

Hyperkinesie

tivität wurde anhand der abgekürzten Bewertungsskala nach *Conners* [4, 5] jeweils von der Mutter bestimmt, wobei Werte über 18 als pathologisch angesehen wurden. Venenblut wurde in Vacutainern mit Natrium-EDTA (Ethylendiamintetraacetat) um neun Uhr morgens nach zehnminütiger Ruhephase in liegender Position abgenommen. Die Konzentration der Plasmakatecholamine wurde mittels Reverse-Phase-HPLC (Hochdruckflüssigkeitschromatographie) mit elektrochemischer Detektion, einer reproduzierbaren und hochsensitiven Methode [12, 13], ermittelt. Die radioenzymatische Methode zeigt niedrigere Dopaminwerte [14]. Die Nachweisgrenze für Noradrenalin lag bei 0,8 Piko-gramm pro Milliliter (pg/ml), für Adrenalin bei 1,0 pg/ml und für Dopamin bei 3,0 pg/ml. Chromatographische Trennung wurde an einer C-18-Plasma-Katecholaminsäule nach Al₂O₃-Extraktion er-

reicht. Die Resultate sind in pg/ml ausgedrückt, und die Standardabweichung von zwei Messungen war kleiner als 15 pc. Die statistische Signifikanz der Resultate wurde mittels Student-t-Test ausgewertet.

Resultate und Diskussion

In der Tabelle sind die Plasma-Katecholaminkonzentrationen und die zugehörigen *Conners*-Werte der 15 hyperkinetischen Kinder dargestellt. 13 von ihnen zeigen erhöhtes Dopamin (über 30 pg/ml), zwölf erhöhtes Adrenalin (über 55 pg/ml), bei elf Patienten waren Dopamin und Adrenalin erhöht, aber nur vier Betroffene hatten erhöhtes Noradrenalin (über 250 pg/ml). Kontrollkinder zeigten im Gegensatz dazu normale Katecholaminkonzentrationen sowie *Conners*-Werte unter 14.

Die Differenz war hoch signifikant für Dopamin ($p < 0,0001$) und si-

gnifikant für Adrenalin ($p < 0,01$), was den Schluss nahelegt, dass eine enge Beziehung zwischen den zirkulierenden Konzentrationen dieser Neurotransmitter und der Pathogenese des hyperkinetischen Syndromes besteht. Im Gegensatz dazu war keine signifikante Differenz in den Noradrenalinkonzentrationen der beiden Gruppen festzustellen, was auch von anderen Autoren [15, 16] berichtet wurde. Unsere Ergebnisse stützen damit nicht die Noradrenalinhypothese [10]. Unter den 15 untersuchten hyperkinetischen Kindern waren nur zwei Mädchen; wir können deshalb keine Aussage über geschlechtsspezifische Unterschiede machen.

Eine Kontrollmessung bei zwei unbehandelten Patienten (576a und 588a) ergab nach drei beziehungsweise vier Monaten die gleichen signifikant erhöhten Katecholaminwerte (Tabelle). Einem anderen Patienten (832a) wurde zwei

TABELLE

Plasma-Katecholaminkonzentration und *Conners*-Skala bei hyperkinetischen Kindern

Patient Nummer	Alter (Jahre)	Geschlecht	Epinephrin pg/ml	Norepinephrin pg/ml	Dopamin pg/ml	<i>Conners</i> -Skala
156	14	m	110	194	40	22
560	11	m	159	189	26	20
576	7	f	366	406	88	20
576a	4 Monate später		218	498	90	19
583	11	m	142	156	88	23
588	9	m	125	268	91	24
588a	3 Monate später		101	208	71	23
591	9	m	43	200	40	21
748	15	m	47	217	60	21
795	15	m	31	196	10	21
803	11	f	110	340	50	22
810	13	m	64	228	71	15
832	15	m	97	226	91	23
832a	nach zweiwöchiger Sulpiridtherapie		120	178	103	22
1116	11	m	167	352	86	22
Patientengruppe n = 12	mean ± SD		122 ± 89	248 ± 78	62 ± 28	21,2 ± 2,3
Kontrollgruppe n = 11	mean ± SD	6 m, 5 f	43 ± 22	184 ± 66	17 ± 14	10,9 ± 2,6
Signifikanz Student-t-Test			$p < 0,01$	ns	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$

SD = Standardabweichung; m = männlich; f = weiblich; ns = nicht signifikant

Wochen lang Sulpirid, ein Dopaminrezeptorantagonist [1, 2], ohne nennenswerte Effekte verabreicht.

Andererseits zeigen die ersten Ergebnisse bei hyperkinetischen Kindern unter Methylphenidat und denselben Kindern sechs Wochen ohne diese Medikation signifikante Änderungen der Plasma-Katecholaminwerte. Die Plasma-Dopamin-beta-Hydroxylase (DBH) der Patienten war normal und deshalb wahrscheinlich nicht verantwortlich für die erhöhten Dopaminkonzentrationen. Ein ähnliches Ergebnis wurde früher schon von uns bei Neurodermitispatienten beschrieben [17], allerdings waren hier signifikant erhöhte Plasma-Noradrenalin-, aber normale Dopamin- und Adrenalin-konzentrationen zu verzeichnen. Man hat schon früher normale DBH-Aktivitäten bei hyperkinetischen Kindern gefunden [18]. Es ist deshalb möglich, dass ein gestörter Katecholaminabbau, einschliesslich erniedrigter Katechol-O-Methyltransferase- und/oder Phenylethanolamin-N-Methyltransferase-Aktivitäten, für die gestiegenen zirkulierenden Konzentrationen der Mediatoren verantwortlich ist.

Allerdings kann es auch sein, dass die Kontrolle der Katecholaminfreisetzung und/oder -wiederaufnahme bei den Patienten gestört ist. Auch die Möglichkeit einer fehlerhaft arbeitenden Monoaminoxidase kann in Betracht gezogen werden, was zur Zeit in unserem Labor getestet wird.

Die Plasma-Katecholaminkonzentrationen sind in Relation zur Aktivität des peripheren sympathischen Nervensystems (PNS) und nicht des zentralen Nervensystems (ZNS) zu sehen, da Katecholamine nicht die Blut-Hirn-Schranke passieren können. Die Analyse der Metaboliten HVA und MHPG im Urin spiegelt den Katecholaminabbau von ZNS und PNS wider. Erhöhte Plasma-Katecholaminkonzentrationen sind in Relation zur Hyperaktivität der kranken Kinder zu sehen; diese Werte haben jedoch nichts mit dem, was sich im ZNS dieser Kinder abspielt, zu tun.

Die Plasma-Katecholaminkonzentrationen stimmen mit den meisten diagnostischen Kriterien von DSM-III überein und können daher bei der Entscheidung, ob eine Therapie mit Methylphenidat oder einem anderen Medikament begonnen werden soll, helfen.

14 von 15 Patienten mit erhöhtem Katecholaminspiegel hatten erhöhte Conners-Werte; es bestand jedoch keine direkte Relation zwischen den Dopamin- und/oder Adrenalin-konzentrationen und dem Grad der Hyperaktivität gemäss der abgekürzten Bewertungsskala. Ein Kind hatte zwar einen normalen Conners- (810), aber erhöhte Plasma-Katecholaminwerte. In einem anderen Fall (795) mit normalem Katecholaminspiegel war ein erhöhter Conners-Wert von 21 festzustellen. Das Benehmen dieses Kindes in der Schule wie zu Hause liess darauf schliessen, dass es «falsch hyperkinetisch» diagnostiziert wurde. Dieser Befund deutet darauf hin, dass hohe Conners-Werte bei normalem Katecholaminspiegel dazu dienen können, hyperaktive Kinder aufgrund gestörter psychosozialer Beziehungen anstelle einer wirklichen biochemischen Störung zu finden.

Andererseits reflektiert die abgekürzte Conners-Bewertungsskala nicht wirklich die diagnostischen Kriterien des DMS-III. Dies kann der Grund dafür sein, dass wir nicht in der Lage sind, eine direkte Korrelation zwischen Plasma-Dopamin- und/oder Noradrenalin-konzentration und Schwere der Hyperkinesie, bewertet nach der Conners-Bewertungsskala, zu finden. Die von uns untersuchten Kinder wurden nach den diagnostischen Kriterien des DSM-III ausgewählt, und die meisten von ihnen waren auch von Psychiatern untersucht worden.

Die gewonnenen Daten deuten darauf hin, dass erhöhte Plasma-Dopamin- und/oder Adrenalin-konzentrationen, in Ergänzung zu den DSM-III-Kriterien, gute Marker für hyperaktive Kinder darstellen können.

Literatur

1. Costall, B.; Naylor, R. J.: A comparison of the abilities of typical neuroleptic agents and of thioridazine, clozapine, sulpiride and metoclopramide to antagonise the hyperactivity induced by dopamine applied intracerebrally to areas of the extrapyramidal and mesolimbic systems. *Eur. J. Pharmacol.* 40: 9-19, 1976.
2. Jenner, P.; Maraden, C. D.: The substituted benzamides - a novel class of dopamine antagonists. *Life Sciences* 25: 479-486, 1979.
3. Shaywitz, S. E., et al.: Psychopharmacology of attention deficit disorder: Pharmacokinetic, neuroendocrine, and behavioural measures following acute and chronic treatment with methylphenidate. *Pediatrics* 69: 688-694, 1982.
4. Eichsieder, W.: Die Behandlung des hyperkinetischen Kindes. *Der Kinderarzt* 10: 1370-1376, 1987.
5. Conners, C. K.: A teacher rating scale for use in drug studies with children. *Am. J. Psychiat.* 126: 884-888, 1969.
6. Gualtieri, C. T., et al.: Clinical studies of methylphenidate serum levels in children and adults. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiat.* 21: 19-26, 1982.
7. Rapoport, J. L., et al.: Urinary catecholamines and amphetamine excretion in hyperactive and normal boys. *J. Nerv. Ment. Dis.* 166: 731-737, 1978.
8. Shetty, T.; Chase, T.: Central monoamines and hyperkinesis of childhood. *Neurology* 26: 1000-1002, 1976.
9. Shekim, W. O., et al.: Urinary MHPG and HVA excretion in boys with attention deficit disorder and hyperactivity treated with d-amphetamine. *Biol. Psychiat.* 18: 707-714, 1983.
10. Zametkin, A. J.; Rapoport, J. L.: Neurobiology of Attention Deficit Disorder with Hyperactivity: Where have we come in 50 years? *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiat.* 26: 676-686, 1987.
11. The American Psychiatric Association, *Diagnosis and Statistical Manual III (DSM-III)*. Washington, D. C., 1980.
12. Weicker, H., et al.: Electrochemical detection of catecholamines in urine and plasma after separation with HPLC. *Clin. Chim. Acta* 141: 17-25, 1984.
13. Goldstein, D. S., et al.: Validity of liquid chromatography with electrochemical detection for measuring dopamine in human plasma. *Clin. Chim. Acta* 117: 113-120, 1981.
14. Weicker, H.: Determination of free and sulfoconjugated catecholamines in plasma and urine by high-performance liquid chromatography. *Int. J. Sports Medicine* 9: 565-578, 1988.
15. Rapoport, J. L., et al.: Imipramine and methylphenidate treatments of hyperactive boys. *Arch. Gen. Psychiat.* 30: 789-793, 1974.
16. Ferguson, H. B., et al.: Plasma free and total tryptophan, blood serotonin and the hyperactivity syndrome: No evidence for serotonin deficiency hypothesis. *Biol. Psychol.* 16: 231-238, 1981.
17. Ionescu, G.; Kiehl, R.: Plasma catecholamines in severe atopic eczema. *Allergy* 43: 614-616, 1988.
18. Mikkelsen, E., et al.: The hyperactive child syndrome. Peripheral sympathetic nervous system function and the effect of d-amphetamine. *Psychiat. Res.* 4: 157-169, 1981.