

Attention deficit/hyperactivity disorder: Neurofunktionelle Gesichtspunkte

P. Berquin, Amiens

Traduction R. Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds

Das Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) ist durch Verhaltensstörungen gekennzeichnet: Motorische Hyperaktivität und Impulsivität sowie mangelnde Aufmerksamkeitsfähigkeit. Lange wurde die Diagnose hauptsächlich auf Grund von Verhaltensstörungen gestellt. Die Kinder wurden als «hyperaktiv» bezeichnet, ein Begriff der zu Missverständnissen und Polemiken führte, sind doch die Ursachen einer Hyperaktivität vielfältig. In Tat und Wahrheit ist das Hauptsymptom die mangelnde Aufmerksamkeitsfähigkeit. In der Mischform, die weitaus häufigste und am besten bekannte Form, bei welcher sich Hyperaktivität, Impulsivität und Aufmerksamkeitsstörung kombinieren, ist die Objektivierung letzterer wichtig, um das ADHD von anderen Hyperaktivitätsformen zu unterscheiden. Die hyperaktiv-impulsiven Formen, bei welchen die Aufmerksamkeitsstörung zu fehlen scheint oder zumindest im Hintergrund steht, stellen nur 1–2% der Fälle dar und sind umstritten. Die Diagnose der Aufmerksamkeitsstörungen, bei welchen die Verhaltensstörungen fehlen oder gering sind, ist schwieriger und verlangt eine neuropsychologische Abklärung.

Das Attention deficit/hyperactivity disorder ist ein Syndrom, dessen Ursachen schlecht bekannt und wahrscheinlich vielfältig und multifaktoriell sind.

Die Fortschritte der kognitiven neurobiologischen Wissenschaften in den letzten 20 Jahren und insbesondere die Arbeiten über Aufmerksamkeits- und exekutive Funktionen haben es erlaubt, die Wichtigkeit der Reifung dieser Funktionen schon während der ersten Lebensjahre hervorzuheben und die Bedeutung der für das Entstehen des ADHD verantwortlichen neuropsychologischen Mechanismen, sowie deren neuronale Vernetzungssysteme besser zu verstehen.

1. Das ADHD: eine Störung der exekutiven Funktionen («syndrome dysexécutif»)

Den Kindern mit einem ADHD mangelt es an der Fähigkeit, Aufmerksamkeit aufrecht

zu erhalten. Sie sind unfähig, konzentriert und aufmerksam zu bleiben und kommen bei Aufgaben und Lernprozessen in Schwierigkeiten, welche ein längeres Aufrechterhalten der Aufmerksamkeit erfordern, sei es bei schulischen oder bei spielerischen Aktivitäten. Sie sind zerstreut, vergessen ihre Sachen, haben aber auch eine verminderte Widerstandsfähigkeit gegenüber Ablenkungen, was erklärt, dass ihre Aufmerksamkeit leicht abschweift, «gefangen» durch auditive und visuelle Umgebungsreize. Es fällt ihnen im weiteren sehr schwer, ihre Aufmerksamkeit gleichzeitig auf zwei verschiedene Aufgaben aufzuteilen. Dazu kommt eine fehlende Impulskontrolle (eine Aufgabe unterbrechen, von einer Aufgabe zu einer anderen übergehen) und die Unfähigkeit zu antizipieren, zu planen und zu organisieren, d. h. eine Störung der exekutiven Funktionen².

Die Fortschritte der kognitiven neurobiologischen Wissenschaften heben die Wichtigkeit der exekutiven Funktionen hervor und haben dadurch das Verständnis dieses Syndroms grundlegend verändert. Diese Funktionen beinhalten alle notwendigen Prozesse, welche es erlauben, eine Antwort hinauszuschieben oder zurückzuhalten und uns so befähigen, eine Handlung zu beginnen, weiterzuführen oder abzubrechen, oder ganz einfach von einer Aufgabe zu einer anderen überzugehen. Das ADHD wäre somit vor allem der klinische Ausdruck einer Störung der exekutiven und Aufmerksamkeitsfunktionen. Neuere Studien konnten bei diesen Kindern eine Störung der Impulskontrolle nachweisen. Sie haben z. B. grosse Mühe, eine Aufgabe des Typs «go – no go» zu lösen, bei welcher sie, durch möglichst häufiges Drücken auf einen Antwortknopf, auf bestimmte Reize antworten und bei anderen Reizen die Antwort hingegen unterdrücken müssen. Sie werden dazu neigen auch dort zu antworten, wo sie nicht sollten. Sie weisen im übrigen häufig auch eine Störung des Arbeitsgedächtnisses auf, d. h. der Fähigkeit, Aufgaben mit Hilfe eines Materials durchzuführen, das sie während der Durchführung der Aufgabe im Gedächtnis behalten müssen. Kopfrechnen z. B. wird damit zu einer be-

sonders schwierigen Aufgabe. Diese Kinder haben Mühe, ihre Aufmerksamkeit aufrecht zu erhalten und werden deshalb besonders bei langdauernden Aufgaben scheitern, bei welchen sie auf nur selten auftretende Reize antworten müssen (Wachsamkeitstests)⁶.

2. Neuroanatomische Grundlagen

Der Aufmerksamkeit liegt ein komplexes Netzwerk von Nervenzellen («réseau attentionnel») zugrunde. Schematisch kann es in ein vorderes Netzwerk (hauptsächlich präfrontale Areale), insbesondere am Aufrechterhalten der Aufmerksamkeit und an den exekutiven Funktionen beteiligt, in ein hinteres Netzwerk, für die Orientierung der Aufmerksamkeit verantwortlich und in subkortikale, an Wachsamkeit und Alarmbereitschaft beteiligte Strukturen aufgeteilt werden¹⁴. Seit langem wurde auf Grund klinischer Beobachtungen, insbesondere auf Grund von Ähnlichkeiten mit Störungen der exekutiven Funktionen bei Patienten mit frontalen Hirnläsionen, vermutet, dass Störungen im Bereich der präfrontalen Areale beim ADHD eine Rolle spielen können. Anatomische und funktionelle Studien richteten ihr Interesse deshalb in erster Linie auf die frontalen Hirnareale.

Die ersten anatomischen Studien wurden zu Beginn der achtziger Jahre mit tomographischen Methoden (scanner) verwirklicht. Sie liessen eine Asymmetrie zwischen den Hemisphären zu ungunsten der vorderen Regionen der rechten Hemisphäre vermuten. In der Folge erlaubten es die Fortschritte der Magnetresonanz (MRI), beim Kind morphologische und morphometrische Studien, d. h. quantitative Messungen der verschiedenen Hirnstrukturen durchzuführen. Diese neuroanatomischen Arbeiten erlaubten es, eine Verminderung des Volumens gewisser Hirnstrukturen aufzuzeigen, und zwar der präfrontalen Areale rechts, des Striatums (Nucleus caudatus und Pallidum) sowie des vorderen Anteils des Corpus callosum sowohl bei Mädchen als auch bei Knaben und unabhängig von einer Behandlung⁹. In einer breit angelegten longitudinalen Studie zeigte die Wiederholung der MRI bei Kindern mit ADHD im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, dass diese morphologischen Veränderungen mit der Reifung nicht verschwinden⁷. Diese Befunde scheinen die Hypothese zu bestätigen, dass eine frühe Entwicklungs- bzw. Rei-

funktionsstörung des neuronalen Netzwerkes präfrontaler und Striatumstrukturen an den Aufmerksamkeits- und Ausführungsfunktionen mitverantwortlich ist.

Die mit funktionellen bildgebenden Verfahren (SPECT – Single Photonic Emission Computerized Tomography und PET – Positron Emission Tomography) durchgeführten Studien bekräftigen diese Hypothese. Es konnte mit diesen Methoden bei Kindern und Jugendlichen mit einem ADHD eine Verminderung der Hirndurchblutung und des Zellmetabolismus im vorderen Frontalhirn und im Striatum nachgewiesen werden^{6), 9)}. Neulich wurden funktionelle bildgebende Studien mittels funktionellem Aktivierungs-MRI durchgeführt, einer beim Kind einfach durchzuführenden, nicht irradiierenden und deshalb wiederholbaren Technik. Mit dieser Methode können Hirnregionen, die an bestimmten kognitiven Aufgaben beteiligt sind, sichtbar gemacht werden. Bei Kindern und Jugendlichen mit einem ADHD wurde bei Aufmerksamkeitsaufgaben eine mangelnde Aktivierung bestimmter präfrontaler Areale (Area dorsolateralis und cingularis anterior) und des Striatums (Nucleus caudatus, Globus pallidus) nachgewiesen. Es handelte sich um Aufgaben vom Typ «go – no go» (der Proband muss z. B. bei jedem Erscheinen eines Buchstabens, ausser bei einem X, auf einen Knopf drücken) oder vom Typ «stop task» (der Proband muss bei einem bestimmten Signal eine automatische Antwort unterdrücken), Aufgaben, die anhaltende Aufmerksamkeit und Impulskontrolle verlangen. Diese Resultate legen eine Funktionsstörung eines striato-präfrontalen Regelkreises nahe^{3), 10)}. Zusätzlich wurde festgestellt, dass nach Verabreichung von Methylphenidat die Aktivierung mit derjenigen der Kontrollgruppen vergleichbar wird¹⁵⁾. Die Wiederherstellung einer normalen Aktivierung erklärt uns die Funktionsweise der Psychostimulantien und ist nicht ein Argument zu Gunsten einer Nervenfunktionsstörung.

Das Kleinhirn, als phylogenetisch alte Struktur betrachtet und der Kontrolle von Motorik und Gleichgewicht zugeordnet, scheint in diesem Zusammenhang ebenfalls eine Rolle zu spielen. Morphogenetische Studien bei Kindern mit ADHD zeigen eine signifikante Volumenverminderung des Vermis cerebelli. Diese Resultate sind bei Kindern beider Geschlechter und Kindern, die nie behandelt wurden, identisch⁴⁾.

Die Rolle des Kleinhirns könnte einige neurologische Symptome von untergeordneter Bedeutung erklären, welche bei über 50% der Fälle beobachtet werden. Gewisse Symptome lassen an eine Störung der Stammganglien denken: Diskrete choreiforme (Prechtl'sche Chorea), athetotische oder Mitbewegungen; andere Störungen sind eher cerebellären Ursprungs: Diskrete Dysmetrie oder Dysdiadochokinese, Intentionstremor sowie bei den vestibulären Tests und den optokinetischen Fixationstests beobachtete Störungen^{4), 8)}.

Es scheint jedoch nicht, dass das Kleinhirn Sitz einer eigenen kognitiven Funktion ist, es greift wahrscheinlich eher als «Koprozessor» ein, indem es Bearbeitungsschnelligkeit und Wirkungsgrad der Signale verbessert, daher der Begriff «kognitive Dysmetrie». Der Vermis cerebelli wäre demnach an einer cerebello-thalamo-präfrontalen Vernetzung beteiligt, indem er die striato-präfrontalen Regelkreise moduliert. Der anatomische Nachweis von Verbindungen mit den assoziativen präfrontalen Arealen bekräftigt diese Hypothese.

Das ADHD scheint demnach das Resultat einer Reifungsstörung der neuronalen Bahnen zu sein, welche den Aufmerksamkeits- und Kontrollfunktionen zugrunde liegen und insbesondere einen, exekutiven Funktionen und Impulskontrolle zugrunde liegenden, striato-präfrontalen Regelkreis umfassten, daneben auch einen cerebello-thalamo-präfrontalen Regelkreis, dessen Störung die Verlangsamung bei Aufgaben mit Messung der Reaktionszeit erklären könnte.

3. Neuronale Vernetzungen und Neurotransmitter

Die an diesen Netzwerken beteiligten Überträgerstoffe sind noch schlecht bekannt. Experimentelle Resultate beim Tier, die wenigen Studien beim Menschen sowie pharmakologische Studien lassen vermuten, dass noradrenerge, dopaminerge und serotoninerge Substanzen eine Rolle spielen. Die noradrenergen Neurotransmitter scheinen am vorderen, der Aufmerksamkeit zugrunde liegenden Netzwerk beteiligt zu sein: Die Injektion von Noradrenalin setzt in der Tat die Spontanaktivität und die Reaktionsfähigkeit auf neue Stimuli der Neuronen des präfrontalen Cortex herab^{6), 13)}. Bei gewissen noradrenergen Substanzen wie Clonidin wurde die Wirksamkeit auf die kognitiven

Funktionen und insbesondere beim ADHD bewiesen.

Dopamin wurde mit exekutiven Funktionen in Zusammenhang gebracht: Herabsetzung des Dopamins in den präfrontalen Synapsen führt zu einer Störung der Impulskontrolle und des Kurzzeitgedächtnisses. Durch Verbesserung der dopaminergen postsynaptischen Funktionen begünstigen demnach Psychostimulantien die Integration wesentlicher Stimuli aus anderen Hirnregionen und somit die exekutiven Funktionen. Beim Menschen durchgeführte PET-Studien legen beim ADHD eine abnormale dopaminerge präsynaptische Funktionsweise und unter Behandlung eine Speicherung von Methylphenidat im Striatum nahe^{11), 13)}.

Dopamin interagiert auch mit anderen Neurotransmittern, wie das ebenfalls am Aufmerksamkeitsregelkreis beteiligte serotoninerge System¹²⁾. Fluoxetin (selektiver Serotonintransportblocker) vermindert die Hyperaktivität bei hyperaktiven Versuchsmäusen.

Die Wirksamkeit von Psychostimulantien wie Methylphenidat (Ritalin®), die die «recapture» von Dopamin und Noradrenalin verhindern, legen eine Beteiligung der dopaminergen und noradrenergen Systeme nahe. Diese Hypothese wird bekräftigt einerseits durch die Beobachtung, dass die Serumspiegel der Monoamine oder ihrer Metabolite bei hyperaktiven Kindern eher tief sind, andererseits durch die bekannte Rolle dieser Neurotransmitter bei der Innervation des Frontalhirn-Striatum-Regelkreises. Die noradrenergen Nervenzellen antworten selektiv auf neue Stimuli und filtern unpassende oder mit der gerade bearbeiteten Aufgabe unzusammenhängende Stimuli. Das dopaminerge System spielt hingegen eine wichtige Rolle bei der emotionalen und motorischen Kontrolle.

4. Aetiopathogenese: Genetische und Umweltfaktoren

Viele Argumente sprechen für eine genetische Ursache des ADHD: Die männliche Überzahl von fast 80%, die 5-fache Häufigkeit in Familien mit hyperaktiven Kindern und der erbliche Faktor, d. h. die Häufigkeit der Übertragung genetischer Eigenschaften um die 80%. In Zwillingsstudien ist die Konkordanz bei monozygoten Zwillingen 2,5-mal höher (66%) als bei dizygoten (28%)⁵⁾. Das Gen des Dopamintransporters (DAT) und gewisse dopaminerge Rezeptoren (z. B.

Rezeptor D4) kodierende Gene scheinen zur Zeit die hoffnungsvollsten Kandidaten¹⁶⁾. Die Bedeutung dieser genetischen Faktoren bleibt jedoch in der Genese des ADHD bescheiden; es handelt sich vielmehr um Prädispositionsfaktoren, Ursache einer erhöhten Empfindlichkeit.

Es konnten weitere Faktoren erhöhter Empfindlichkeit identifiziert werden, insbesondere geburtshilfliche. Dies gilt für die Frühgeburtlichkeit. In gewissen Studien über ehemalige Frühgeborene von weniger als 32 Schwangerschaftswochen erreicht die Häufigkeit der Aufmerksamkeitsstörungen mit oder ohne assoziierte Verhaltensstörungen vom Typ Hyperaktivität und Impulsivität 20 bis 30%. In mehreren Studien wurde eine statistisch signifikante Korrelation zwischen ADHD und geringem Geburtsgewicht oder intrauterinem Wachstumsrückstand gefunden. Und schliesslich wurden bei ehemaligen Frühgeborenen oder bei Geburt untergewichtigen Kindern, die ADHD-Symptome aufweisen, morphologische Anomalien des Striatums nachgewiesen¹⁾. Rauchen während der Schwangerschaft wurde ebenfalls angeschuldigt, ohne dass man jedoch sagen könnte, ob es sich um eine toxische Wirkung handelt oder um eine Folge des intrauterinen Wachstumsrückstandes. Die mögliche Rolle von Koffein während der Schwangerschaft wurde ebenfalls untersucht.

Postnatale toxische oder Ernährungsfaktoren werden erwähnt. Wenn auch kürzliche Hinweise auf Verschmutzung, Pestizide oder gar Nahrungsmittelallergien umstritten sind, ist die Rolle der Bleivergiftung seit langem bekannt. Bei gewissen Kindern festgestellte tiefe Ferritinspiegel liessen eine mögliche Rolle des Eisenmangels oder eine Störung des Eisenmetabolismus vermuten.

Bei allen genetischen und Umweltfaktoren dürfen Bedeutung und Häufigkeit der intrafamiliären Beziehungsstörungen nicht aus den Augen verloren werden. Diese sind zum Teil Folge der Hyperaktivität, welche die zwischenmenschlichen Beziehungen beeinflusst. Sie sind ebenfalls Resultat der Geschichte des Kindes und seines Umfeldes. Psychosoziale Faktoren sowie Beziehungs- und Kommunikationsmuster innerhalb der Familie spielen bereits während der ersten Lebensjahre eine Rolle.

So wäre das ADHD eher die Resultante verschiedener Risikofaktoren, teils dem Kinde eigen (genetische, neurobiologische), teils umweltbedingt.

Schlussfolgerung

Das ADHD scheint also ein Syndrom zu sein, charakterisiert durch die Funktionsstörung von neuronalen Netzwerken die den wesentlichen kognitiven Funktionen bei Lernvorgängen und der Selbstbeherrschung zugrunde liegen: Die Aufmerksamkeits- und exekutiven Funktionen. Die neueren neuroanatomischen Befunde sprechen für eine Entwicklungsstörung, erlauben es aber nicht, Schlussfolgerungen bezüglich Aetiopathogenese zu ziehen. Welches ist der Anteil von konstitutionellen, genetischen (wahrscheinlich erhöhte Empfindlichkeit), und jener von Umwelt- und epigenetischen Faktoren? Die Diskussion war lange Zeit hitzig zwischen den Verfechtern einer psychogenen Sicht: Die Störung hätte einen psychischen Ursprung, und den Verfechtern einer neurobiologischen Ursache, bei welcher die Störung Folge von «minimalen» angeborenen Hirnanomalien oder aber genetischen Ursprungs wäre. Diese Diskussion scheint heute künstlich, denn die Entwicklung der kognitiven Funktionen und der Persönlichkeit sind untrennbar und ebenso Folge von neurobiologischen wie von Umweltfaktoren.

Korrespondenzadresse:

Professeur P. Berquin
Neurologie Pédiatrique Département
de Pédiatrie
Laboratoire de Neurosciences
Fonctionnelles et Pathologie
CNRS 8160
Hôpital Nord - CHU Amiens - France
berquin.patrick@chu-amiens.fr

Referenzen

- 1) Abernethy LJ, Palaniappan M, Cooke RWI. Quantitative magnetic resonance imaging of the brain in survivors of very low birth weight Archives of Disease in Childhood 2002; 87: 279-283.
- 2) Berquin P. Le trouble déficitaire d'attention avec hyperactivité. In: C Hommet, I Jambaqué, C Billard, P Gillet ed. Neuropsychologie de l'enfant et troubles du développement. Marseilles: Solal 2005: 131-148.
- 3) Berquin P, Castellanos FX, Giedd JN, Liu H, Rapoport JL. Functional MRI in attention deficit-hyperactivity disorder. Brain & Development 1998; 20: 437.
- 4) Berquin PC, Giedd JN, Jacobsen LK, Hamburger SD, Krain AL, Rapoport JL, Castellanos FX. Cerebellum in attention deficit hyperactivity disorder: a morphometric MRI study. Neurology 1998; 50: 1087-93.
- 5) Biederman J, Faraone S, Keenan K, Knee D, Tsuang MT. Family-genetic and psychosocial risk factors in DSM III attention deficit disorder. J Am.Acad Child Adolesc Psychiatry 1990; 29, 526-533.
- 6) Castellanos FX. The psychobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. In: Quay & Hogan ed. Handbook of disruptive behaviour disorder. New York: Kluwer Academic/Plenum Publ., 1999: 179-198.

- 7) Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, Blumenthal JD, James RS, Ebens CL, Walter JM, Zijdenbos A, Evans AC, Giedd JN, Rapoport JL. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/Hyperactivity Disorder. JAMA 2002; 288: 1740-1748.
- 8) Denckla MB, Rudel RG. Anomalies of motor development in hyperactive boys. Ann Neurol 1978; 3: 231-233.
- 9) Durston S. A review of biological bases of ADHD: What have we learned from imaging studies. Mental Retardation and Developmental Disabilities 2003; 9: 184-195.
- 10) Durston S, Tottenham NT, Thomas KM, Davidson MC, Eigsti I-M, Yang Y, Ulug AM, Casey BJ. Differential patterns of striatal activation in young children with and without ADHD. Biol. Psychiatry 2003; 53: 871-878.
- 11) Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA, Jons PH, Cohen RM. DOPA decarboxylase activity in attention deficit hyperactivity disorder adults. A fluorodopa induced by therapeutic doses of oral methylphenidate. Am J Psychiat 1998; 155: 1325-1331.
- 12) Gainetdinov RR, Wetsel WC, Jones SR, Levin ED, Jaber M, Caron MG. Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. Science 1999; 283: 397-40
- 13) Pliska SR, McCracken JT, Maas JW. Catecholamines in attention-deficit hyperactivity disorder J Am Acad Child Adolesc Psychiat 1996; 35: 264-272.
- 14) Posner MI, Peterson SE. The attention system of the human brain Ann Rev Neurosci 1990; 13: 25-42
- 15) Vaidya CJ, Austin G, Kirkorian G, Ridlehuber HW, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JDE. Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance study. Proc Nat Acad Sci USA 1998; 95: 14494-9.
- 16) Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Gatley SJ, Logan J, Ding YS, Hitzemann R, Pappas N. Dopamine transporter occupancies in the human brain induced by therapeutic doses of oral methylphenidate. Am J Psychiat 1998; 155: 1325-133.