

# Neurobiologie des Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndroms

Das Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) ist eine klinisch heterogene Störung der Gehirnentwicklung, das durch eingeschränkte Fähigkeit zur Aufmerksamkeit bei vermehrter Ablenkbarkeit, übermäßige motorische Aktivität und erhöhte Impulsivität gekennzeichnet ist [1]. Der Ausprägungsgrad in den einzelnen Symptomdimensionen ist dabei individuell sehr unterschiedlich. ADHS ist die häufigste Verhaltensstörung bei Kindern (Prävalenz: 3–5%) mit hoher Persistenz in das Erwachsenenalter (mindestens 1–2%), die sich auf die individuelle Funktionstüchtigkeit in vielen Bereichen tiefgreifend auswirkt und über die gesamte Lebensspanne hinweg zu erheblichen gesundheitlichen, sozialen und ökonomischen Problemen führen kann. Bei Betroffenen besteht ein erhöhtes Risiko für eine unzureichende schulische und berufliche Qualifikation trotz normaler kognitiver und intellektueller Fähigkeiten, mit unterdurchschnittlichem Einkommen, Arbeitslosigkeit, eingeschränkten psychosozialen Fähigkeiten und Beziehungen, dysfunktionalen Familienstrukturen, Gesetzesverletzungen und Straffälligkeit. Andererseits sind gut entwickelte kognitiv-intellektuelle Fähigkeiten und ein in hohem Grade unterstützendes, strukturiertes familiäres Umfeld schützende Faktoren hinsichtlich ADHS-spezifischer Verhaltensabweichungen.

Die entwicklungs- und altersabhängige Kompensation lässt mitunter Kernsymp-

tome des juvenilen ADHS in den Hintergrund treten und erschwert damit die formale Diagnose eines adulten ADHS. Betroffene Erwachsene zeigen dennoch häufig eine schwerwiegende und klinisch relevante Beeinträchtigung der kognitiven und exekutiven Funktionen sowie der Stressresistenz und Emotionsregulation. Infolgedessen ist das adulte ADHS durch hohe Komorbidität mit Depression, Angsterkrankungen, Alkohol- und Substanzabhängigkeit und antisozialer Persönlichkeitsstörung gekennzeichnet [2]. Da ein verbessertes Verständnis der Ursachen von Persistenz und Chronifizierung dringend notwendig ist, steht die Neurobiologie des ADHS nicht zuletzt unter der Perspektive der Therapieoptimierung komorbider Zustandsbilder gegenwärtig im Mittelpunkt intensiver Forschungsbemühungen.

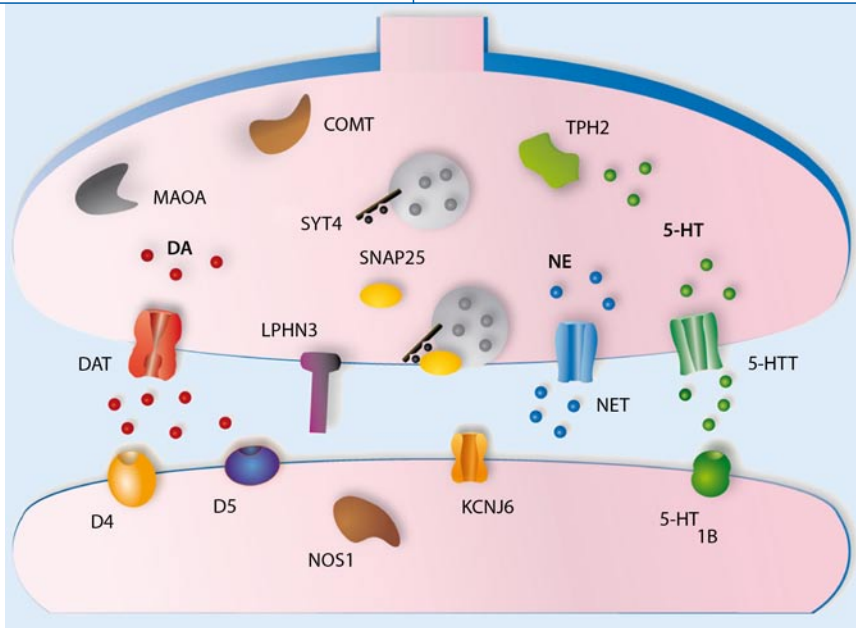
Ätiopathogenetisch wird eine multifaktoriell durch komplexe Gen×Umwelt-Interaktionen bedingte morphologisch-funktionelle Entwicklungsstörung des Gehirns diskutiert. Pathophysiologisch steht eine Dysregulation verschiedener Neurotransmittersysteme und neuronaler Regelkreise im Vordergrund, die sich in molekulargenetischer Variabilität, neuropsychologisch-psychophysiologisch objektivierbaren Parametern und strukturell-funktioneller Bildgebung reflektiert. Hier beschreiben wir neuere Befunde aus der Molekulargenetik, Neuropsychologie, Psychophysiologie sowie funktioneller Bildgebung und erörtern auf der Basis der Ergebnisse aus den unterschiedlichen Forschungsansätzen den Zusammenhang zwischen Pathophysiologie und Verhaltensebene des ADHS. Die Vertiefung der Erkenntnisse über den neurobiologischen Ursprung des ADHS trägt dazu bei, verbesserte und individuell angepasste therapeutische Optionen im Sinne einer „personalisierten Medizin“ entwickeln zu können.

neller Bildgebung und erörtern auf der Basis der Ergebnisse aus den unterschiedlichen Forschungsansätzen den Zusammenhang zwischen Pathophysiologie und Verhaltensebene des ADHS. Die Vertiefung der Erkenntnisse über den neurobiologischen Ursprung des ADHS trägt dazu bei, verbesserte und individuell angepasste therapeutische Optionen im Sinne einer „personalisierten Medizin“ entwickeln zu können.

## Molekulare Pathogenese

### Genetik und genomweite Strategien

Zwillings-, Familien- und molekulargenetische Studien zeigten übereinstimmend eine hohe Heritabilität (70–80%) des ADHS, die durch ein multifaktorielles Vererbungsmuster von multiplen Genvariationen mit kleiner oder mäßiger Effektgröße gekennzeichnet ist [1]. Dies gab den Anstoß für intensive molekulargenetische Untersuchungen zur Identifikation von syndromrelevanten Risikogenen sowie deren krankheitsassoziierten Varianten [3]. Genomweite Kopplungsanalysen identifizierten mehrere, teilweise unabhängig replizierte chromosomale Abschnitte, sogenannte Suszeptibilitätsloci, mit maximalen LOD-Scores von 2,1–3,7, wie z. B. auf den Chromosomen 4q13.2, 5p13, 5q13.1, 5q23.3, 6q12, 7p13, 9q33, 11q22, 14q12, 15q15, 16p13 und 17p11, die potenzi-



**Abb. 1** ▲ ADHS als Erkrankung der synaptischen Signalübertragung: Proteine (Gene), deren Funktion oder Verfügbarkeit beim Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) verändert ist. Dopaminrezeptor-4 (D4, *DRD4*), Dopaminrezeptor-5 (D5, *DRD5*), Dopamintransporter (DAT, *SLC6A4*), Serotoninrezeptor-1B (5-HT1B, *HTR1B*), Serotonintransporter (5-HTT, *SLC6A4*), Tryptophanhydroxylase-2 (*TPH2*), Monoaminooxidase-A (*MAOA*), Catechol-O-Methyltransferase (*COMT*) und Stickoxidsynthase-1 (*NOS1*) sind Modulatoren der dopaminergen und serotonergen Signalwege. DAT, NET, und 5-HTT sind Zielmoleküle für Stimulanzien wie Methylphenidat oder D-Amphetamin, wie auch Atomoxetin, und Antidepressiva. Synaptosomal-assoziiertes-Protein-25 (*SNAP25*), Synaptotagmin-4 (*SYT4*) und Latrophilin-3 (*LPHN3*) sind bedeutsam für die Regulation der Neurotransmitterfreisetzung. Knock-out-Mäuse für DAT, SYT4 und den Kaliumkanal *KCNJ6* (*GIRK2*) geben Einblicke in die pathophysiologischen Mechanismen der lokomotorischen Hyperaktivität und den Wirkmechanismus von Psychostimulanzien

ell Risikogene enthalten [3]. Die Feinkartierung der Region auf 4q13.2 wies einen vergleichsweise häufigen Haplotyp innerhalb des Gens für das synaptische Protein Latrophilin-3 (*LPHN3*) nach, der ADHS mit einem relativen Risiko von 1,8 überträgt [4, 5]. Frequenz (~21%), Länge des Kopplungsungleichgewichts (~300 kb) und das evolutionsbiologische Alter des *LPHN3*-Risikohaplotyps sind mit der Ansicht vereinbar, dass einige Merkmale, die mit dem ADHS-Phänotyp assoziiert sind, einem positiven selektiven Druck unterliegen. Dies unterstützt die Ansicht, dass ADHS ein klinisch bedeutsames Extrem einer durchaus normalen Persönlichkeitsausprägung ist, das sich unter bestimmten umweltbedingten Konstellationen (z. B. stillsitzen und „schön malen“ in der Schule) nachteilig auf die Entwicklungsmöglichkeiten der Persönlichkeit auswirken kann.

Durch mehrere Untersuchungen wurde auch Chromosom 5p13 als relevanter Locus identifiziert. Nachfolgende Feinkartierung ermöglichte die weitere Ein-

grenzung des Genorts. So befindet sich in der Region 5p13 unter anderem das Gen, das den Dopamintransporter (*DAT*) kodiert, eines der am intensivsten untersuchten Kandidatengene für ADHS. In einer deutschen Stichprobe konnte der Befund zu 5p13 weiter bestätigt und die Assoziation einer Kombination von genetischen Varianten innerhalb von *DAT* mit ADHS gezeigt werden [6].

### ➤ ADHS ist ein klinisch bedeutsames Extrem einer Persönlichkeitsausprägung

Während die initialen genomweiten Studien 300–700 polymorphe Mikrosatellitenmarker einschlossen, ermöglichen neuere Microarray-Techniken mit Bestimmung von bis zu  $10^6$  Einzelnukleotidpolymorphismen („single nucleotide polymorphisms“, SNPs) eine präzisere Lokalisation von genomischen Abschnitten, die im Kopplungsungleichgewicht stehen und damit potenziell Suszeptibilitätsgene enthalten. Erste Kopplungsstudien auf der Basis der-

artiger Microarray-Untersuchungen bei ADHS wurden von Asherson und Mitarbeitern [7] in einer multinationalen Kohorte und von Romanos und Mitarbeitern [8] bei einem deutschen Patientenkollektiv veröffentlicht.

Weitere genomweite Techniken erlauben mit hoher Auflösung Assoziationsstudien sowie ein Screening für krankheitsrelevante Mikrodeletionen oder -duplikationen („copy number variation“, CNV) durch vergleichende array-unterstützte genomische Hybridisierung („array comparative genomic hybridization“, aCGH). In einer ersten Untersuchung wurden zahlreiche potenziell syndromassoziierte Aberrationen in einer Kohorte von Patienten mit ADHS nachgewiesen (Lesch et al., Manuskript in Vorbereitung). Unter den neu identifizierten Kandidaten befindet sich z. B. das Gen für das Neuropeptid Y (NPY) innerhalb einer mit ADHS kosegregierenden Duplikation auf Chromosom 7p15.2–15.3, wie auch Gene, die an der Regulation neuronaler Netzwerke zur Kontrolle der Gehirnentwicklung beteiligt sind. Diese Ergebnisse deuten darauf, dass multiple, individuell jedoch seltene Mutationen in Genen, die Proteine in entwicklungsbiologisch bedeutsamen Signalwegen kodieren, zu ADHS beitragen könnten. Aus diesen sogenannten hypothesenfreien Ansätzen wurden damit zwar heterogene Befunde, aber auch einige übereinstimmende Suszeptibilitätsloci abgeleitet, die zur Identifizierung bisher unbekannter Risikogene und damit zu neuen Modellvorstellungen über die Pathomechanismen führen werden.

Mit besonderem Augenmerk auf die Relevanz von pathophysiologischen und pharmakotherapeutischen Mechanismen wird auch der Kandidatengen-Ansatz in Fall-Kontroll- und familienbasierenden Studien verfolgt. Diese Untersuchungen konzentrieren sich insbesondere auf Gene, die die synaptische Plastizität und Transmission moderieren [3]. Es fanden sich Assoziationen mit ADHS für Gene, die als wichtige Modulatoren der dopaminergen und serotonergen Signalwege wirken, wie z. B. der Dopaminrezeptor-4 (*DRD4*), Dopaminrezeptor-5 (*DRD5*), Dopamintransporter (*DAT*, *SLC6A3*), Serotoninrezeptor-1B (*HTR1B*), Serotonintransporter (5-

*HTT, SLC6A4*), Tryptophanhydroxylase-2 (*TPH2*) sowie das Synaptosomal-associated-Protein-25 (*SNAP25*; **Abb. 1**). Die in Metaanalysen ermittelte Schätzung des relativen Erkrankungsrisikos lag für diese Gene jeweils sehr niedrig, die Ergebnisse der einzelnen Studien sind jedoch zum Teil widersprüchlich; so wurden auch bei den am häufigsten untersuchten Kandidatengenen wie z. B. *DAT* zahlreiche negative Befunde beschrieben. Die niedrige statistische Leistungsfähigkeit der Einzelstudien, aber auch die anzunehmenden geringen Effektstärken von syndromrelevanten Genvarianten sind in der Interpretation der Daten zu berücksichtigen. Weitere systematische Metaanalysen sind daher wichtig, um durch Einschluss größerer Fallzahlen definitivere Aussagen treffen zu können.

### Funktionelle Genvarianten, epistatische Interaktion und Pharmakogenetik

Die Molekulargenetik konzentriert sich besonders auf Varianten, die Einfluss auf die Funktionalität des Genprodukts nehmen können. Zu diesen zählen Polymorphismen, die durch eine Veränderung der Aminosäuresequenz (kodierende Varianten), der Expressionsrate des Gens oder der nachfolgenden weiteren Modifikation des Transkriptionsprodukts eine Fehlregulation der neuronalen Signalübertragung verursachen können. Kodierende Polymorphismen können die Faltung des Proteins verändern und somit dessen Funktion beeinflussen. Exemplarisch für eine kodierende Variante ist ein Längenpolymorphismus repetitiver DNA („variable number tandem repeat“, VNTR) im Exon 3 des *DRD4*, der eine Abwandlung der Aminosäuresequenz hervorruft und dadurch die Bindungseigenschaften intrazellulärer Signalmoleküle und damit die pharmakologischen Eigenschaften des Rezeptors verändert. Kodierende Varianten sind jedoch wegen ihrer direkten und mitunter ausgeprägt nachteiligen Wirkung auf die Proteinfunktion selten und spielen insgesamt in einer häufigen Störung wie der ADHS mit Ausnahme von einigen wenigen Individuen eine eher untergeordnete Rolle.

### ➤ Risikoallele tragen zur Ausprägung von Persönlichkeitsmerkmalen bei

Weit größere Bedeutung für die Pathogenese des ADHS wird dagegen Genvarianten mit Einfluss auf die Expression und damit die zur Verfügung stehende Menge des Proteins zugeschrieben. Das Protein ist dabei zwar in seiner Struktur nicht verändert, aber seine Verfügbarkeit reguliert zelluläre Funktionen und moduliert in der Folge die Aktivität neuronaler Regelkreise. So konnte für einen funktionellen SNP im Promotorbereich des Gens der *TPH2* eine Assoziation mit ADHS gezeigt werden [9]. Diese Genvariante moderiert die Aktivierung der Amygdala auf emotionale Reize und beeinflusst Prozesse der Reaktionskontrolle sowohl bei Erwachsenen mit ADHS als auch gesunden Individuen (s. a. „Systemische Pathophysiologie“) [10]. Auch für *DAT* wurde bei In-vitro-Untersuchungen eine regulatorische Funktion für Repeat-Varianten nachgewiesen [11]. Diese Polymorphismen haben einzeln betrachtet geringen Einfluss auf neuropsychologische Abläufe und letztlich auf die Verhaltensebene, dennoch können Risikoallele zur Ausprägung von Persönlichkeitsmerkmalen beitragen, die auch in der Allgemeinpopulation häufig anzutreffen sind. Eine Akzentuierung dieser Merkmale bis hin zur klinischen Relevanz in Form von Persönlichkeitsstörungen wird erst durch das kombinierte Auftreten von mehreren Risikoallelen auch von verschiedenen Kandidatengenen vermutet. Dieses quantitative Modell erklärt die in den Metaanalysen beobachtete geringe Effektstärke assoziierter Kandidatengene und trägt auf der molekulargenetischen Basis zum Verständnis des klinisch beobachteten Spektrums der Ausprägungsgrade von Kernsymptomen des ADHS bei.

Gen×Gen-Interaktionen und deren Auswirkungen auf neuropsychologische Parameter wurden von Mill und Mitarbeitern [12] berichtet, die einen Zusammenhang zwischen dem IQ-Wert und der Kombination von *DAT*- und *DRD4*-Risikoallelen fanden. Obwohl dieser Befund nicht konsistent repliziert werden konnte [13], wird die Relevanz dieses Ansatzes zur Untersuchung von Auswirkungen von

Gen×Gen-Interaktionen auf psychometrische Parameter wie Impulsivität oder emotionale Funktionen auch durch andere Studien gestützt [14, 15, 16]. Von breitem Interesse sind auch Befunde, die auf einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Risikoallelen und dem Ansprechen auf pharmakologische Therapie hindeuten [17]. Hier sind Studien zu den Genen *DAT* und *COMT* zu nennen [18, 19]. Da jedoch auch negative Befunde beschrieben wurden, sind statistisch leistungsfähige Replikationsstudien notwendig. Pharmakogenetische Studien könnten damit einen Beitrag zur Prädiktion der klinisch nicht einschätzbaren unterschiedlichen Medikamentenwirkung und resultierendem Therapieerfolg leisten und letztlich eine individualisierte Pharmakotherapie ermöglichen.

### Genetisch modifizierte Tiermodelle

Das Konzept des ADHS als eine Dysregulation monoaminerger Signalwege war initial auf der Basis des Wirkmechanismus therapeutisch wirksamer Substanzen (z. B. Methylphenidat, Atomoxetin, Venlafaxin) formuliert worden. Die bei ADHS erfolgreichen Substanzen erhöhen akut die synaptische Verfügbarkeit monoaminerger Neurotransmitter, die wiederum nachhaltige neuroplastische Anpassungsvorgänge als Grundlage der therapeutisch angestrebten Rückbildung syndromtypischer Verhaltenstörungen einleiten. Ein validiertes Modell für ADHS stellt die spontan hypertensive Ratte („spontaneously hypertensive rat“, SHR) dar, bei der von Mill und Kollegen [20] mehrere Sequenzvarianten im *DAT*-Gen mit möglichem Einfluss auf dessen funktionale Expression während der Gehirnentwicklung nachgewiesen wurden. Im präfrontalen Kortex (PFC) dieser Tiere wurde eine Dysbalance von noradrenerger zu dopaminerger Signalübertragung festgestellt. Eine Integration der neurobiologischen Befunde zum PFC wird von Arnsten [21] diskutiert.

Weitere Erkenntnisse wurden durch die Charakterisierung von Tiermodellen mit Läsionen oder genetischen Veränderungen der Neurotransmission gewonnen. Insbesondere die Technik der gezielten Inaktivierung von Risikogenen oder Genen

Nervenarzt 2008 · 79:771–781 DOI 10.1007/s00115-008-2513-3  
© Springer Medizin Verlag 2008

T.J. Renner · M. Gerlach · M. Romanos · M. Herrmann · A. Reif · A.J. Fallgatter · K.-P. Lesch  
**Neurobiologie des  
Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndroms**

### Zusammenfassung

Das Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) ist eine klinisch heterogene Störung der Gehirnentwicklung unter Beteiligung zahlreicher genetischer und umweltbedingter Risikofaktoren. Ziel der interdisziplinär und translational ausgerichteten neurobiologischen Forschung ist, die wechselseitige Beziehung zwischen molekularen Mechanismen und strukturell-funktionellen Substraten in der Pathogenese des ADHS und ihre Bedeutung für den Langzeitverlauf der Erkrankung aufzuklären. Die Auseinandersetzung mit ADHS-spezifischen molekulargenetischen und entwicklungsbiologischen Grundlagen der Gehirnfunktion sowie strukturell-funktionellen Anlagen des Verhaltens verspricht, zur Entwicklung von Prädiktoren und differenziellen Strategien für die therapeutische Beeinflussung schwerer und chronischer Verläufe des ADHS beizutragen. Um evolutionär konservierte ADHS-relevante

Prinzipien der Funktion und Struktur des Gehirns sowie des syndromtypischen Verhaltens zu definieren, ist ein integrierter Ansatz zur Aufklärung spezifischer neuro- und psychobiologischer Mechanismen und damit der systemischen Pathophysiologie des ADHS notwendig. Pathophysiologische Modelle des ADHS, insbesondere aber die syndromalen und komorbiden Dimensionen, benötigen daher die Kombination von molekulargenetischen, funktionell-bildgebenden, neuropsychologischen, verhaltensbiologischen und psychosozialen Strategien zur Erklärung vollständiger Kausalketten unter dem Gesichtspunkt einer gestörten Gehirnentwicklung.

### Schlüsselwörter

Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom · Aufmerksamkeitsdefizit · Hyperaktivität · Komorbidität · Neurobiologie

## Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder

### Summary

Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) is defined as a clinically heterogeneous neurodevelopmental syndrome with the contribution of numerous genetic and environmental risk factors. The goal of interdisciplinary and translational neurobiological research is to clarify the interdependent relationship between molecular mechanisms and structural-functional substrates in the pathogenesis of ADHD and its significance to the disorder's long-term course. Work on ADHD-specific molecular genetic and developmental biological essentials of brain function and on the structural-functional basis of behavior holds the promise of developing predictors and differential strategies for effective therapy of severe and chronic courses of ADHD. To define evolutionary con-

served ADHD-relevant principles of structure and function of the brain and behavior typical to the syndrome, an integrated approach in the elucidation of specific neuro- and psychobiological mechanisms and thus systemic pathophysiology of ADHD is crucial. Regarding compromised neurodevelopment, pathophysiological models of ADHD, particularly its syndromal and comorbid dimensions, therefore require the combination of molecular genetic, neuroimaging, neuropsychology, behavioral, and psychosocial strategies to explain complete causal chains.

### Keywords

Attention-deficit hyperactivity disorder · Attention deficit · Hyperactivity · Comorbidity · Neurobiology

für pharmakologisch relevante Zielmoleküle, wie z. B. Knockout-Mäuse für DAT, 5-HTT, NET, Synaptotagmin-IV (SYT4) und den Kaliumkanal KCNJ6 (GIRK2; **Abb. 1**), bietet aufschlussreiche Einblicke in die pathophysiologischen Mechanismen der lokomotorischen Hyperaktivität und den Wirkmechanismus von Psychostimulanzien wie Methylphenidat, D-Amphetamin, aber auch neurotoxisch wirksamen Substanzen wie Kokain und Methamphetamin [22, 23] (T. Wulsch, A. Reif und K.P. Lesch, unveröffentlichte Ergebnisse). Eine weiterführende Übersicht zu Tiermodellen bei ADHS wird durch Kostrzewa et al. [24] gegeben.

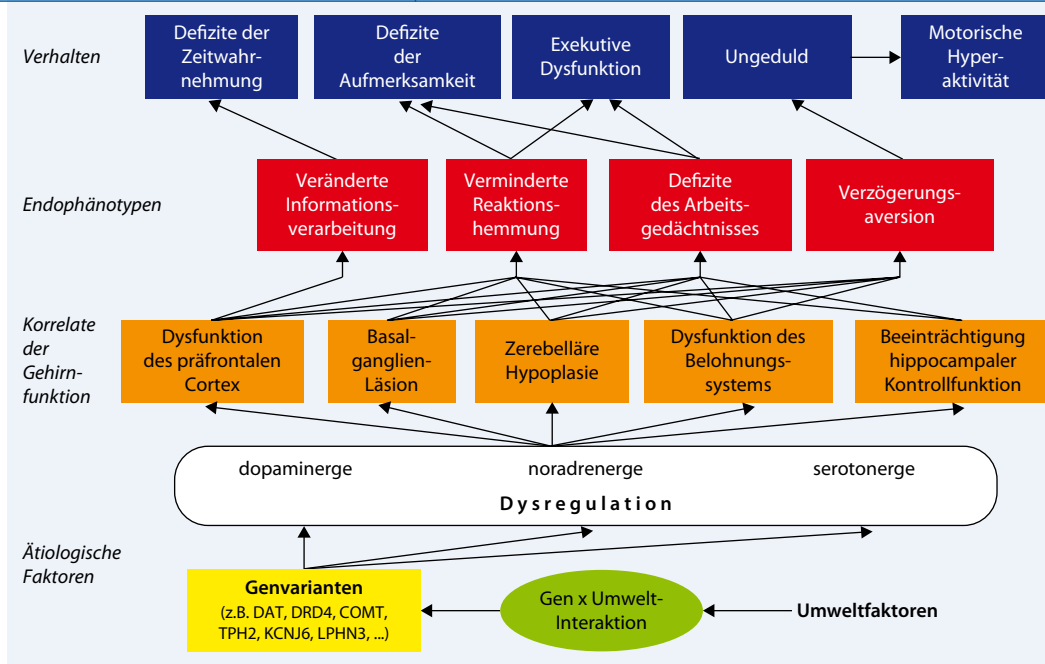
## Epigenetik

Zusätzlich wird beim ADHS eine komplexe Interaktion zwischen Umweltfaktoren und multiplen Risikoallelen mit jeweils nur moderatem Einfluss auf dimensionale Merkmale diskutiert. Diese Auswirkung von Umweltfaktoren wird als „epigenetische Programmierung“, z. B. durch frühe stressreiche Lebensereignisse, bezeichnet [25].

— **Perinatale Komplikationen, niedriger sozioökonomischer Status, disruptive Familiensituation und andere psychosoziale Widrigkeiten wurden als prädisponierende umweltbedingte Risikofaktoren identifiziert [1, 26].**

Während pränatale Ereignisse und familiäres Klima entscheidende Vermittler der häufig nur permissiven genetischen Einflüsse auf das Erkrankungsrisiko darstellen können, ist generell von einer indirekten Assoziation zwischen diesen Variablen und ADHS auszugehen. Therapeutisch sollten daher psychosoziale Interventionen bereits bei Kindern und Jugendlichen beginnen, während kognitiv-behaviorale Therapie besonders beim adulten ADHS und dessen Komorbiditätsspektrum Erfolg versprechend ist. Nach Initiierung der medikamentösen Therapie sollte die Erfassung der residualen Beeinträchtigung die nachfolgende Indikationsstellung für psychosoziale und kognitiv-behaviorale Therapiestrategien leiten. Die Kombination aus jeweils individualisierter Pharmakotherapie, kognitiv-behavi-





**Abb. 2** Kausales Modell ätiopathogenetischer Faktoren mit veränderter Informationsverarbeitung, verminderte Reaktionshemmung, Defizit des Arbeitsgedächtnisses und Verzögerungsaversion als Kandidaten für Endophänotypen des ADHS. (Mod. nach [39])

oralen Intervention und psychosozialen Training erzielt in den überwiegenden Fällen die für die Patienten günstigsten Behandlungserfolge [27].

## Systemische Pathophysiologie

In Ergänzung der Molekulargenetik kombiniert die neurowissenschaftliche Eingrenzung des ADHS multiple Forschungsebenen. Über disziplinäre Grenzen hinweg werden Anatomie, Neurobiologie, Elektrophysiologie/transkranielle Magnetstimulation, Neuropsychologie, strukturell-funktionelles Neuroimaging wie auch Psychopharmakologie in die Synthese aus Grundlagen- und klinischer Forschung eingebunden [3]. Die bisherigen Daten legen additive und interaktive Effekte der beteiligten pathophysiologischen Prozesse nahe, die sich auf einem Kontinuum anhäufen, bis es nach Überschreiten einer neurobiologisch bisher unscharf definierten Schwelle zur Ausprägung des klinischen Phänotyps kommt. Dabei bestimmen Interaktionen im Einzelnen die syndromale Schwere wie auch das Ansprechen der Behandlung.

Vor der derzeit gültigen Definition des ADHS wurde der klinische Phänotyp auch mit dem Begriff der „minimalen zerebralen Dysfunktion“ umschrieben. Das pathophysiologische Konzept einer diskreten Entwicklungsverzögerung oder -störung von neuronalen Netzwer-

ken wird auch in Zusammenhang mit der möglichen pathogenetischen Bedeutung von in der Allgemeinpopulation häufig bestehenden Varianten von Entwicklungsgenen wie auch von individuell seltenen auftretenden Mutationen diskutiert. Die Suche nach diesen strukturellen Korrelaten von dysfunktionalen neuronalen Netzwerken hat zahlreiche bildgebende Untersuchungen initiiert.

## Die bisherigen Daten legen additive und interaktive Effekte der beteiligten pathophysiologischen Prozesse nahe

Ähnlich den Ergebnissen aus molekulargenetischen Studien zeigt sich die Befundlage bezüglich einzelner funktionell-bildgebender Studien sehr heterogen. Die Bewertung ist durch die methodenbedingt häufig geringe Fallzahl erschwert, und auch vereinzelt durchgeführte Subgruppenanalysen sind in ihrer Aussagekraft limitiert. In mehreren Studien fanden sich Hinweise für eine leichte generelle und teilweise entwicklungsabhängige Volumenreduktion in verschiedenen Bereichen des Gehirns. Um die Aussagekraft der Studienergebnisse zu erhöhen, sind auch hier Metaanalysen durchgeführt worden. Krain und Castellanos [28] sowie Swanson und Mitarbeiter [29] haben vorliegende Studien zusammengefasst und als volumetrisch diskret ver-

änderte Strukturen Anteile des frontalen Kortex, der Basalganglien und des Zerebellums gefunden. Besonders konsistent erweisen sich in den Metaanalysen die Befunde bezüglich des Kleinhirns. Hier wurde für den posterioinferioren Anteil des Kleinhirnwurms bei ADHS-Patienten eine Volumenreduktion gezeigt. Eine Zuordnung der volumetrisch veränderten Gehirnareale zu Subtypen von ADHS ist nicht gelungen und daher kritisch zu bewerten.

Konvergierende Hinweise aus Tiermodell- und Humanstudien, unter besonderer Würdigung struktureller und funktioneller Bildgebung, legen der Pathophysiologie des ADHS eine Dysregulation präfrontal-striatal-thalamisch-zerebellärer exzitatorischer und inhibitorischer Netzwerke unter Einbeziehung einer Vielzahl von neuronalen Signalwegen zugrunde. Es ist allgemein akzeptiert, dass ein klinisch relevantes ADHS als gemeinsame und beobachtbare Endstrecke dieser Signalwege zu werten ist. ADHS wird also auf eine Reihe von Fehlfunktionen in einzelnen weitgehend unabhängigen Funktionseinheiten, wie den kognitiven, motivationalen und exekutiven Systemen sowie den Regelkreisen der Stressanpassung und Emotionssteuerung, zurückgeführt [3, 21, 30, 31].

Patienten mit ADHS weisen häufig Einschränkungen in exekutiven Funktionen, wie Handlungsplanung, eingeschränkter

Aufmerksamkeitsleistung oder Steuerung motorischer Reaktionen, eine Verzögerungsaversion mit „nicht abwarten können“, und verändertes Lernen im Sinne einer unvollständigen Anpassung an Umweltanforderungen auf (■ Abb. 2). Exekutive Funktionen, die auf kognitive Prozesse höherer Ordnung basieren, für adaptives und zukunftsorientiertes Verhalten notwendig sind (z. B. absichtliche Unterdrückung einer Verhaltensreaktion, um ein späteres, intern repräsentiertes Ziel zu erreichen) und durch frontal-subkortikale Netzwerke kontrolliert werden, schließen Reaktionshemmung, Arbeitsgedächtnis, Interferenzkontrolle und Planung sowie Aufmerksamkeitserhaltung und -verlagerung ein. Korrespondierende neuronale Netzwerke umfassen unter anderem frontostriale Bahnen für die exekutive Funktion, mesolimbische Projektionen und zerebellär-kortikale Bahnen für Handlungsplanung [30]. In der Gesamtbetrachtung der exekutiven Dysfunktion wird eine Unterfunktion der physiologisch entsprechenden Areale im präfrontalen Kortex (PFC) mit Aktivierung von benachbarten Bereichen, die jedoch die Anforderungen weniger effektiv umsetzen können, diskutiert.

■ **Die Beeinträchtigung der exekutiven Funktion mit Versagen der inhibitorischen Kontrolle, Dysregulation des Risikoabschätzungs- und Belohnungssystems des Gehirns, Einschränkung in der Erregbarkeit („arousal“), Aktivierung und willentlichen Handlungskontrolle („effortful control“), sind bei ADHS von zentraler Bedeutung für das Muster der neuropsychologischen Defizite.**

Störung der Erregbarkeit und Handlungsfähigkeit führen zu zustandsabhängigen kognitiven Defiziten und unterstreichen das Modell einer Einschränkung vorwiegend der regulierenden kognitiven Funktionen als Kerndefizite jeweils innerhalb einzelner exekutiver Funktionen (■ Abb. 2). Daraus ist abzuleiten, dass die Dimension Unaufmerksamkeit, nicht jedoch Hyperaktivität und Impulsivität, mit Defiziten der Exekutivfunktio-

on und mangelhaften Lernleistungen sowie beruflicher Qualifikation assoziiert sind. Die hyperaktiv-impulsive Dimension weist demnach einen nahen Bezug zu Belohnungsmechanismen auf und ist mit gesteigerter Suche nach „Kicks“ und erhöhtem Suchtrisiko verbunden.

## Funktionelle Bildgebung

Studien mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) schätzen das Ausmaß der Gehirnaktivierung in neuropsychologischen Tests zur Aufmerksamkeit und Disinhibition. Die Befunde zeigen dabei Übereinstimmung mit den Untersuchungen zu zerebralen Strukturvarianten mit Hinweisen auf Verzögerungen der Gehirnreifungsprozesse und Lokalisierung der Abweichungen in der Gehirnaktivität bei Patienten mit ADHS in den frontosubkortikal-zerebellären Regelkreisen [32].

■ **Insbesondere die Feinabstimmung zwischen anteriorem zingulären Kortex (ACC), Amygdala und ventralem Striatum ist beeinträchtigt.**

Dies führt zu emotionaler Dysregulation, Verzögerungsintoleranz des Belohnungssystems („delay aversion“) und Störung der sozialen Wahrnehmung, die wiederum von epigenetischen Mechanismen moderiert wird [33, 34]. Für die Beteiligung des ACC als Konfliktmonitor bei Handlungsausführung und deren emotionaler Bewertung sprechen bei ADHS psychophysiologische und fMRT-Befunde [31, 35, 36]. In neueren Arbeiten werden in bildgebenden Studien Zusammenhänge von Gehirnaktivierung und Entwicklungsprozessen, genetischen Befunden und das Ansprechen auf Medikation berücksichtigt. So berichten Durston und Kollegen [37] bei Analyse der exekutiven Funktion über eine Abhängigkeit der Aktivierung des Striatums von der Variabilität des DAT als neurobiologisches Substrat eines genetischen Risikos. In erweiterter Auswertung der Studie fanden sich bei nichtbetroffenen Geschwistern von ADHS-Patienten in Teilaufgaben übereinstimmende Aktivierungsmuster im PFC und Zerebellum. Dies weist auf einen genetischen Einfluss der Aktivierung dieser

Strukturen hin und unterstreicht die auch auf funktionaler Ebene nachweisbare genetische Vulnerabilität.

Bildgebung mit Single-Photon-Emission-Computertomographie (SPECT) als auch der Positronenemissionstomographie (PET) zeigte, dass Methylphenidat seine therapeutische Wirkung durch Bindung an den DAT in subkortikalen Strukturen wie dem Striatum, die reich an dopaminergen Nervenendigungen und Synapsen sind, entfaltet. In einigen Studien mit markierten Liganden fand sich eine erhöhte DAT-Bindung bei adultem ADHS, wenngleich die Befunde inkonsistent waren. Dennoch scheint die DAT-Dichte mit klinischen Parametern der Aufmerksamkeitsstörung zu korrelieren und die therapeutischen Effekte von Methylphenidat zu modulieren. SPECT und PET eröffnen damit die Möglichkeit einer Überprüfung von pathogenetisch relevanten neurobiologischen Dysregulationen sowie die Beobachtung therapeutischer Effekte auf Zielmolekülebene [38].

## ADHS und das Dilemma der ätiopathogenetischen Heterogenität

Klassifikationssysteme wie DSM-IV und ICD-10 liefern zwar eine strukturierte, kriteriumbasierende Diagnose für ADHS, leiden jedoch unter schwerwiegenden Einschränkungen, wie z. B. einer fehlenden Operationalisierung des adulten ADHS. Auch lassen die gut umschriebenen diagnostischen Kriterien keine entwicklungsbiologisch sensitive Definition wie auch nur eine unzureichende Differenzierung klinisch-relevanter ADHS-Symptome von entwicklungsbedingtem Auftreten von Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und erhöhter Impulsivität zu. Kategoriale Klassifikationssysteme enthalten bislang auch keine Richtlinien, wie eventuell abweichende fremdanamnestic Angaben durch verschiedene Informations-träger (z. B. Eltern und adoleszente Geschwister, Lehrer, Partner) in die differenzialdiagnostischen Erwägungen zu integrieren sind.

Drei symptomorientierte, deskriptiv und zunächst atheoretisch aufgefasste Subtypen des ADHS sind akzeptiert: vorwiegend unaufmerksam, vorwiegend hyperaktiv oder beides kombiniert. Validität

und klinischer Gebrauch dieser Subtypen sind nicht nur in der neurobiologischen Forschung umstritten und die fortgesetzte Kontroverse, ob ein kausal unterschiedliches, reines Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom existiert, führte zu der Suche nach neurobiologischen konstrukt-validen und quantifizierbaren intermediären Merkmalen, auch Endophänotypen genannt. Diese beschreiben die Ebenen zwischen Genfunktion und Verhalten und besitzen das Potenzial einer verbesserten Prädiktion des individuellen Risikos. Für diese intermediären Phänotypen werden neuromorphologische, psychophysiologische oder neuropsychologische Charakteristika postuliert. Kriterien für den Zusammenhang eines Endophänotyps mit genetischen Ursachen sind Erblichkeit und Kosegregation mit ADHS innerhalb der Familien. Des Weiteren sollten die in betroffenen Familienmitgliedern nachgewiesenen Endophänotypen auch in nichtbetroffenen Mitgliedern in höherer Frequenz als in der Allgemeinpopulation vorkommen.

### ➤ Endophänotypen beschreiben die Ebenen zwischen Genfunktion und Verhalten

Die Aufschlüsselung des ADHS in die zugrunde liegenden neurobiologischen Teilprozesse könnte nicht nur die Charakterisierung der (epi)genetischen Mechanismen und damit die Erforschung der molekularen und systemischen Pathophysiologie erleichtern, sondern bietet auch eine alternative Strategie, die syndromale Ausgestaltung bei einzelnen Patienten besser zu beschreiben und diese individuell zu klassifizieren. Beispielhaft sind hier die beschriebenen Studien [14, 15], die einen Zusammenhang zwischen Persönlichkeitsvarianten und Genetik berichten. Weiterführende Studien könnten die derzeit diskutierte neurobiologische Heterogenität der kategorialen Subtypen auflösen oder zumindest reduzieren.

### Fazit und Ausblick

**Nach dem Stand der Wissenschaft liegt dem ADHS eine komplexe neurobiologische Ätiologie unter Beteiligung zahlreicher genetischer und umweltbedingter Risikofaktoren zugrunde. Mole-**

**kulargenetisch ist von einer heterogenen Basis mit unterschiedlichen Kombinationen von Risikoallelen mit jeweils geringer Effektstärke auszugehen. Tiermodelle stützen die Hypothese eines Ungleichgewichts innerhalb der neuronalen Signalübertragung, insbesondere der monoaminergen Neurotransmission. Zur Erfassung von neurobiologisch und pathophysiologisch begründeten Subtypen, die Eingang in die klinischen Diagnose-manuale finden könnten, dient die Suche nach Endophänotypen. Pharmakogenetische Studien könnten perspektivisch die zu erwartende Medikamentenwirkung vor dem Einsatz von Psychostimulanzien auch in Kombination mit kognitiv-behavioraler Therapie abschätzbar machen und so eine individuell optimierte Therapie ermöglichen. Langfristiges Ziel muss sein, die wechselseitigen Beziehungen zwischen molekularen und funktionell-strukturellen Mechanismen der Pathogenese des ADHS mit interdisziplinären und translationalen Forschungsstrategien zu bearbeiten. Hieraus gewonnene Einblicke in die neurobiologischen Mechanismen der syndromalen und komorbiden Dimensionen des ADHS sowie deren Bedeutung für den Langzeitverlauf der Erkrankung dienen als Grundlage für die Früherkennung und Behandlungsoptimierung.**

### Korrespondenzadressen

**T.J. Renner**



Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Universität Würzburg  
Füchleinstraße 15,  
97080 Würzburg  
renner@kjp.uni-wuerzburg.de

**Prof. Dr. K.-P. Lesch**

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Universität Würzburg  
Füchleinstraße 15, 97080 Würzburg  
kplesch@mail.uni-wuerzburg.de

**Danksagung.** Die Forschung der Autoren wird durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (KFO 125 ADHS) und das Bundesministerium für Bildung und Forschung (01GV0605) unterstützt.

**Interessenkonflikt.** Die korrespondierenden Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

1. Biederman J, Faraone SV (2005) Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 366: 237–248
2. Jacob CP, Romanos J, Dempfle A et al. (2007) Comorbidity of adult attention-deficit/hyperactivity disorder with focus on personality traits and related disorders in a tertiary referral center. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 257: 309–317
3. Lesch KP (2008) Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). In: Lang F (ed) *Encyclopedia of molecular mechanisms of disease*. Springer, Heidelberg New York (im Druck)
4. Arcos-Burgos M, Castellanos FX, Pineda D et al. (2004) Attention-deficit/hyperactivity disorder in a population isolate: linkage to loci at 4q13.2, 5q33.3, 11q22, and 17p11. *Am J Hum Genet* 75: 998–1014
5. Muenke M (2007) Neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder: a common and ancestral variant of latrophilin 3 (LPHN3) confers susceptibility to attention-deficit/hyperactivity disorder (Abstract, 1st International Congress on ADHD). *J Neural Transm* 114: XLVI
6. Friedel S, Saar K, Sauer S et al. (2007) Association and linkage of allelic variants of the dopamine transporter gene in ADHD. *Mol Psychiatry* 12: 923–933
7. Asherson P, Zhou K, Anney RJ et al. (2008) A high-density SNP linkage scan with 142 combined subtype ADHD sib pairs identifies linkage regions on chromosomes 9 and 16. *Mol Psychiatry* (im Druck)
8. Romanos M, Freitag C, Jacob C et al. (2008) Genome-wide linkage analysis of ADHD using high-density SNP arrays: novel loci at 5q13.1 and 14q12. *Mol Psychiatry* (im Druck)
9. Walitz S, Renner TJ, Dempfle A et al. (2005) Transmission disequilibrium of polymorphic variants in the tryptophan hydroxylase-2 gene in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 10: 1126–1132
10. Baehne CG, Ehliis AC, Plichta MM et al. (2008) Tph2 gene variants modulate response control processes in adult ADHD patients and healthy individuals. *Mol Psychiatry* (im Druck)
11. Guindalini C, Howard M, Haddley K et al. (2006) A dopamine transporter gene functional variant associated with cocaine abuse in a Brazilian sample. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103: 4552–4557
12. Mill J, Caspi A, Williams BS et al. (2006) Prediction of heterogeneity in intelligence and adult prognosis by genetic polymorphisms in the dopamine system among children with attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence from 2 birth cohorts. *Arch Gen Psychiatry* 63: 462–469
13. Sonuga-Barke EJ, Brookes KJ, Buitelaar J et al. (2008) Intelligence in DSM-IV combined type attention-deficit/hyperactivity disorder is not predicted by either dopamine receptor/transporter genes or other previously identified risk alleles for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147: 316–319
14. Herrmann MJ, Huter T, Muller F et al. (2007) Additive effects of serotonin transporter and tryptophan hydroxylase-2 gene variation on emotional processing. *Cereb Cortex* 17: 1160–1163
15. Congdon E, Lesch KP, Canli T (2008) Analysis of DRD4 and DAT polymorphisms and behavioral inhibition in healthy adults: implications for impulsivity. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147: 27–32

## Palliativmedizin und Sterbehilfe

Jeder Arzt setzt zielstrebig alles für das Überleben seines Patienten ein. Doch wann ist der Punkt erreicht, da die Lebensqualität des sterbenden Patienten über den Kampf um



sein Leben zu stellen ist? Und wie kann die Medizin dem Menschen im Sterben beistehen? Oft herrscht große Unsicherheit und Unwissenheit

bezüglich Ethik und Spannweite der Palliativmedizin. Deshalb beschäftigt sich die Springer-Fachzeitschrift „Der Gynäkologe“, Ausgabe 12/2007, mit der interdisziplinären Problematik der Palliativmedizin und Sterbehilfe und gibt einen Überblick über medizinische, juristische und ethische Aspekte. Das Schwerpunktheft beinhaltet Beiträge u.a. zu folgenden Themen:

- Palliativmedizin – weit mehr als nur Schmerztherapie
- Sterbebegleitung und Sterbehilfe. Medizinethische Aspekte
- Sterbehilfe und Sterbebegleitung im Licht der Patientenautonomie
- Sterbenden beistehen. Ethische Überlegungen zum mitmenschlichen Auftrag der Medizin
- Hospizbewegung. Leben bis zuletzt – Sterben in Würde

Bestellen Sie diese Ausgabe zum Preis von EUR 31,- bei:

Springer Distribution Center

Kundenservice Zeitschriften

Haberstr. 7

69126 Heidelberg

Tel.: +49 6221-345-4303

Fax: +49 6221-345-4229

E-mail: [subscriptions@springer.com](mailto:subscriptions@springer.com)

[www.DerGynaekologe.de](http://www.DerGynaekologe.de)

16. Canli T, Congdon E, Todd Constable R et al. (2008) Additive effects of serotonin transporter and tryptophan hydroxylase-2 gene variation on neural correlates of affective processing. *Biol Psychol* (im Druck)
17. Polanczyk G, Zeni C, Genro JP et al. (2005) Attention-deficit/hyperactivity disorder: advancing on pharmacogenomics. *Pharmacogenomics* 6: 225–234
18. Kooij JS, Boonstra AM, Vermeulen SH et al. (2008) Response to methylphenidate in adults with ADHD is associated with a polymorphism in SLC6A3 (DAT1). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147: 201–208
19. Kereszturi E, Tarnok Z, Bognar E et al. (2008) Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism is associated with methylphenidate response in ADHD children. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* (in press)
20. Mill J, Sagvolden T, Asherson P (2005) Sequence analysis of Drd2, Drd4, and Dat1 in SHR and WKY rat strains. *Behav Brain Funct* 1: 24
21. Arnsten AF (2006) Fundamentals of attention-deficit/hyperactivity disorder: circuits and pathways. *J Clin Psychiatry [Suppl 8]* 67: 7–12
22. Murphy DL, Lesch KP (2008) Targeting the murine serotonin transporter: insights into human neurobiology. *Nat Rev Neurosci* 9: 85–96
23. Sora I, Hall FS, Andrews AM et al. (2001) Molecular mechanisms of cocaine reward: combined dopamine and serotonin transporter knockouts eliminate cocaine place preference. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 5300–5305
24. Kostrzewa RM, Kostrzewa JP, Kostrzewa RA et al. (2008) Pharmacological models of ADHD. *J Neural Transm* 115: 287–298
25. Carola V, Frazzetto G, Pascucci T et al. (2008) Identifying molecular substrates in a mouse model of the 5-HTT-by-environment risk factor for anxiety and depression. *Biol Psychiatry* (in press)
26. Stevens SE, Sonuga-Barke EJ, Kreppner JM et al. (2008) Inattention/overactivity following early severe institutional deprivation: presentation and associations in early adolescence. *J Abnorm Child Psychol* 36: J 385–J 398
27. MTA Cooperative Group (2004) National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: 24-month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 113: 754–761
28. Krain AL, Castellanos FX (2006) Brain development and ADHD. *Clin Psychol Rev* 26: 433–444
29. Swanson JM, Hinshaw SP, Arnold LE et al. (2007) Secondary evaluations of MTA 36-month outcomes: propensity score and growth mixture model analyses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46: 1003–1014
30. Sagvolden T, Johansen EB, Aase H et al. (2005) A dynamic developmental theory of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. *Behav Brain Sci* 28: 397–419; discussion 419–468
31. Fallgatter AJ, Ehlis AC, Seifert J et al. (2004) Altered response control and anterior cingulate function in attention-deficit/hyperactivity disorder boys. *Clin Neurophysiol* 115: 973–981
32. Sowell ER, Thompson PM, Welcome SE et al. (2003) Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 362: 1699–1707
33. Canli T, Lesch KP (2007) Long story short: the serotonin transporter in emotion regulation and social cognition. *Nat Neurosci* 10: 1103–1109
34. Canli T, Qiu M, Omura K et al. (2006) Neural correlates of epigenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103: 16033–16038
35. Fallgatter AJ, Ehlis AC, Rösler M et al. (2005) Diminished prefrontal brain function in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) related psychopathology in childhood. *Psychiatry Res Neuroimaging* 138: 157–169
36. Seidman LJ, Valera EM, Makris N et al. (2006) Dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex volumetric abnormalities in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder identified by magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry* 60: 1071–1080
37. Durston S, Fossella JA, Mulder MJ et al. (2008) Dopamine transporter genotype conveys familial risk of attention-deficit/hyperactivity disorder through striatal activation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 47: 61–67
38. Krause J, Krause KH, Dresel SH et al. (2006) ADHD in adolescence and adulthood, with a special focus on the dopamine transporter and nicotine. *Dialogues Clin Neurosci* 8: 29–36
39. Castellanos FX, Tannock R (2002) Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci* 3: 617–628