoxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: an interim analysis. J Clin Psychiat 66: 294-299 (2005)
- 2. Adler LA, Spencer TJ, Williams DW, Moore RJ, Michelson D: Long-Term, Open-Label Safety and Efficacy of Atomoxetine in Adults With ADHD: Final Report of a 4-Year Study. J Atten Disord 12: 248-253 (2008)
- 3. Alexander MP, Stuss DT, Picton T, Shallice T, Gillingham S: Regional frontal injuries cause distinct impairments in cognitive control. Neurology 68: 1515-1523 (2007)
- 4. Arnsten AF, Scahill L, Findling RL: alpha2- Adrenergic receptor agonists for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: emerging concepts from new data. J Child Adolesc Psychopharmacol 17: 393-406 (2007)
- 5. Aston-Jones G, Cohen JD: An integrative theory of locus coeruleusnorepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. Annu Rev Neurosci 28: 403-450 (2005)
- 6. Aston-Jones G, Rajkowski J, Kubiak P, Alexinsky T: Locus coeruleus neurons in monkey are selectively activated by attended cues in a vigilance task. J Neurosci 14: 4467-4480 (1994)
- Aston-Jones G, Rajkowski J, Kubiak P, Valentino RJ, Shipley MT: Role of the locus coeruleus in emotional activation. Prog Brain Res 107: 379-402 (1996)
- 8. Berger B: Dopaminergic innervation of the frontal cerebral cortex. Evolutionary trends and functional implications. Adv Neurol 57: 525-544 (1992)
- 9. Berridge CW, Waterhouse BD: The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. Brain Res 42: 33-84 (2003)
- 10. Botvinick MM, Braver TS, Barch DM, Carter CS, Cohen JD: Conflict monitoring and cognitive control. Psychol Rev 108: 624-652 (2001)
- 11. Braver TS, Barch DM, Gray JR, Molfese DL, Snyder A: Anterior cingulate cortex and response conflict: effects of frequency, inhibition and errors. Cereb Cortex 11: 825-836 (2001)
- 12. Brázdil M, Roman R, Falkenstein M, Daniel P, Jurák P, Rektor I: Error processing evidence from intracerebral ERP recordings. Exp Brain Res 146: 460-466 (2002)

- 13. Bush G, Frazier JA, Rauch SL, Seidman LJ, Whalen PJ, Jenike MA, Rosen BR, Biederman J: Anterior cingulate cortex dysfunction in attentiondeficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the Counting Stroop. Biol Psychiat 45: 1542-1552 (1999)
- 14. Bush G, Luu P, Posner MI: Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. Trends Cogn Sci 4: 215-222 (2000)
- 15. Bush G, Vogt BA, Holmes J, Dale AM, Greve D, Jenike MA, Rosen BR: Dorsal anterior cingulate cortex: a role in reward-based decision making. Proc Natl Acad Sci USA 99: 523-528 (2002)
- 16. Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Threlkeld PG, Heiligenstein JH, Morin SM, Gehlert DR, Perry KW: Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. Neuropsychopharmacology 27: 699-711 (2002)
- 17. Carter CS, Braver TS, Barch DM, Botvinick MM, Noll D, Cohen JD: Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. Science 280: 747-749 (1998)
- 18. Chamberlain SR, Del Campo N, Dowson J, Müller U, Clark L, Robbins TW, Sahakian BJ: Atomoxetine improved response inhibition in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiat 62: 977-984 (2007)
- 19. Chamberlain SR, Müller U, Blackwell AD, Clark L, Robbins TW, Sahakian BJ: Neurochemical modulation of response inhibition and probabilistic learning in humans. Science 311: 861-863 (2006)
- 20. Clark CR, Geffen GM, Geffen LB: Catecholamines and the covert orientation of attention in humans. Neuropsychologia 27: 131-139 (1989)
- 21. Coles MG, Scheffers MK, Holroyd CB: Why is there an ERN/Ne on correct trials? Response representations, stimulus-related components, and the theory of error-processing. Biol Psychol 56: 173-189 (2001)
- 22. Coull JT, Nobre AC, Frith CD: The noradrenergic alpha2 agonist clonidine modulates behavioural and neuroanatomical correlates of human attentional orienting and alerting. Cereb Cortex 11: 73-84 (2001)
- 23. Dalley JW, Cardinal RN, Robbins TW: Prefrontal executive and cognitive functions in rodents: neural and neurochemical substrates. Neurosci Biobehav Rev 28: 771-784 (2004)
- 24. Daly AK: Pharmacogenetics of the cytochromes P450. Curr Top Med Chem 4: 1733-1744 (2004)
- 25. Detre JA, Zhang W, Roberts DA, Silva AC, Williams DS, Grandis DJ, Koretsky AP, Leigh JS: Tissue specific perfusion imaging using arterial spin labeling. NMR Biomed 7: 75-82 (1994)

- 26. Derrington A: Vision: filling in and pop out. Curr Biol 6: 141-143 (1996)
- 27. de Zubicaray GI, Andrew C, Zelaya FO, Williams SC, Dumanoir C: Motor response suppression and the prepotent tendency to respond: a parametric fMRI study. Neuropsychologia 38: 1280-1291 (2000)
- 28. Duncan J, Owen AM: Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. Trends Neurosci 23: 475-483 (2000)
- 29. Durston S, Thomas KM, Worden MS, Yang Y, Casey BJ: The effect of preceding context on inhibition: an event-related fMRI study. Neuroimage 16: 449-453 (2002)
- 30. Eriksen BA, Eriksen CW: Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. Percept Psychophy 16: 143-149 (1974)
- 31. Fachinformation Strattera<sup>®</sup>, Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg (2007)
- 32. Falkenstein M, Hohnsbein J, Hoormann J, Blanke L: I. Effects of crossmodal divided attention on late ERP components. II. Error processing in choice reaction tasks. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 78: 447-455 (1991)
- Faraone SV, Biederman J, Spencer T, Michelson D, Adler L, Reimherr F, Glatt SJ: Efficacy of atomoxetine in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a drug-placebo response curve analysis. Behav Brain Funct 1: 16 (2005)
- 34. Farid NA, Bergstrom RF, Ziege EA, Parli CJ, Lemberger L: Single-dose and steady-state pharmacokinetics of tomoxetine in normal subjects. J Clin Pharmacol 25: 296-301 (1985)
- 35. Fuster JM: Synopsis of function and dysfunction of the frontal lobe. Acta Psychiatr Scand Suppl 395: 51-57 (1999)
- 36. Garavan H, Ross TJ, Murphy K, Roche RA, Stein EA: Dissociable executive functions in the dynamic control of behavior: inhibition, error detection, and correction. Neuroimage 17: 1820-1829 (2002)
- 37. Garavan H, Ross TJ, Kaufman J, Stein EA: A midline dissociation between error-processing and response-conflict monitoring. Neuroimage 20: 1132-1139 (2003)
- 38. Gardiner SJ, Begg EJ: Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice. Pharmacol Rev 58: 521-590 (2006)
- 39. Gehring WJ, Goss B, Coles MG, Meyer DE, Donchin EA: Neural system for error-detection and compensation. Psychol Sci 4: 385–390 (1993)
- 40. Hajcak G, McDonald N, Simons RF: Error-related psychophysiology and negative affect. Brain Cogn 56: 189-197 (2004)

- 41. Heil SH, Holmes HW, Bickel WK, Higgins ST, Badger GJ, Laws HF, Faries DE: Comparison of the subjective, physiological, and psychomotor effects of atomoxetine and methylphenidate in light drug users. Drug Alcohol Depend 67: 149-156 (2002)
- 42. Hester R, Fassbender C, Garavan H: Individual differences in error processing: a review and reanalysis of three event-related fMRI studies using the GO/NOGO task. Cereb Cortex 14: 986-994 (2004)
- 43. Hester R, Foxe JJ, Molholm S, Shpaner M, Garavan H: Neural mechanisms involved in error processing: a comparison of errors made with and without awareness. Neuroimage 27: 602-608 (2005)
- 44. Holroyd CB, Coles MG: The neural basis of human error processing: reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity. Psychol Rev 109: 679-709 (2002)
- 45. Horn W: Leistungsprüfsystem. Handanweisung, 2. Auflage. Hogrefe Verlag GmbH & Co.KG, Göttingen S. 12-13 (1983)
- 46. Ivanov A, Aston-Jones G: Extranuclear dendrites of locus coeruleus neurons: activation by glutamate and modulation of activity by alpha adrenoceptors. J Neurophysiol 74: 2427-2436 (1995)
- 47. Jaja C, Burke W, Thummel K, Edwards K, Veenstra DL: Cytochrome p450 enzyme polymorphism frequency in indigenous and native american populations: a systematic review. Community Genet 11: 141-149 (2008)
- 48. Jasper H, Sharpless S: Habituation of the arousal reaction. Brain 79: 655-680 (1956)
- 49. Kelsey DK, Sumner CR, Casat CD, Coury DL, Quintana H, Saylor KE, Sutton VK, Gonzales J, Malcolm SK, Schuh KJ, Allen AJ: Once-daily atomoxetine treatment for children with attention-deficit/hyperactivity disorder, including an assessment of evening and morning behavior: a double-blind, placebo-controlled trial. Pediatrics 114: e1-e8 (2004)
- 50. Kiehl KA, Liddle PF, Hopfinger JB: Error processing and the rostral anterior cingulate: an event-related fMRI study. Psychophysiology 37: 216-223 (2000)
- 51. Kreiman G, Koch C, Fried I: Category-specific visual response of single neurons in the human medial temporal lobe. Nat Neurosci 3: 946-953 (2000)
- 52. Levy F: Pharmacological and therapeutic directions in ADHD: Specificity in the PFC. Behav Brain Funct 4:12 (2008)
- 53. Li CS, Huang C, Constable RT, Sinha R: Imaging response inhibition in a stop-signal task: neural correlates independent of signal monitoring and post-response processing. J Neurosci 26: 186-192 (2006)

- 54. Liddle PF, Kiehl KA, Smith AM: Event-related fMRI study of response inhibition. Hum Brain Mapp 12: 100-109 (2001)
- 55. Luu P, Tucker DM, Derryberry D, Reed M, Poulsen C: Electrophysiological responses to errors and feedback in the process of action regulation. Psychol Sci 14: 47-53 (2003)
- 56. Menon V, Adleman NE, White CD, Glover GH, Reiss AL: Error-related brain activation during a Go/NoGo response inhibition task. Hum Brain Mapp 12: 131-143 (2001)
- 57. Messinger A, Squire LR, Zola SM, Albright TD: Neuronal representations of stimulus associations develop in the temporal lobe during learning. Proc Natl Acad Sci U S A 98: 12239-12244 (2001)
- 58. Michelson D, Adler L, Spencer T, Reimherr FW, West SA, Allen AJ, Kelsey D, Wernicke J, Dietrich A, Milton D: Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies. Biol Psychiat 53: 112-120 (2003)
- 59. Michelson D, Allen AJ, Busner J, Casat C, Dunn D, Kratochvil C, Newcorn J, Sallee FR, Sangal RB, Saylor K, West S, Kelsey D, Wernicke J, Trapp NJ, Harder D: Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. Am J Psychiat 159: 1896-1901 (2002)
- 60. Michelson D, Read HA, Ruff DD, Witcher J, Zhang S, McCracken J: CYP2D6 and clinical response to atomoxetine in children and adolescents with ADHD. J Am Acad Child Adolesc Psychiat 46: 242-251 (2007)
- 61. Miyashita Y: Neuronal correlate of visual associative long-term memory in the primate temporal cortex. Nature 335: 817-820 (1988)
- 62. Nieuwenhuis S, Ridderinkhof KR, Blom J, Band GP, Kok A: Error-related brain potentials are differentially related to awareness of response errors: evidence from an antisaccade task. Psychophysiology 38: 752-760 (2001)
- 63. Nieuwenhuis S, van Nieuwpoort IC, Veltman DJ, Drent ML: Effects of the noradrenergic agonist clonidine on temporal and spatial attention. Psychopharmacology 193: 261-269 (2007)
- 64. Noorbala AA, Akhondzadeh S: Attention-deficit/hyperactivity disorder: etiology and pharmacotherapy. Arch Iran Med 9: 374-80 (2006)
- 65. Oldfield RC: The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. Neuropsychologia 9: 97-113 (1971)
- 66. Oliveto AH, Bickel WK, Hughes JR, Shea PJ, Higgins ST, Fenwick JW: Caffeine drug discrimination in humans: acquisition, specificity and correlation with self-reports. J Pharmacol Exp Ther 261: 885-894 (1992)

- 67. Pliszka SR, Glahn DC, Semrud-Clikeman M, Franklin C, Perez R 3rd, Xiong J, Liotti M: Neuroimaging of inhibitory control areas in children with attention deficit hyperactivity disorder who were treatment naive or in longterm treatment. Am J Psychiat 163: 1052-1060 (2006)
- 68. Polli FE, Barton JJ, Cain MS, Thakkar KN, Rauch SL, Manoach DS: Rostral and dorsal anterior cingulate cortex make dissociable contributions during antisaccade error commission. Proc Natl Acad Sci USA 102: 15700-15705 (2005)
- 69. Posner MI, Petersen SE: The attention system of the human brain. Annual Review of Neuroscience 13: 25-42 (1990)
- 70. Rao H, Wang J, Tang K, Pan W, Detre JA: Imaging brain activity during natural vision using CASL perfusion fMRI. Hum Brain Mapp 28: 593-601 (2007)
- 71. Riba J, Rodríguez-Fornells A, Morte A, Münte TF, Barbanoj MJ: Noradrenergic stimulation enhances human action monitoring. J Neurosci 25: 4370-4374 (2005)
- 72. Ridderinkhof KR, Ullsperger M, Crone EA, Nieuwenhuis S: The role of the medial frontal cortex in cognitive control. Science 306: 443-447 (2004)
- 73. Rubia K, Smith AB, Brammer MJ, Taylor E: Right inferior prefrontal cortex mediates response inhibition while mesial prefrontal cortex is responsible for error detection. Neuroimage 20: 351-358 (2003)
- 74. Sauer JM, Ponsler GD, Mattiuz EL, Long AJ, Witcher JW, Thomasson HR, Desante KA: Disposition and metabolic fate of atomoxetine hydrochloride: the role of CYP2D6 in human disposition and metabolism. Drug Metab Dispos 31: 98-107 (2003)
- 75. Sauer JM, Ring BJ, Witcher JW: Clinical pharmacokinetics of atomoxetine. Clin Pharmacokinet 44: 571-590 (2005)
- 76. Scheffers MK, Coles MG: Performance monitoring in a confusing world: error-related brain activity, judgments of response accuracy, and types of errors. J Exp Psychol Hum Percept Perform 26: 141-151 (2000)
- 77. Scheffers MK, Coles MG, Bernstein P, Gehring WJ, Donchin E: Eventrelated brain potentials and error-related processing: an analysis of incorrect responses to go and no-go stimuli. Psychophysiology 33: 42-53 (1996)
- 78. Servan-Schreiber D, Printz H, Cohen JD: A network model of catecholamine effects: gain, signal-to-noise ratio, and behavior. Science 249: 892-895 (1990)
- 79. Starke K, Göthert M, Kilbinger H: Modulation of neurotransmitter release by presynaptic autoreceptors. Physiol Rev 69: 864-989 (1989)

- 80. Taylor SF, Stern ER, Gehring WJ: Neural systems for error monitoring: recent findings and theoretical perspectives. Neuroscientist 13: 160-172 (2007)
- 81. Treisman A, Sato S: Conjunction search revisited. J Exp Psychol Hum Percept Perform 16: 459-478 (1990)
- 82. Trzepacz PT, Williams DW, Feldman PD, Wrishko RE, Witcher JW, Buitelaar JK: CYP2D6 metabolizer status and atomoxetine dosing in children and adolescents with ADHD. Eur Neuropsychopharmacol 18: 79-86 (2008)
- 83. Ullsperger M, von Cramon DY: Subprocesses of performance monitoring: a dissociation of error processing and response competition revealed by event-related fMRI and ERPs. Neuroimage 14: 1387-1401 (2001)
- 84. Ullsperger M, von Cramon DY: Error monitoring using external feedback: specific roles of the habenular complex, the reward system, and the cingulate motor area revealed by functional magnetic resonance imaging. J Neurosci 23: 4308-4314 (2003)
- 85. Usher M, Cohen JD, Servan-Schreiber D, Rajkowski J, Aston-Jones G: The role of locus coeruleus in the regulation of cognitive performance. Science 283: 549-554 (1999)
- 86. Van Veen V, Carter CS: The timing of action-monitoring processes in the anterior cingulate cortex. J Cogn Neurosci 14: 593-602 (2002)
- 87. Von Zerssen D: Befindlichkeitsskala. Beltz, Weinheim (1976a)
- 88. Von Zerssen D: Beschwerdenliste. Beltz, Weinheim (1976b)
- 89. Wang Z, Wang J, Connick TJ, Wetmore GS, Detre JA: Continuous ASL (CASL) perfusion MRI with an array coil and parallel imaging at 3T. Magn Reson Med 54: 732-737 (2005a)
- 90. Wang J, Zhang Y, Wolf RL, Roc AC, Alsop DC, Detre JA. Amplitude modulated continuous arterial spin labeling perfusion MRI with single coil at 3.0 Tesla. Radiology 235: 218-228 (2005b)
- 91. Wechsel D: Wechsler memory scale-revised manual. Psychological Corporation, San Antonio, TX, USA (1987)
- 92. Wilens TE, Klint T, Adler L, West S, Wesnes K, Graff O, Mikkelsen B: A randomized controlled trial of a novel mixed monoamine reuptake inhibitor in adults with ADHD. Behav Brain Funct 4: 24 (2008)
- 93. Williams GV, Goldman-Rakic PS: Modulation of memory fields by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex. Nature 376: 572-575 (1995)

- 94. Wisman LA, Sahin G, Maingay M, Leanza G, Kirik D: Functional convergence of dopaminergic and cholinergic input is critical for hippocampus-dependent working memory. Neurosci 28: 7797-7807 (2008)
- 95. Witcher JW, Long A, Smith B, Sauer JM, Heilgenstein J, Wilens T, Spencer T, Biederman J: Atomoxetine pharmacokinetics in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol 13: 53-63 (2003)
- 96. Wong DT, Threlkeld PG, Best KL, Bymaster FP: A new inhibitor of norepinephrine uptake devoid of affinity for receptors in rat brain. J Pharmacol Exp Ther 222: 61-65 (1982)
- 97. Yerkes RM, Dodson JD: The relation of strength of stimulus to rapidity of habit-formation. Journal Comp Neurol Psychol 18: 459-482 (1908)
- 98. Zanger UM, Raimundo S, Eichelbaum M: Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 369: 23-37 (2004)
- 99. Zimmermann P, Fimm B: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP), PC-gestütztes Programm, Version 1.02, Psytest; Freiburg/Breisgau Deutschland (1993)

# Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die direkt und indirekt zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben.

Allen voran gilt dabei mein besonderer Dank *Herrn Prof. Dr. Georg Grön*, der durch seine fachliche Expertise wesentlichen Beitrag zum Gelingen dieser Arbeit geleistet hat. Ohne ihn wäre die Durchführung dieses Projekts nicht möglich gewesen. Weiterhin unterstützte er mich mit unermüdlichem Einsatz in allen Phasen dieser Arbeit und hielt mit seinen persönlichen Ratschlägen meine Motivation stets aufrecht. Vielen herzlichen Dank dafür !

Mein weiterer Dank gilt *Herrn Prof. Dr. Dr. Manfred Spitzer*, der als Leiter der Klinik Psychiatrie und Psychotherapie III der Universitätsklinik Ulm die Rahmenbedingungen zur Durchführung dieser Studie bewirkte und mich von Beginn meines Studiums an unterstützte.

Ferner möchte ich mich herzlich bei den Probanden bedanken, die sich im Dienste der Wissenschaft bereit erklärten an dieser Studie teilzunehmen und ihre Zeit dafür aufbrachten. Ohne euren Mut und euren Bemühungen wäre die Durchführung ebenfalls nicht möglich gewesen.

Bedanken möchte mich beim Dr. Margarete Fischer-Bosch Institut für Klinische Pharmakologie (IKP) in Stuttgart unter der Leitung von bei *Herrn Prof. Dr. Matthias Schwab* für die durchgeführten Genotypisierungen, bei *Herrn PD Dr. H.W. Clement* aus der Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie im Kindes- und Jugendalter der Albert-Ludwigs Universität Freiburg für die Bestimmung der Atomoxetin-Blutserumkonzentrationen, bei *Herrn Dr. L. Maier* (Apotheke der Universitätsklinik Ulm) für die Präparation und Randomisierung der Studienmedikation sowie bei *Herrn Prof Dr. Dr. M.G. Bachem*, der als Leiter der Abteilung Klinische Chemie der Universität Ulm die Laborräumlichkeiten zur Verfügung stellte.

Ein besonderes Wort des Dankes möchte ich an meine Familie und Freunde, allen voran *Frau Isabell Kramer* und *Herrn Christopher Przybylski*, richten. Mit viel Geduld und Verständnis hatten sie stets ein offenes Ohr für meine Sorgen und unterstützten mich in höchstem Maße bei dieser Arbeit. Vielen Dank.

Ebenso sei allen denen ein Dankeschön ausgesprochen, die nicht namentlich Erwähnung fanden, aber zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.