

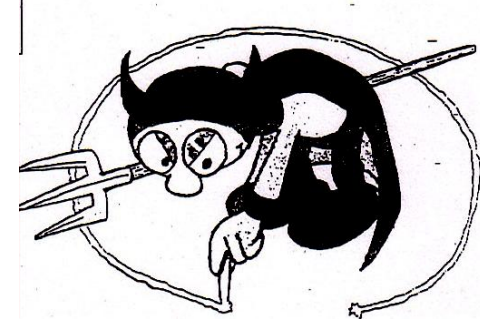
Biologische und neuropsychologische Grundlagen der ADHS

Woche des Gehirns



Christina Stadler

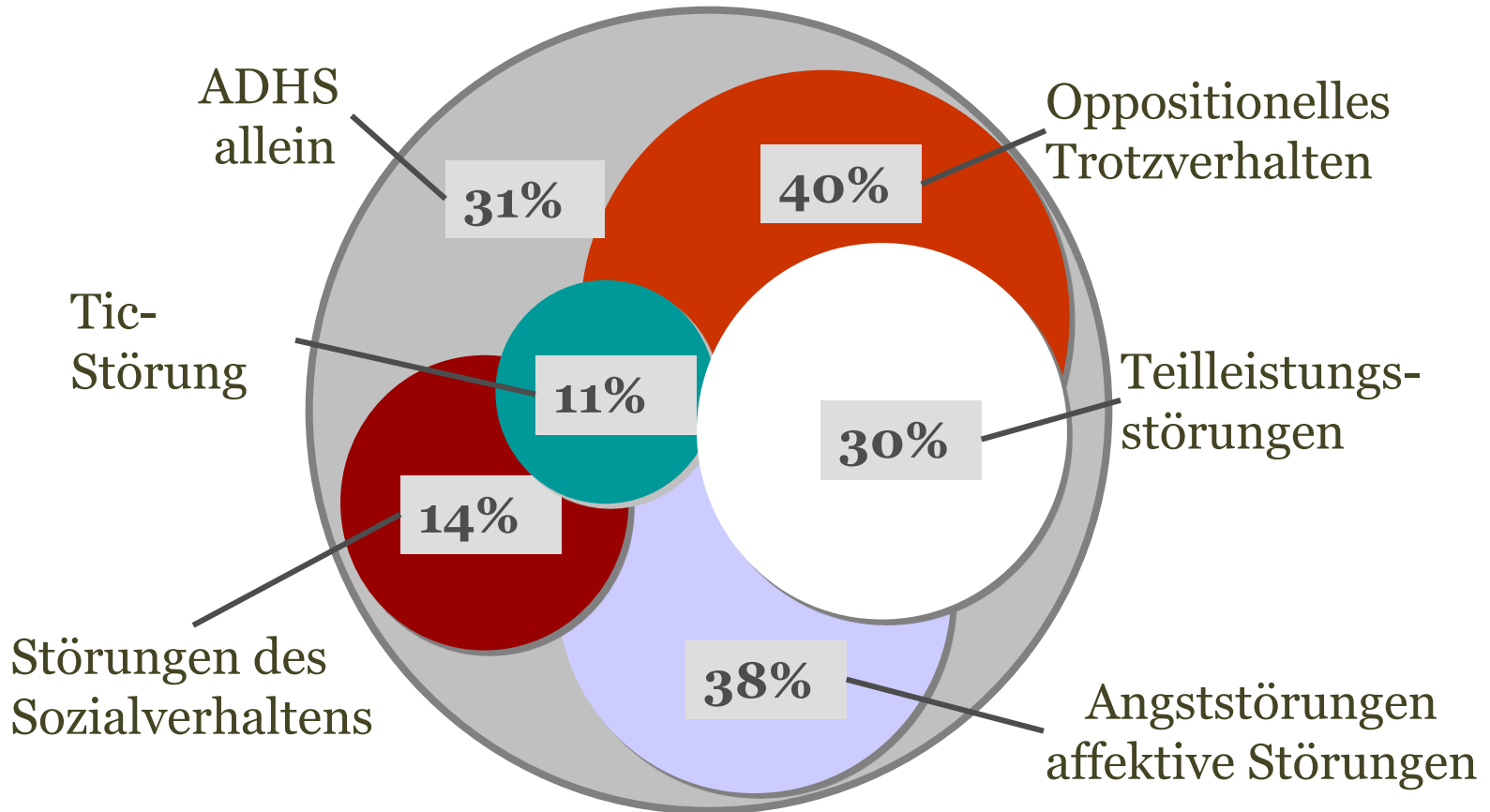
Klinische Relevanz



- ADHS zählt zu den häufigsten Vorstellungsanlässen in der Kinder- und Jugendpsychiatrie (Jungen 2-3x häufiger betroffen als Mädchen)
- ADHS ist eine chronische Störung: 30-60% Persistenz bis ins Erwachsenenalter
- ADHS führt oft zu psychosozialen Beeinträchtigungen, z.B. schulische & berufliche Entwicklung, erhöhtes Unfallrisiko, beeinträchtigte soziale Beziehungen, Auffälligkeiten im Sozialverhalten (Teufelskreis Lehrer-Schüler- und Eltern-Kind Interaktion)

z. B.: Taylor et al., 2004

ADHS und Komorbidität



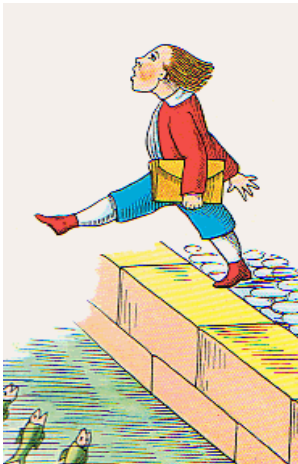
modifiziert nach:

The MTA Cooperative Group, Archives of General Psychiatry 1999

ADHS – eine Modediagnose?

Zunahme in der Häufigkeit der Diagnosestellung von ADHS
Verbrauch von Stimulanzien (MPH) in Deutschland von
1993 bis 2001 auf das 20-fache angestiegen*

„Bei steigender Reizüberflutung in der Umwelt ist zunehmende Unruhe von Kindern nicht verwunderlich. Gesellschaften mit höherer Toleranz gegen Unruhe kennen keine hyperkinetischen Störungen.“

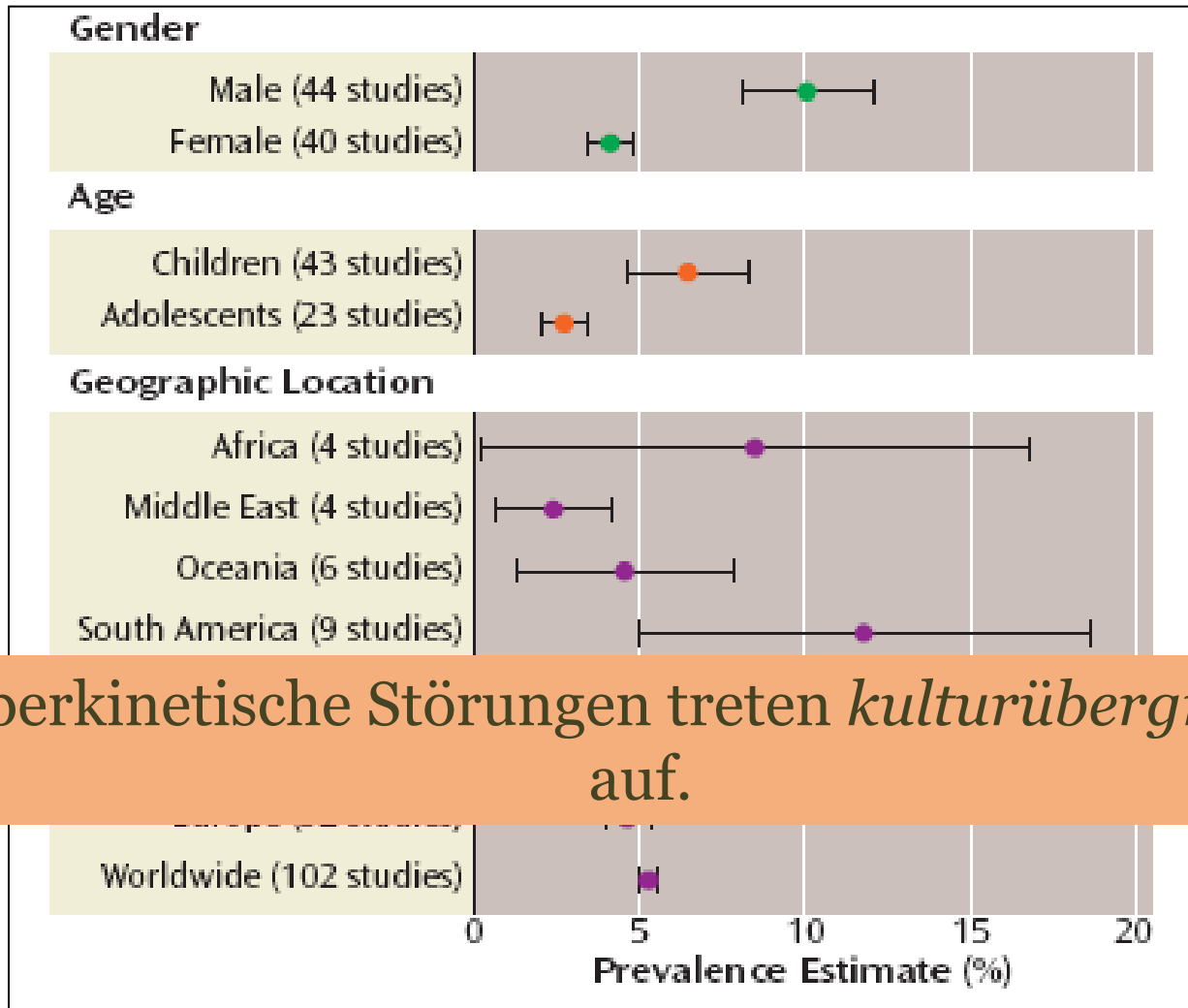


Hans Guck in die Luft
Der Zappelphilipp
Stuwwelpeter



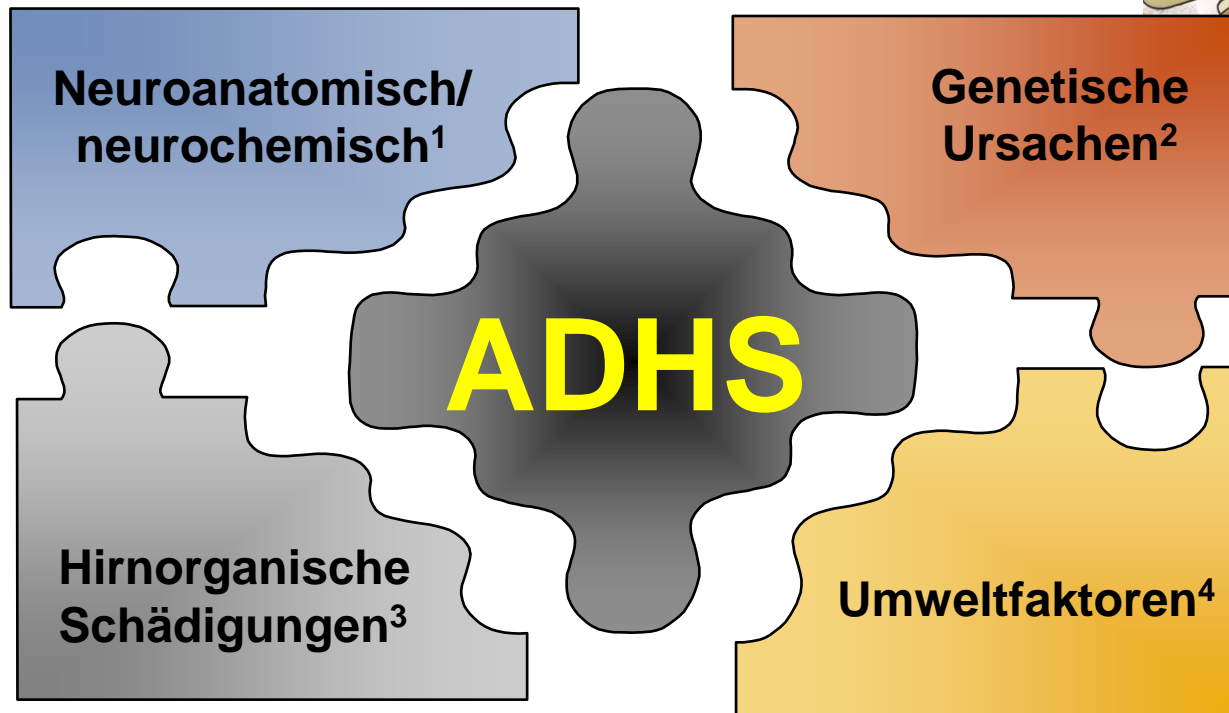
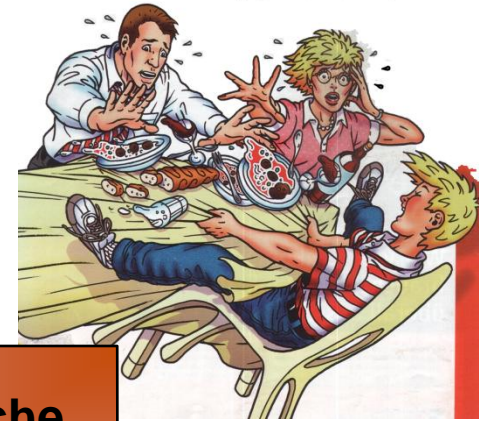
**Bundesregierung 2003, Lohse et al 2003*

ADHS: Prävalenz



Hyperkinetische Störungen treten *kulturübergreifend* auf.

ADHS: Heterogene Ätiologie



1. Swanson et al., *Curr Opin Neurobiol.* 1998

2. Hauser et al., *N Engl J Med.* 1993

Cook et al., *Am J Hum Genet.* 1995

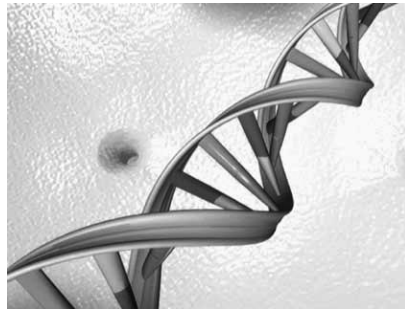
Swanson et al., *Mol Psychiatry* 1998

Was kann es noch sein?

- situationsabhängige Aufmerksamkeitsstörung (reaktiv, nicht zeitstabil)
- Lernstörungen
- Störungen des Sozialverhaltens (trotz Impulsivität keine Aufmerksamkeitsstörung)
- Affektive und Angststörungen, z. B. Leistungsangst, soziale Angst (Unruhe/Unaufmerksamkeit als Folge)



Vererbt oder Folge der Umwelt?



Vererbung



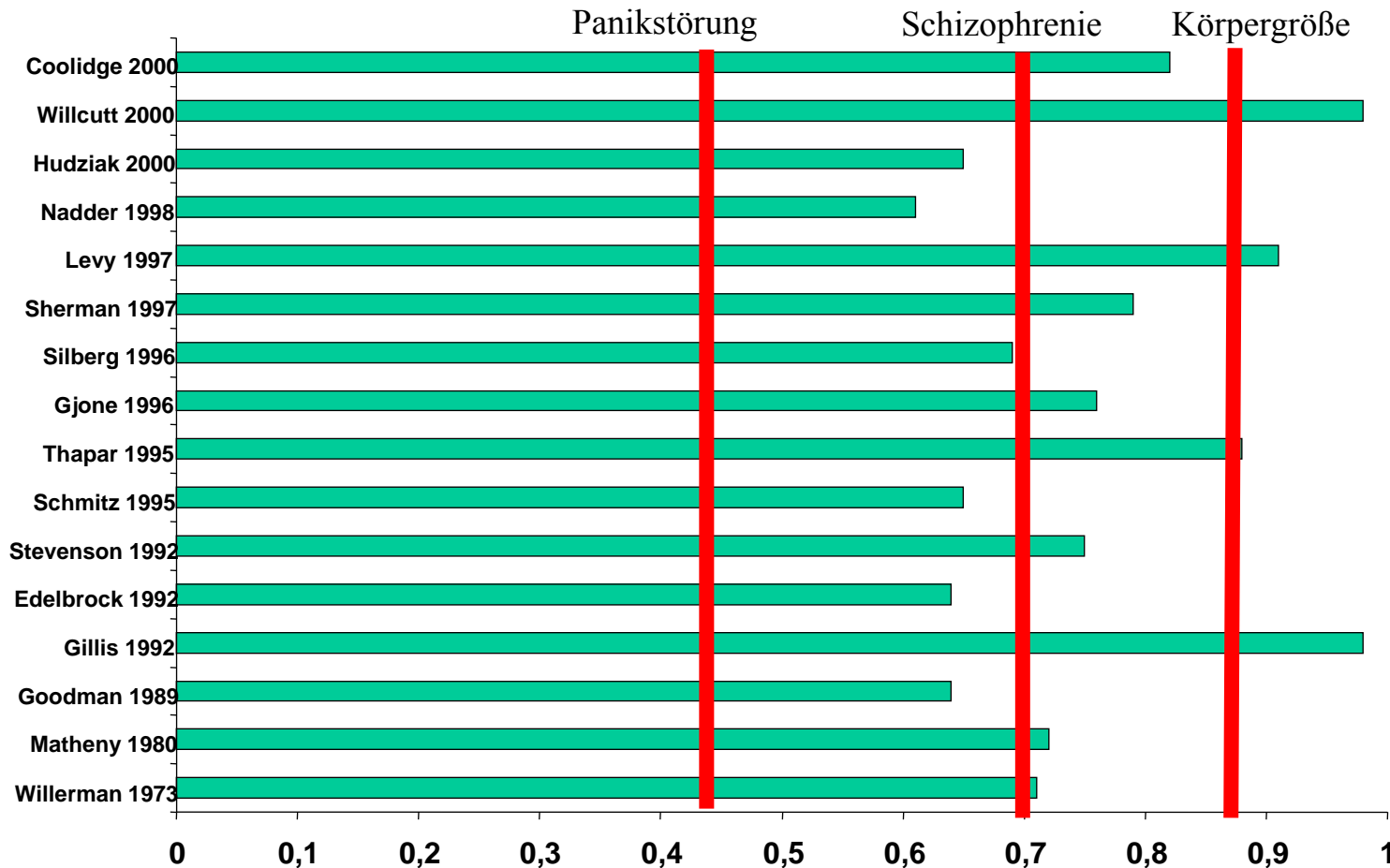
Erzieh mich doch, erzieh mich doch

Genetik: Formalgenetische Befunde

- › 55% der Kinder von Eltern mit hyperkinetischen Störungen entwickeln eine ADHS (*Smalley et al., 2000*)
- › Zwillingsstudien: Konkordanzrate von 81% bei eineiigen Zwillingen, 29% bei zweieiigen (*Smidt et al., 2003*)
- › 60-80% der Varianz genetisch erklärbar (*Biedermann et al., 1992; Farone et al., 2000*)

Heritabilität

Erblichkeitskoeffizienten: 0.6-0.9, mean = 0,76



Genetische Faktoren sind bedeutsam

Faraone et al., 1998

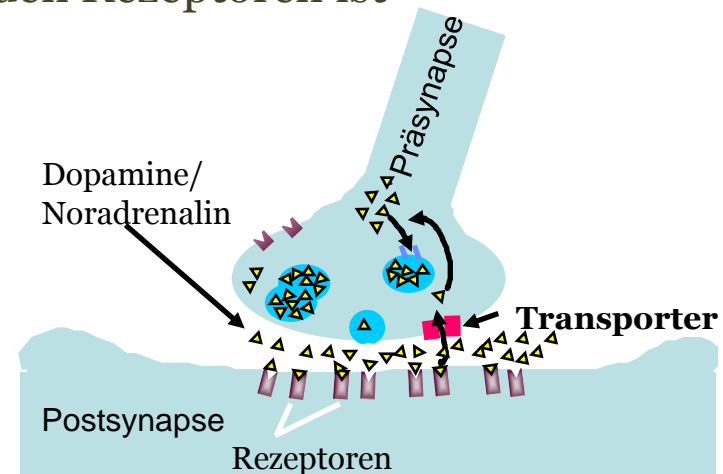
Molekularbiologische Untersuchungen Kopplungs- und Assoziationsstudien



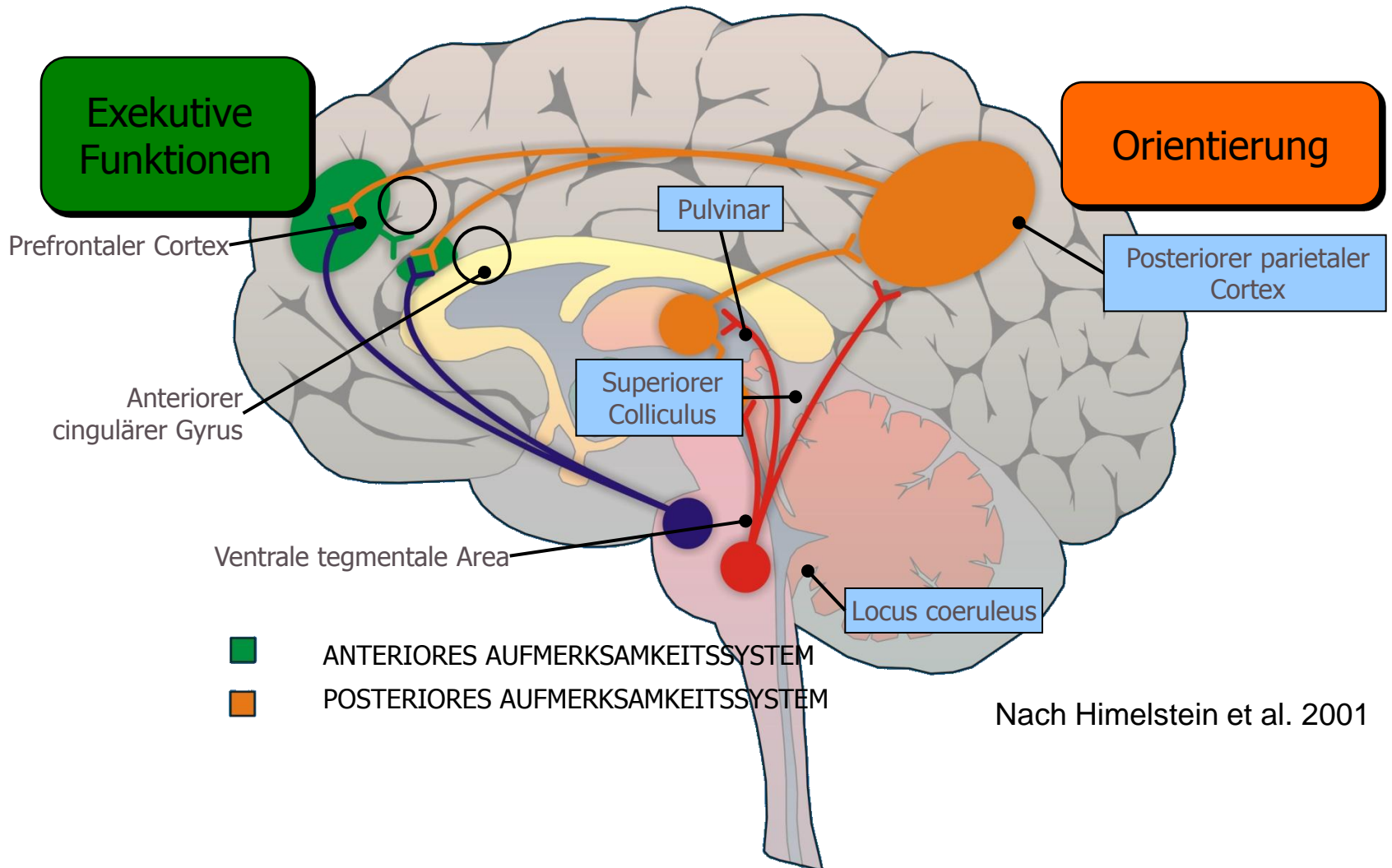
- › Abweichungen in Genen für den **Dopamin-Transporter (DAT1 40 bp VNTR)** und **Dopamin-Rezeptor**
- › Existenz von Hauptgenen mit starken Effekten unwahrscheinlich
- › Risikoallele für ADHS können pleiotrope Effekte haben (eine bestimmte Genvariante kann mehrere Merkmale beeinflussen)
- › Mehrere Genvarianten bestimmen vermutlich in Verbindung mit zahlreichen Umweltfaktoren den Schweregrad und den Subtyp von ADHS

Fehlregulation des Dopaminstoffwechsels

- Genetische Variante des DAT-1 Gens: Variante mit 10 Wiederholungen gehäuft bei ADHS
- Dopamin wesentlicher Botenstoff im Frontalhirn für kognitive und exekutive Funktionen (Arbeitsgedächtnis, Flexibilität, etc.)
- Bild gebende Verfahren zeigen eine erhöhte Aktivität des Dopamin- Transporters
- Dopamin wird aus synaptischen Spalt zu schnell zurücktransportiert bzw. das Signal an den Rezeptoren ist zu schwach
- Stimulanzien (MPH) erhöht Dopamin im synaptischen Spalt (*Volkow et al., 2003*)



Die Bedeutung neurochemischer Botenstoffe für unterschiedliche Aufmerksamkeitsprozesse



Nach Himmelstein et al. 2001

Dysregulation dopaminerg & noradrenergischer Transmittersysteme

z. B. Arnsten, 2001; Goldman-Racik et al., 2004

Genabweichungen und Gehirnstruktur – Gibt es eine Assoziation?

- › Gen-Variationen (DAT1, DRD4) sind mit frontostriatalen Volumenunterschieden der grauen Substanz assoziiert (*Durston et al., 2005*)
- › Volumenreduktion assoziiert mit ungünstigem Verlauf (*Shaw et al., 2006*)
- › Vor allem fronto-striatale und cerebelläre Abweichungen

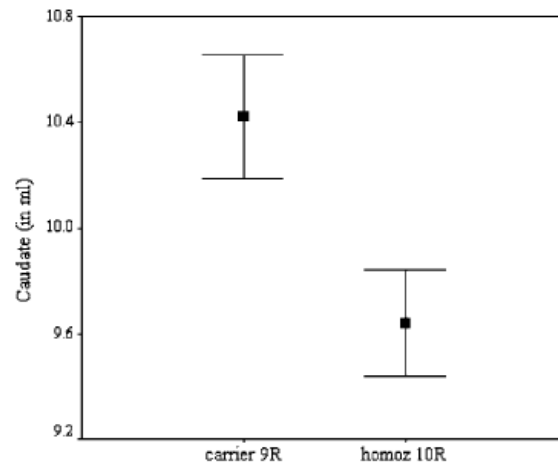


Figure 2 Caudate nucleus volume by DAT1 genotype (mean \pm standard error (N=72)).

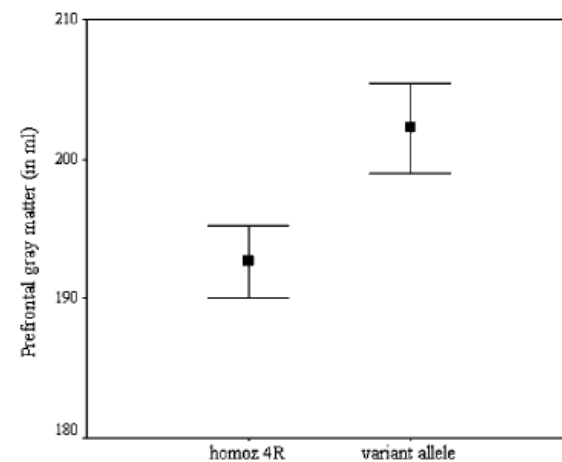


Figure 3 Prefrontal gray matter volume by DRD4 genotype (mean \pm standard error (N=68)).

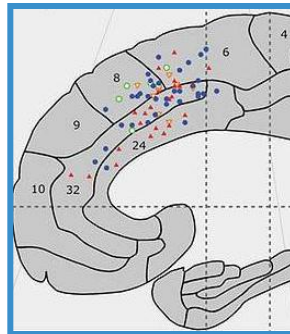
Das «hyperaktive» Gehirn im Visier der Neurowissenschaften

- › Volumetrische Unterschiede
 - › Manifestieren sich früh (~6 J.)
 - › Korrelieren mit ADHS-Schweregrad
 - › Unabhängig von der Stimulantienbehandlung
- › Abweichungen in der Durchblutung/Glucosestoffwechsel
- › Abweichungen in der elektrischen Hirnaktivität
- › Auffälligkeiten in neuropsychologischen Tests
(erfassen Leistungs- und Steuerungsfunktionen des Gehirns)

z.B. Giedd et al., 2001, Castellanos et al., 2002; Valera et al., 2007

Womit ADHS Kinder Schwierigkeiten haben

- Hemmung / Antwortkontrolle
- Planungsfähigkeit
- Arbeitsgedächtnis
- Aufmerksamkeit & Flexibilität



→ Beeinträchtigte Antwortkontrolle aufgrund Funktionsstörung des anterioren cingulären Kortex

Grün	Grün
Blau	Blau
Rot	Rot
Grün	Grün
Weiß	Weiß
Gelb	Gelb
Blau	Blau
grün	grün
Gelb	Gelb
Blau	Blau

Stroop-Test

«Chaos im Kopf»: Wann treten die Symptome auf?

Die Kinder zeigen Aufmerksamkeitsprobleme, wenn

- ... gleichzeitig viele Aufforderungen zu bewältigen sind.
- ... hohe Anforderungen an die Geschwindigkeit, Genauigkeit und/oder Dauer bestehen.
- ... Handlungsimpulse gestoppt werden müssen.
- ... eine Anpassung der Arbeitsgeschwindigkeit notwendig ist.

- › Leistungseinbußen entstehen vor allem in eher langweiligen und monotonen Situationen, die weniger Anregung bieten.
- › Externe Hilfestellung, Kontrolle und Motivation verringern die Aufmerksamkeitsprobleme.

Neuropsychologische Befunde:

1. Nicht alle Betroffenen zeigen ausgeprägte exekutive Auffälligkeiten
2. Erhöhte Reaktionszeitvariabilität: stabilster Befund



Verbesserung exekutiver Funktionen durch Biofeedback: Modulation der corticalen Aktivierung durch operantes Lernen

Heinrich et al. 2007, Strehl et al. 2006, Holtmann & Stadler 2006

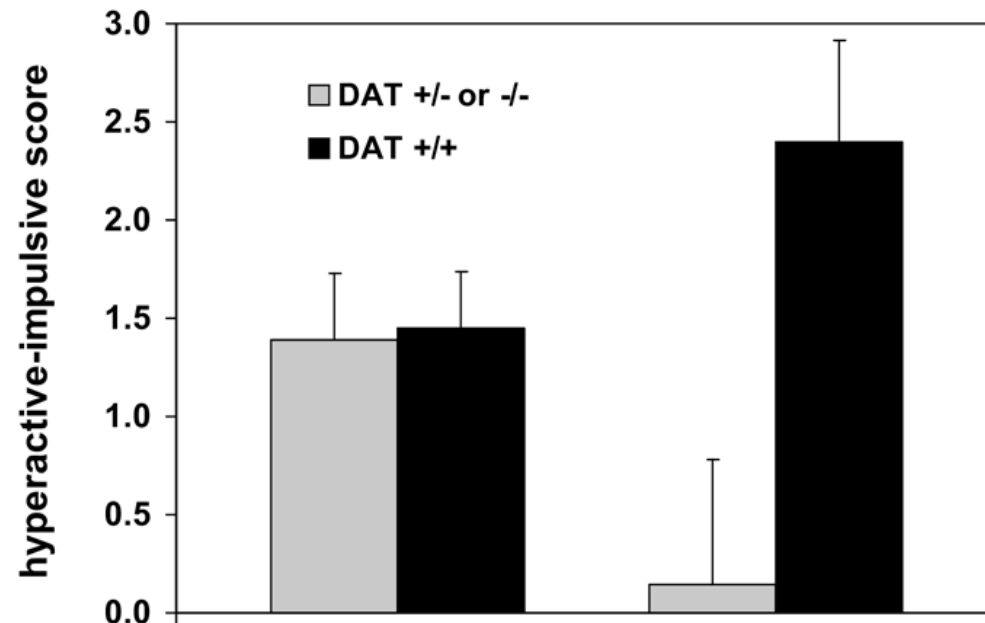
Die Bedeutung exogener und psychosozialer Risikofaktoren



- Toxine (z.B. pränatale Alkohol- und Nikotinexposition, chronische Bleiexposition)
- Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen
- Extreme Frühgeburt und niedriges Geburtsgewicht
- Infektionen & traumatische Hirnschädigungen (Enzephalitis, Gehirntrauma)
- Ungünstige psychosoziale Umstände (z. B. ausgeprägte Deprivation)
- Allergien & Nahrungsmittelunverträglichkeiten spielen eine untergeordnete Rolle

Die Bedeutung von Gen x Umwelt Interaktionen: Nikotin und DAT

Interaction of Dopamine Transporter Genotype with **Prenatal Smoke** Exposure on ADHD Symptoms (Becker et al., 2008)



Wechselwirkungen zwischen Risikofaktoren und genetischen Auffälligkeiten sind von entscheidender Bedeutung

Die Bedeutung von Gen x Umwelt Interaktionen

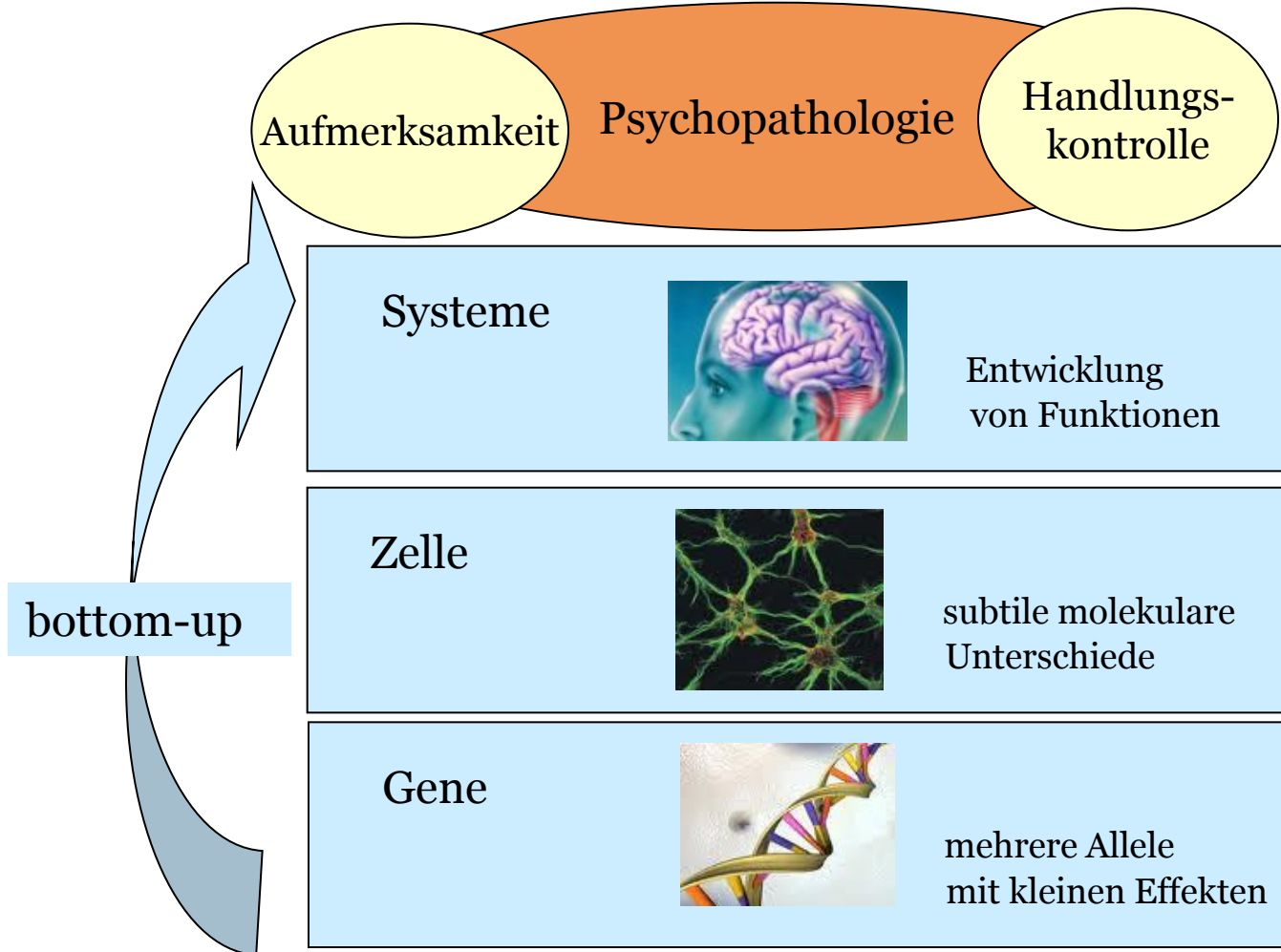
Laucht et al. (2007): Psychosoziale Belastung und DAT1

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

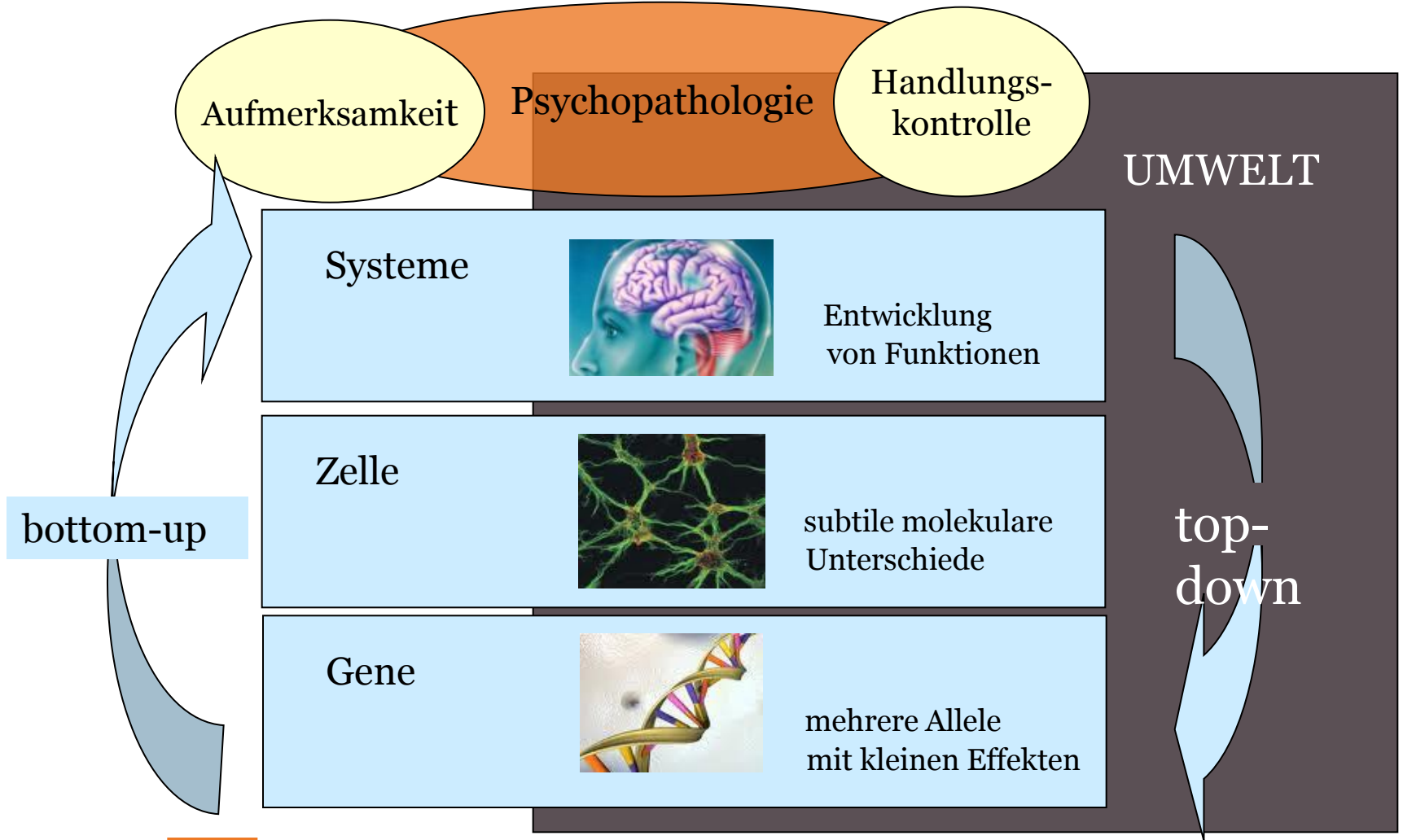
Brookes et al. (2006): Alkohol und DAT1

A Common Haplotype of the Dopamine Transporter Gene Associated With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Interacting With Maternal Use of Alcohol During Pregnancy

Die Bedeutung von Gen x Umwelt Interaktionen



Die Bedeutung von Gen x Umwelt Interaktionen



Zusammenfassung Genetik:

Genetische Faktoren sind bedeutsam, **aber**

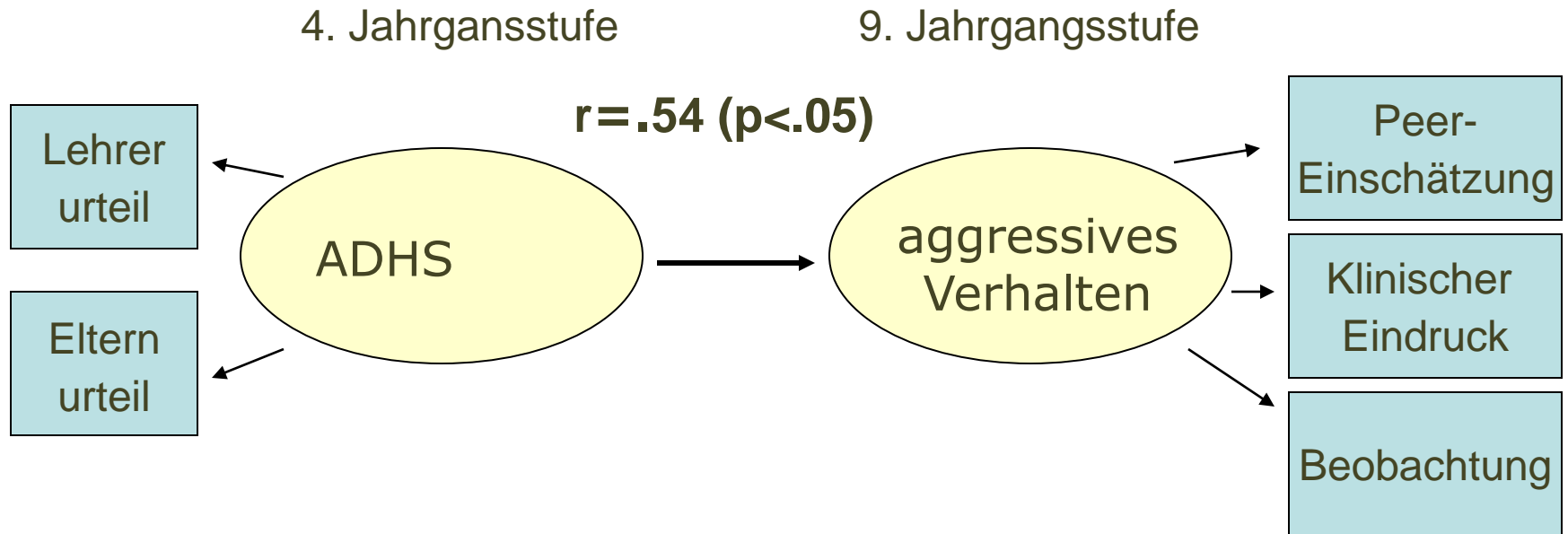
- wahrscheinlich multiple Gene mit jeweils kleinem Effekt
- Risiko stammt von normalen Genvarianten, nicht von seltenen Mutationen
- Risikoallele nicht spezifisch
- Umweltfaktoren, Gen-Gen- und Gen-Umweltinteraktionen relevant
- Weitere Prozesse von Bedeutung: gestörte Migration, Zelladhäsion und Zellteilung
- Epigenetische Prozesse ?

Welche Faktoren sind für einen günstigen Verlauf von ADHS Patienten von Bedeutung?



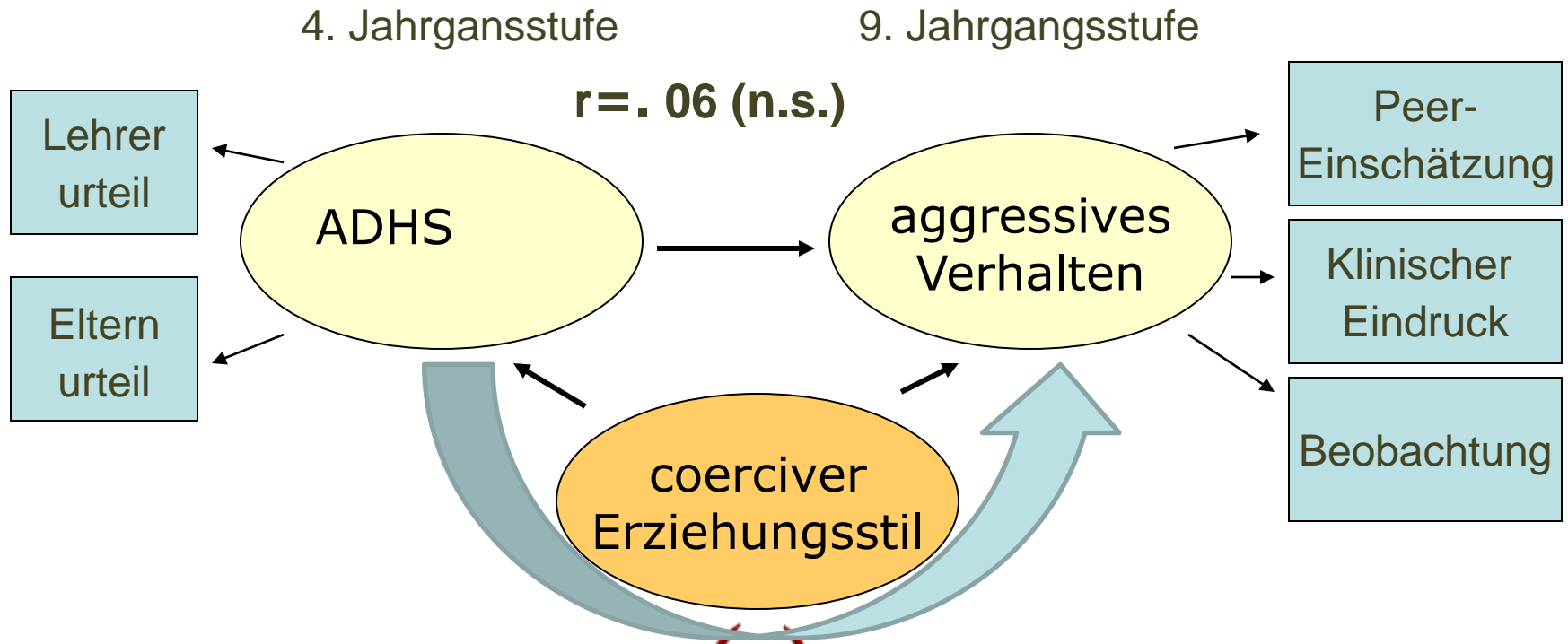
- Günstiges Erziehungsverhalten (*Patterson et al., 2000*)
- Elterliche Responsivität: Wärme, geringe negativistische Einstellung sind Schutzfaktor: Expressed Emotions (*Taylor , 1996*)
- Bedeutsame Gen x Umwelt Interaktion (elterliche Responsivität): Sensitivität gegenüber protektiven Faktoren variiert in Abhängigkeit relevanter Genotypen (5-HTT, DAT1) (*Sonuga-Barke et al., 2009*)

Beziehung ADHS und aggressives Verhalten



Patterson et al (2000)

Beziehung ADHS und aggressives Verhalten



Patterson et al (2000)

Komorbidität: Welche Faktoren sind für einen günstigen Verlauf von Patienten ADHS von Bedeutung?



- Günstiges Erziehungsverhalten (*Patterson et al., 2000*)
- Elterliche Responsivität: Wärme, geringe negativistische Einstellung sind Schutzfaktor: Expressed Emotions (*Taylor , 1996*)
- Bedeutsame Gen x Umwelt Interaktion (elterliche Responsivität): Sensitivität gegenüber protektiven Faktoren variiert in Abhängigkeit relevanter Genotypen (5-HTT, DAT1) (*Sonuga-Barke et al., 2009*)

Wirksamkeit verschiedener Interventionen



› Psychopharmakotherapie

Gut belegte Kurzzeiteffekte; Langzeiteffekte gut dokumentiert für einen Zeitraum bis 2 Jahre (z.B. *MTA-Study, 1999*)

› Biofeedback: erste erfolgversprechende Ansätze

› Elterntraining

Gut belegte Kurzzeiteffekte; Kurz- und Langzeiteffekte bei Kindern mit oppositionellem Trotzverhalten (*Lundahl et al., 2006*)

› Verhaltensinterventionen in der Schule

Gut belegte Kurzzeiteffekte (*DuPaul and Eckert; 1997*)

› Psychotherapie des Patienten

Selbst-Management-Training und Training der sozialen Kompetenzen sind hilfreich (*Chronis et al., 2004; Pelham et al., 2005*)

UPK

**Universitäre
Psychiatrische Kliniken**
Basel

**Vielen Dank für
Ihre Aufmerksamkeit !**

Kinder- und Jugendpsychiatrische Klinik, Basel
Schaffhauserrheinweg 55

