

1 Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörungen – State of the Art

Tobias Banaschewski

Die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) sind gekennzeichnet durch ein durchgehendes Muster von Unaufmerksamkeit, mangelnder Impulskontrolle und vermehrter allgemeiner motorischer Aktivität, die dem Alter, dem Entwicklungsstand und der Intelligenz des Kindes nicht angemessen ist. Die Kernsymptomatik tritt überdauernd und situationsübergreifend in verschiedenen Lebensbereichen. (z. B. Schule, Familie, Umgang mit Gleichaltrigen) auf und zeigt ein Ausmaß, welches die psychosoziale und kognitive Funktionsfähigkeit der Betroffenen deutlich beeinträchtigt (Banaschewski et al. 2004; Sagvolden et al. 2005).

Die ADHS sind häufige Störungen, die bei etwa 3–6 % (DSM IV) der Kinder und Jugendlichen im Alter zwischen 6 und 18 Jahren – mit einem Häufigkeitsgipfel im Grundschulalter – diagnostiziert werden. Die Störung findet sich bei Jungen etwa dreimal häufiger als bei Mädchen und verläuft oft chronisch; beeinträchtigende Symptome bestehen bei 50 bis 70 % der betroffenen Kinder bis ins Erwachsenenalter fort. ADHS ohne komorbide psychische Störungen sind eher die Ausnahme, assoziierte Störungen (65–80) der Regelfall (Biederman und Faraone 2005); vor allem bestehen oppositionelle Störungen des Sozialverhaltens (bis zu 50 %), andere Störungen des Sozialverhaltens (30 %–50 %), affektive, vor allem depressive Störungen (15 %–20 %), Angststörungen (20 %–25 %) und umschriebene Lernstörungen (10 %–25 %).

Familien-, Adoptions- und Zwillingsstudien zeigen, dass die ADHS die extreme Ausprägung einer primär genetisch determinierten Verhaltensdimension darstellt (Faraone et al. 2005). Etwa 80 % der Verhaltensvarianz sind auf erbliche Faktoren zurückzuführen. Kinder mit ADHS haben ungefähr viermal häufiger Geschwister, Eltern oder andere Verwandte mit ADHS als gesunde Kinder. Kinder betroffener Erwachsener sind sogar in 50–60 % der Fälle selbst betroffen. Biologische Eltern haben deutlich häufiger selbst ADHS (18 %) als die Adoptiveltern (3 %). Die bisherigen Assoziationsstudien deuten darauf hin, dass wahrscheinlich mehrere Gene an der Entstehung der ADHS beteiligt sind, u. a. das Dopamin-Beta-Hydroxylase-Gen (Taq 1 Polymorphismus), das Dopamin Transporter-Gen (DAT1 10-repeat Allel) und die Dopamin-Rezeptor-Gene DRD-4 (DRD4 7-repeat Allel), DRD-5 (DRD5 148bp-Allel) und DRD-1, sowie das Serotonin-Rezeptor-Gen 5-HT(1B) und das SNAP-25 Gen, welches an der Regulation der Transmitterfreisetzung beteiligt ist (Faraone et al. 2005). Insgesamt legen die bisherigen molekulargenetischen Befunde nahe, dass das genetische Risiko in mehreren Genen zu suchen ist. Die bisher gefundenen Risiko-Allele erhöhen das relative Risiko für eine ADHS jedoch nur gering (relative Risiken: 1,2–1,9), so dass davon auszugehen ist, dass es sich bei der ADHS um eine komplexe Erkrankung handelt (Banaschewski et al. 2004; Faraone et al. 2005).

Als weitere Risikofaktoren werden Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen, ein erniedrigtes Geburtsgewicht, Infektionen und Toxine (chronische Bleiintoxikationen, pränatale Alkohol-, Benzodiazepin- und Nikotinexposition) sowie ungünstige psychosoziale Bedingungen diskutiert (Thapar et al. 2003). Die Befunde zur Bedeutung von Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen sind widersprüchlich; am ehesten relevant sind chronisch andauernde hypoxische Zustände, die zudem mit einem niedrigeren Geburtsgewicht assoziiert sind. Der immer wieder diskutierte Zusammenhang zwischen atopischen Erkrankungen (z. B. Neurodermitis) und ADHS konnte bisher nicht zweifelsfrei belegt werden. Dies schließt andere immunologische Mechanismen zwar nicht aus, spricht aber – wenn überhaupt – eher für die Existenz einer kleinen Untergruppe von ADHS-Betroffenen mit ursächlichen immunologischen Auffälligkeiten. Schwere Deprivation in der frühen Kindheit, institutionelle Erziehung und ungünstige psychosoziale Bedingungen in der Familie sind ebenfalls bedeutsam (Banaschewski et al. 2004; Taylor et al. 2004).

Die Wechselwirkung zwischen genetischen Komponenten und exogenen Faktoren ist wesentlich, jedoch noch wenig erforscht. Neuere Ergebnisse weisen darauf hin, dass das Vorliegen des DAT-10-repeat Allels das Risiko des Auftretens von ADHS bei mütterlichem Nikotinkonsum deutlich erhöht (Kahn et al. 2003). Auch wurden Wechselwirkungen zwischen mütterlichem Alkoholkonsum sowie psychosozialen Risiken und Dopamin-Transporter-Polymorphismen berichtet (Brookes et al. 2006; Laucht et al. 2007).

Die neuroanatomischen Befunde (Volumenverminderungen) sprechen eher für entwicklungsbedingte Abweichungen der strukturellen Gehirnorganisation, nicht aber für deren spätere externe Schädigung (Bush et al. 2005; Cas-

tellanos et al. 2002). Im Rahmen einer pathologischen Ontogenese auftretende strukturelle Abweichungen des (prä-)frontalen Kortex und der Basalganglien, bzw. des kognitiven und des motorischen Regulationssystems der kortiko-striato-pallido-thalamo-kortikalen Regelkreise könnten Teile der neurobiologischen Grundlage der ADHS bilden (Banaschewski et al. 2005; Banaschewski et al. 2004; Castellanos und Tannock 2002; Sagvolden et al. 2005; Sergeant 2005).

Psychophysiologische Untersuchungen haben verschiedene Korrelate der ADHS nachgewiesen (Banaschewski und Brandeis 2007; Rothenberger et al. 2003). Die Untersuchungen ereigniskorrelierter Potenziale unterstreichen, dass sich die bei Kindern mit ADHS im Vergleich zu gesunden Kindern gefundenen Abweichungen aufmerksamkeitsabhängiger Informationsverarbeitungsprozesse nicht einer spezifischen Verarbeitungsstufe zuordnen lassen, sondern sowohl Antwortvorbereitung als auch Hemmung und Ausführung von Handlungen beeinträchtigt sind (Banaschewski und Brandeis 2007; Banaschewski et al. 2003a). Wesentlich ist dabei eine verminderte Fähigkeit zur kognitiven Kontrolle und Fehlerüberwachung, die mit einer Funktionsstörung des anterioren cingulären Kortex in Zusammenhang zu stehen scheint (Bush et al. 1999).

Pharmakologische und elektrophysiologische Befunde (Banaschewski und Brandeis 2007; Banaschewski et al. 2003b; Banaschewski et al. 2005) stützen die Hypothese, dass sowohl das dopaminerge, aber auch das noradrenerge Neurotransmittersystem und das posteriore Aufmerksamkeitsnetzwerk an der Pathophysiologie der ADHS wesentlich beteiligt sind.

Neuropsychologische Studien finden bei Kindern mit ADHS Auffälligkeiten, die auf Beeinträchtigungen exekutiver Funktionen hinweisen (Willcutt et al. 2005). Diese höheren Kontrollmechanismen, die für problemlösendes Denken, zielgerichtetes und flexibles Verhalten und die Selbststeuerung von Antrieb, Motivation und Affekt erforderlich sind, beruhen auf den Funktionen des präfrontalen Kortex und seiner Verbindungen. Sie stellen wichtige Faktoren für die Entwicklung sozialer und schulischer Leistungsfähigkeit dar.

Allerdings sind Beeinträchtigungen exekutiver Funktionen nicht spezifisch für ADHS (Willcutt et al. 2005). Beeinträchtigungen der exekutiven Funktionen können die ADHS auch nicht vollständig erklären. Auch im motivational-emotionalen Bereich bestehen Auffälligkeiten. Kinder zeigen häufig eine reduzierte Affektkontrolle und Frustrationstoleranz sowie erhöhte Irritabilität, Feindseligkeit und allgemeine emotionale Übererregbarkeit. Sie reagieren mit stärkeren Leistungseinbußen auf Belohnungsaufschub (Sonuga-Barke 2005) bzw. den Wechsel von kontinuierlicher zu intermittierender Verstärkung. Entsprechend ist die retrograde Verstärkerwirksamkeit kürzer und abgeschwächer (steilerer „delay-of-reinforcement gradient“) und könnte gestörte Lernmechanismen erklären (Sagvolden et al. 2005). Derzeit kann keines der verschiedenen neuropsychologischen Modelle die Ätiologie der ADHS vollständig erklären. Die Mehrzahl der vorliegenden empirischen Befunde scheint am ehesten mit der Annahme einer suboptimalen Regulation des energetischen

Zustands oder Abneigung gegen Verzögerung kompatibel zu sein (Banaschewski et al. 2005; Banaschewski et al. 2004; Sergeant 2005).

Zusammenfassend deuten die bisherigen biochemischen, neurophysiologischen, radiologischen, nuklear-medizinischen und molekulargenetischen Untersuchungsergebnisse zu möglichen Ursachen und Entstehungsmechanismen der ADHS darauf hin, dass auf genetisch mitbedingter Basis Dysfunktionen der katecholaminergen Neurotransmittersysteme, vor allem des dopaminergen Stoffwechsels, vorliegen, die eine Beeinträchtigung von Motorik, Aufmerksamkeit, exekutiven Funktionen und motivationalen Mechanismen bedingen (Banaschewski et al. 2005; Banaschewski et al. 2004; Coghill et al. 2005; Sagvolden et al. 2005; Sergeant 2005; Sonuga-Barke 2005).

In der Behandlung ist eine multimodale Therapie, die mehrere Komponenten miteinander kombiniert, die Methode der Wahl. Stimulanzien, wie Amphetamine und Methylphenidat, oder Atomoxetin sind Medikamente der Wahl. Ihre Wirksamkeit ist in zahlreichen klinischen Studien belegt. Der Anteil von Betroffenen, welche auf Stimulanzien ansprechen, liegt bei etwa 70–90 %. Stimulanzien hemmen die Wiederaufnahme von Dopamin und Noradrenalin in die Präsynapse und erhöhen gleichzeitig die Freisetzung von Monoaminen in den synaptischen Spalt. Atomoxetin hemmt den Noradrenalin-Transporter und erhöht so auch die dopaminerge Neurotransmission im präfrontalen Kortex. Eine medikamentöse Behandlung verringert die Kernsymptomatik wirkungsvoll, verbessert die schulische Leistungsfähigkeit, aber auch die schulische und soziale Integration und vermindert aggressives Verhalten. Die Wirksamkeit scheint umso ausgeprägter, je stärker die ADHS-Symptomatik vorhanden ist. Eine primäre medikamentöse Therapie ist indiziert, wenn eine stark ausgeprägte und situationsübergreifende ADHS-Symptomatik besteht, die zu einer erheblichen Funktionseinschränkung führt.

Neben der Pharmakotherapie haben sich vor allem eltern- und familienzentrierte und schulzentrierte Ansätze als erfolgreich in der Behandlung von ADHS erwiesen. Psychoedukative Maßnahmen sind obligater Bestandteil jeder Behandlung (Banaschewski et al. 2006; Taylor et al. 2004). Langwirksame Präparate zur Behandlung von ADHS stellen eine sinnvolle Erweiterung des klinischen Repertoires dar. Die unterschiedlichen pharmakokinetischen Profile qualifizieren nicht ein bestimmtes Präparat als generell überlegen, erlauben aber dem Kliniker eine flexiblere und genauere individualisierte Anpassung der medikamentösen Therapie an die Bedürfnisse und Präferenzen des Patienten, um eine angemessene Symptomkontrolle über den gesamten Tag zu gewährleisten (Banaschewski et al. 2006).

Literatur

- Banaschewski T, Brandeis D (2007): Annotation: what electrical brain activity tells us about brain function that other techniques cannot tell us – a child psychiatric perspective. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* 48:415–435.
- Banaschewski T, Brandeis D, Heinrich H, Albrecht B, Brunner E, Rothenberger A (2003 a): Association of ADHD and conduct disorder–brain electrical evidence for the existence of a distinct subtype. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* 44:356–376.
- Banaschewski T, Brandeis D, Heinrich H, Albrecht B, Brunner E, Rothenberger A (2003 b): Questioning inhibitory control as the specific deficit of ADHD – evidence from brain electrical activity. *Journal of Neural Transmission Online First* DOI 10.1007/s00702-003-004-8.
- Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, Zuddas A, Asherson P, Buitelaar J, et al. (2006): Long-acting medications for the hyperkinetic disorders: A systematic review and European treatment guideline. *Eur Child Adolesc Psychiatry*.
- Banaschewski T, Hollis C, Oosterlaan J, Roeyers H, Rubia K, Willcutt E, et al. (2005): Towards an understanding of unique and shared pathways in the psychopathophysiology of ADHD. *Dev Sci* 8:132–140.
- Banaschewski T, Roessner V, Uebel H, Rothenberger A (2004): Neurobiologie der Aufmerksamkeits-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS). *Kindheit und Entwicklung* 13:137–147.
- Biederman J, Faraone SV (2005): Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 366:237–248.
- Brookes KJ, Mill J, Guindalini C, Curran S, Xu X, Knight J, et al. (2006): A common haplotype of the dopamine transporter gene associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and interacting with maternal use of alcohol during pregnancy. *Archives of general psychiatry* 63:74–81.
- Bush G, Frazier JA, Rauch SL, Seidman LJ, Whalen PJ, Jenike MA, et al. (1999): Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the counting Stroop. *Biological psychiatry* 45:1542.
- Bush G, Valera EM, Seidman LJ (2005): Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review and suggested future directions. *Biological psychiatry* 57:1273–1284.
- Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, et al. (2002): Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 288:1740–1748.
- Castellanos FX, Tannock R (2002): Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci* 3:617–628.
- Coghill D, Nigg J, Rothenberger A, Sonuga-Barke E, Tannock R (2005): Whither causal models in the neuroscience of ADHD? *Dev Sci* 8:105–114.
- Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. (2005): Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry* 57:1313–1323.
- Kahn RS, Khoury J, Nichols WC, Lanphear BP (2003): Role of dopamine transporter genotype and maternal prenatal smoking in childhood hyperactive-impulsive, inattentive, and oppositional behaviors. *The Journal of pediatrics* 143:104–110.
- Laucht M, Skowronek MH, Becker K, Schmidt MH, Esser G, Schulze TG, et al. (2007): Interacting effects of the dopamine transporter gene and psychosocial adversity on attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms among 15-year-olds from a high-risk community sample. *Archives of general psychiatry* 64:585–590.
- Rothenberger A, Banaschewski T, Siniatchkin M, Heinrich H (2003): Entwicklungsneuropsychologie. In: Herpertz-Dahlmann B, Resch F, Schulte-Markwort M, Warnke A editors. *Entwicklungspsychiatrie*. Stuttgart: Schattauer, pp 50–84.
- Sagvolden T, Johansen EB, Aase H, Russell VA (2005): A dynamic developmental theory of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. *The Behavioral and brain sciences* 28:397–419; discussion 419–368.
- Sergeant JA (2005): Modeling attention-deficit/hyperactivity disorder: a critical appraisal of the cognitive-energetic model. *Biological psychiatry* 57:1248–1255.
- Sonuga-Barke EJ (2005): Causal models of attention-deficit/hyperactivity disorder: from common simple deficits to multiple developmental pathways. *Biological psychiatry* 57:1231–1238.

- Taylor E, Dopfner M, Sergeant J, Asherson P, Banaschewski T, Buitelaar J, et al. (2004): European clinical guidelines for hyperkinetic disorder – first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 13 Suppl 1:17–30.
- Thapar A, Fowler T, Rice F, Scourfield J, van den BM, Thomas H, et al. (2003): Maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in offspring. *American Journal of Psychiatry* 160:1985.
- Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone SV, Pennington BF (2005): Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biological psychiatry* 57:1336–1346.