

Was ist ADHD?

Nach wie vor bleibt die Diagnose eine Wahrscheinlichkeitsdiagnose

Rahel Weisshaupt und Hennric Jokeit

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHD) ist das am häufigsten diagnostizierte und vermutlich am wenigsten erfolgreich erforschte psychiatrische Syndrom des Kindes- und Jugendalters. Trotz eines Methodenspektrums aus Molekulargenetik, Neurophysiologie, Bildgebung und neurowissenschaftlicher Verhaltensanalyse sowie jahrzehntelanger klinischer Erfahrung sind die Ätiologie und Pathogenese dieser Störung weiter unverstanden. Für den individuellen Patienten erlauben heute weder Verhaltensdaten noch genetische oder neurobiologische Marker eine Objektivierung der Diagnose. Ein differenzieller und vielleicht erfolgreicherer Forschungsansatz, der auch für die klinische Diagnostik Bedeutung erlangen könnte, ist die Endophänotypisierung der ADHD.

Die ADHD ist mit einer Prävalenz von etwa 3 bis 7,5 Prozent die am häufigsten diagnostizierte psychische Störung im Kindes- und Jugendalter (1). Sie hat häufig gravierende Auswirkungen auf die geistige und psychosoziale Entwicklung des betroffenen Kindes und prägt zumeist auch seine Erwachsenenbiografie (2).

Wenngleich nachgewiesen werden konnte, dass Menschen mit ADHD genetische, neurochemische, neuroanatomische und neuropsychologische Besonderheiten aufweisen können, sind die bisherigen Befunde alles andere als konsistent und können nur als korrelative und nicht als direkte, kausale Zusammenhänge betrachtet werden (3). Konsens besteht zumindest in der Anerkennung dessen, dass man heute noch weit entfernt ist von einer genetischen Aufklärung, einem Verständnis der Pathophysiologie sowie von der Einsicht in Wechselwirkungen zwischen genetischen und Umweltfaktoren, auch im Hinblick auf die Manifestation, die Therapiechancen und den Verlauf der Störung.

Das Ergebnis wiederholter Sichtung der Literatur bezüglich gesicherter Erkenntnisse zur Diagnostik der ADHD lässt nicht nur Fachleute aufhorchen: Einerseits wird die Störung im Laufe der letzten Jahre mit zunehmender Häufigkeit diagnostiziert und medikamentös behandelt, andererseits kann man nicht ignorieren, dass bis heute weder ein Test oder Fragebogen noch ein genetischer oder neurobiologischer Marker zur Verfügung steht, dessen Sensitivität und Spezifität hinreichend wäre, ADHD valide und reliabel zu diagnostizieren.

Bedenklich ist zudem die Tatsache, dass selbst nach mehrmaliger Revision der offiziellen Definition von ADHD in den Klassifizierungssystemen ICD-10 und DSM-IV, die Diagnose ADHD eine Wahrscheinlichkeitsdiagnose geblieben ist, die das Ergebnis subjektiver Einschätzung von Ärzten und Psychologen auf dem Hintergrund ihrer klinischen Erfahrung und des kulturellen Kontextes darstellt. Unbefriedigend ist weiterhin, dass die Diagnosekriterien bis heute allein auf subjektiven Beobachtungen und Bewertungen eines klinischen Bildes verschiedener Verhaltensweisen basieren, die nicht nur syndromspezifisch sind, sondern mit anderen psychiatrischen Störungsbildern, unter anderem mit Angst- und Lernstörungen oder Depressionen, überlappen (4). Die klinische Untersuchung mit Verhaltensbeobachtung bezieht üblicherweise eine genaue und umfassende Erhebung der persönlichen und familiären Anamnese und die Verwendung störungsspezifischer Fragebögen ein. Diese, mithilfe strukturierter Interviews oder mithilfe von klinischen Fragebogenverfahren erhobenen Befunde, sind jedoch nur bedingt aussagekräftig. Die Hauptkritikpunkte stellen dabei die Subjektivität der Beurteilung sowie die geringe Anzahl der Items und

ihrer allgemeinen und oft unklaren Formulierung dar (5, 6). Das geforderte Kriterium einer Objektivierung eines situationsübergreifenden Auftretens von Aufmerksamkeitsdefizit und Hyperaktivität, etwa in Schule und Elternhaus, bleibt häufig unerfüllt, zumal oft signifikante Divergenzen zwischen Eltern- und Lehrerurteil bestehen und die Fragebogendaten häufig eine ungenügende Objektivität und Interrater-Reliabilität aufweisen (5).

Die scheinbar klare Systematik und Unterteilung der ADHD in verschiedene Subgruppen beim Vorgehen nach DSM-IV bleibt ebenso umstritten (7). Nach wie vor besteht Unklarheit darüber, inwieweit diese Subtypen Überlappungen aufweisen beziehungsweise ob diese Subtypen aufgrund ihrer verschiedenen klinischen Erscheinungsformen und Symptomcluster auch auf weiteren Forschungsebenen (genetische, neurobiologische u.a.) differenzierbar sind, ihnen dementsprechend eine unterschiedliche ätiologische Basis zugrunde liegen könnte und sie möglicherweise voneinander unabhängige Störungsbilder darstellen (8).

Aufgrund der heterogenen Symptomatik, der mangelnden Spezifität der definierenden Symptome (Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität) und den daraus resultierenden hohen

Komorbiditätsraten steht das Konstrukt der ADHD wieder zunehmend in der Kritik (4). Die Frage nach den klinischen und gesellschaftlichen Konsequenzen, die die Stellung und medikamentöse Behandlung einer auf subjektiver Beobachtung basierenden Diagnose betreffen, erregt zunehmend öffentliche Besorgnis und zwingt, die Validität der ADHD als diagnostische Entität kritisch zu hinterfragen (5).

Nachfolgend referieren wir cursorisch den Forschungsstand zu ausgewählten ätiologischen und pathogenetischen Konzepten der ADHD, um auf bestehende empirische und theoretische Probleme der ADHD-Forschung zu verweisen.

Ätiologie und Pathogenese der ADHD

Erblichkeitsuntersuchungen

Familien-, Adoptions- und Zwillingsstudien belegen, dass ADHD eine familiär gehäuft auftretende Störung ist und dass genetische Merkmale an der Ätiologie der ADHD beteiligt sind (3). Aus Zwillingsuntersuchungen geht eine durchschnittliche genetische Beeinflussbarkeit

Molekulargenetische Studien

Assoziationsuntersuchungen erbrachten replizierbare Befunde zu drei Kandidatengenen, die im Hinblick auf ihren Einfluss bei der ADHD die grösste ätiologische Bedeutung aufweisen: die Dopamin-Rezeptor-Gene DRD-4 und DRD-5 sowie das Dopamin-Transporter-Gen (DAT1) (3). Die Wahrscheinlichkeit einer ADHD scheint durch Allelvariationen bestimmter Regionen des DAT-1- oder DRD-4-Gens um 20 bis 40 Prozent zu steigen, wobei immer noch unklar ist, wie das Zusammenspiel dieser Gene untereinander einzuschätzen ist (1). Weiter scheinen Gene, die an der noradrenergen beziehungsweise serotonergen Transmission beteiligt sind, wie das Noradrenalin-Transporter-Gen (SLC6A2) beziehungsweise dessen Polymorphismen oder das Serotonin-1B-Rezeptor-Gen, mit dem Vorliegen einer ADHD zu korrelieren (10). Ausserdem weisen genomweite Kopplungsanalysen in erster Linie auf zwei relevante Suszeptibilitätsloci hin: das Chromosom 5p13, in dessen Nähe das Gen des Dopamintransporters (DAT1) lokalisiert ist, und 17p11 (10, 12).

Obwohl in einzelnen Studien signifikante Korrelationen zwischen ADHD und den erwähnten Kandidatengenen nachgewiesen werden konnten, zeigten sie oft nur eine sehr geringe Effektstärke und konnten zum Teil nicht repliziert werden (11). Entgegen den Daten von Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien, die eine familiäre Häufung und substanzielle genetische Komponente der ADHD vermuten lassen, herrscht somit weiterhin Unklarheit darüber, welche spezifischen genetischen Komponenten vererbt werden, die zur Störung prädisponieren. Offensichtlich handelt es sich also um eine genetisch heterogene und komplexe Störung mit polygenem Hintergrund, wobei nicht eine einzige Genvariante, sondern wahrscheinlich mehrere Gene auf unterschiedlichen Loci mit unterschiedlicher Effektivität und in Interaktion mit Umweltfaktoren für die Entstehung der Störung verantwortlich sind und sich auf die Ausprägung des Phänotyps auswirken (10).

Wie die genetischen Risikofaktoren im Verlauf der Hirnreifung und Entwicklung zur Entstehung der ADHD beitragen, und in welchem Ausmass Umweltfaktoren das genetische Risiko beeinflussen, ist weiterhin unverständlich. Klar ist damit aber auch, dass die Molekulargenetik heute noch keinen Beitrag zur Individualdiagnostik zu leisten vermag.

des Phänotyps von 0,77 hervor, unabhängig davon, ob ADHD als abgegrenzte Störungskategorie oder in seinen drei Kerndimensionen erfasst wird (9, 10). Die Studien erbrachten bei monozygoten Zwillingspaaren eine Konkordanz der Störung von 50 bis 80 Prozent, während die Konkordanzrate bei dizygoten etwa 30 Prozent betrug (11). Demnach scheinen genetische Faktoren mehr als die Hälfte der Varianz der entsprechenden ADHD-Phänotypen zu erklären, wobei diese Befunde jedoch mit Vorsicht interpretiert werden müssen, da die hohe Konkordanzrate eineiiger Zwillinge auch Effekte korrelierter Umwelten widerspiegeln könnte.

Die unvollständige Konkordanz eineiiger Zwillinge lässt jedenfalls auf die Relevanz zusätzlich getrennt erlebter Umweltfaktoren schliessen. In der Tat dokumentiert eine zunehmende Anzahl von Publikationen die Beteiligung umwelt- und psychosozialer Belastungsfaktoren, unter anderem scheinen Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen, pränatale Nikotin-, Alkohol- oder Benzodiazepinexposition sowie soziale Deprivation in der frühen Kindheit und weitere familiäre Belastungsfaktoren

beziehungsweise Beziehungsstörungen ebenfalls eine Rolle an der Entstehung und Ausprägung der Störung zu spielen (9).

Neurowissenschaftliche Studien

Untersuchungen an Patienten und experimentellen Tieren mit Läsionen des präfrontalen Kortex, die oft kombiniert oder vereinzelt Symptome der Impulsivität, Hyperaktivität und Unaufmerksamkeit zeigen, liessen gewisse Ähnlichkeiten zwischen Aspekten des Frontalhirnsyndroms und ADHD erkennen (15). Das kognitive Profil ADHD-Betroffener weist typischerweise Einbussen in den neuropsychischen Domänen auf, die eine intakte Funktion des Frontalkortex voraussetzen. Der assoziierte Begriff der Exekutivfunktionen umfasst dabei neben Aufmerksamkeitsfunktionen und dem Arbeitsgedächtnis auch die Fähigkeit zur mentalen und psychomotorischen Flexibilität, zur Selbstregulation und Unterdrückung inadäquater Handlungsimpulse, zur Ablaufsteuerung sowie zur Verhaltensplanung und -hemmung (14, 15).

Ausgehend von diesen Beobachtungen und der nachweisbaren Beeinflussbarkeit des Störungsbildes durch Stimulanzen, wurde eine Störung im Katecholaminstoffwechsel postuliert. Die Katecholaminhypothese basiert auf der Vermutung, dass bei Menschen mit ADHD eine katecholaminerge Dysfunktion im Frontallappen beziehungsweise ein Ungleichgewicht von Konzentration und Bindungsfähigkeit verschiedener Neurotransmitter vorliegt, das zu einer Regulationsstörung der Neurotransmittersysteme, insbesondere des dopaminergen Transmittersystems, führt (13). Aufgrund der Heterogenität des Syndroms ist die Beteiligung weiterer Neurotransmittersysteme sehr wahrscheinlich (4, 15).

Experimente mit Mäusen unterstützen ebenfalls die Vermutung, dass eine dysfunktionale dopaminerge Neurotransmission ursächlich an der Entstehung der ADHD beteiligt ist (16). Tiermodelle der ADHD, wie spontan hypertensive Ratten (SHR) oder Knock-out-Mäuse weisen auf eine Hypoaktivität des dopaminergen Systems hin, können jedoch nur einzelne Aspekte der komplexen Symptomatik der ADHD erklären.

Bildgebende Befunde

Die Ergebnisse struktureller und funktioneller bildgebender Studien weisen insgesamt darauf hin, dass bei ADHD eine Störung im Zusammenspiel des Frontalhirns und verschiedener Mittelhirnstrukturen vorliegt, die insbesondere das neuronale Netzwerk der Verbindung zwischen Thalamus, Striatum und präfrontalem Kortex betrifft und wesentlich durch katecholaminerge Neurotransmittersysteme, vor allem vom dopaminergen Stoffwechsel reguliert wird (11, 3).

Insbesondere scheinen diejenigen neuronalen Bahnen und Netzwerke eine entscheidende neurobiologische Grundlage der ADHD darzustellen, welche den Aufmerk-

samkeits- und Kontrollfunktionen zugrunde liegen und einen exekutiven Funktionen und Impulskontrolle zugrunde liegenden, striatären-präfrontalen Regelkreis umfassen. Strukturelle bildgebende Untersuchungen zeigen volumetrische Auffälligkeiten sowohl im Bereich des präfrontalen Kortex (rechtsbetont), des anterioren Gyrus cinguli sowie der Basalganglien (Nucleus caudatus, Globus pallidus) und ihrer Verbindungen, als auch in weiteren Regionen, wie Motorkortex, parietale und temporale Kortexareale, Corpus callosum und Cerebellum (1, 11, 17).

Desgleichen konnten funktionelle bildgebende Untersuchungen zeigen, dass Kinder mit ADHD während der Bearbeitung kognitiver Aufgaben, insbesondere während Aufmerksamkeitsaufgaben und der Reaktionsinhibition, eine Reduktion der Hirndurchblutung und des Metabolismus vor allem in präfrontalen kortikalen Arealen und im Striatum aufwies (12), wobei allerdings ein viel diffuseres neuronales Netzwerk involviert zu sein scheint als bei Kindern ohne ADHD (11).

Wenngleich die frontostriatale Schleife und das assoziierte dopaminerge Transmittersystem für die Störung von zentraler Bedeutung zu sein scheinen, weisen auch diese Befunde Widersprüche bezüglich der genauen Lokalisation und Lateralisierung der gefundenen Auffälligkeiten auf (9) und legen nahe, dass die Störung mit diskreten Veränderungen in einem weit distribuierten Netzwerk kortikaler Strukturen einhergehen dürfte, das ebenfalls einen cerebello-präfrontalen Regelkreis, dorsolaterale präfrontale Areale, assoziative parietale Areale sowie das Cerebellum und das Corpus callosum einschliesst. (11, 18).

Ein neuroradiologischer Marker, der auch im Einzelfall mit hinreichender Wahrscheinlichkeit eine ADHD-Diagnose erlauben würde beziehungsweise Schlussfolgerungen bezüglich der Ätiopathogenese der Störung zuliesse, ist demnach auch mit moderner bildgebender Diagnostik noch nicht in Sicht (5).

Neuropsychologie

Kognitive Defizite, insbesondere Beeinträchtigungen in Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen, erwiesen sich als ein grundlegendes und umfassend beforschtes Merkmal der ADHD (14, 19). So konnten zahlreiche Untersuchungen belegen, dass Kinder mit ADHD im Gruppenvergleich mit Kontrollen Defizite in den Exekutivfunktionen (EF) aufweisen (20, 21) und auch Beeinträchtigungen in verschiedenen weiteren neuropsychologischen Domänen zeigen, unter anderem in der Daueraufmerksamkeit, im Arbeitsgedächtnis, im verbalen Lernen, in der kognitiven Flexibilität, im Problemlösen, in der Verarbeitungsgeschwindigkeit und der motorischen Kontrolle (14, 15, 19).

Zur theoretischen Beschreibung dieser Kerndefizite wurden zahlreiche Erklärungsmodelle und Ätiologiekonzepte

Funktionsbereich	Neuropsychologisches Testverfahren	Effektstärke (d)
Reaktionsinhibition	SSRT, CPT (Fehler)	0,61 ^a bis 0,88 ^b bis 0,91 ^b
Daueraufmerksamkeit	CPT (Auslasser)	0,52 ^c bis 0,64 ^a
Aufmerksamkeitsaktivierung (Alertness)	ZN (vorwärts), Stroop-Test (Wörter, Farbe), TMT (Part A)	0,38 ^c bis 0,50 ^b
Selektive Aufmerksamkeit	WAIS-R (Symbol-Test), ZN (rückwärts), Stroop-Interferenz, TMT (Part B)	0,55 ^c bis 0,75 ^b
Mentale Flexibilität/ Umstellungsfähigkeit	WCST (Perseverationen), TMT (Part B)	0,35 ^b bis 0,55 ^a
Planungsfähigkeit	Tower of Hanoi/ London	0,51 ^a bis 0,61 ^a
Organisationsfähigkeit	ROCFT	0,43 ^a
Verbales Arbeitsgedächtnis	ZN (rückwärts)	0,55 ^a
Räumliches Arbeitsgedächtnis	CANTAB Spatial Working Memory	0,63 ^a
Verbale/ Nonverbale Flüssigkeit	COWAT; «design fluency»	0,52 ^c
Problemlösungsfähigkeit	WAIS-R, ROCFT, EFT	0,26 ^c bis 0,51 ^c

Tabelle: Metaanalytische Befunde der Neuropsychologie von ADHD-Patienten vs. Kontrollgruppe. Die standardisierte Effektstärke d entspricht der Mittelwertdifferenz der beiden Gruppen geteilt durch die gemeinsame Standardabweichung.

ADHD, Attention Deficit Hyperactivity Disorder; CANTAB, Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery; COWAT, Controlled Oral Word Association Test; CPT, Continuous Performance Test; EFT, Embedded Figures Test; ROCFT, Rey-Osterreith Complex Figur Test; SSRT, Stop Signal Reaction Time; TMT, Trailmaking; WAIS-R: Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised; WCST, Wisconsin Card Sorting Test; ZN, Zahlennachsprechen.

^a Willcutt et al. (2005); ^b Nigg et al. (2005); ^c Schoechlin und Engel (2005)

erarbeitet, deren Gemeinsamkeit in der Annahme von jeweils einer einzigen, spezifischen Ursache der Entstehung der ADHD-Symptome lag. Die Frage lautete: «Where, within the brain of the ADHD child, is the site of the common core dysfunction that causes ADHD?» (22).

Barkley (19) führte in seinem dysexekutiven Modell die Symptome auf eine Störung der Exekutivfunktionen (EF) im präfrontalen Kortex zurück. Die Beeinträchtigung der Reaktionsinhibition sah er dabei als das zentrale Kerndefizit bei ADHD an. Die Symptome Hyperaktivität und Unaufmerksamkeit sind in diesem Konzept sekundäre Folgen einer ungenügenden Impulskontrolle. Die Hauptprobleme von Kindern mit ADHD zeigen sich demnach in Schwierigkeiten, das eigene Verhalten angemessen und an die Umwelt angepasst zu regulieren.

In vergleichenden Studien zwischen Kindern mit und ohne ADHD bestätigten sich die von Barkley vermuteten exekutiven Defizite. Jedoch entgegen der Annahme eines obligaten Defizits in den Exekutivfunktionen waren

bei einem Teil der Kinder genau diese nicht nachweisbar, was die moderaten Effektstärken dieser Studien erklärt. Weiterhin musste konstatiert werden, dass die Beeinträchtigungen in den EF nicht spezifisch für ADHD sind. So weisen zum Beispiel Kinder mit Ticstörungen, Lese-Rechtschreib-Störungen oder Störungen des Sozialverhaltens ebenfalls häufig Defizite im Bereich der Aufmerksamkeit und der Exekutivfunktionen auf (17).

Neben Barkley's Modell der ADHD wurden weitere ätiologische Konzepte auf der Grundlage der Annahme eines einzigen ADHD-spezifischen Kerndefizits formuliert. So entwickelte Sonuga-Barke (22) einen Erklärungsansatz, in dem das Belohnungssystem eine zentrale Rolle einnimmt. In seinem *Delay-Aversion-Modell* postuliert er, dass Kinder mit ADHD das Bedürfnis haben, passive Wartephase zu vermeiden (sog. *delay aversion*), was dazu führt, dass sie in Situationen, in denen sie zwischen sofortiger und verzögerter Belohnung wählen können, sich für die unmittelbare entscheiden und zwar auch

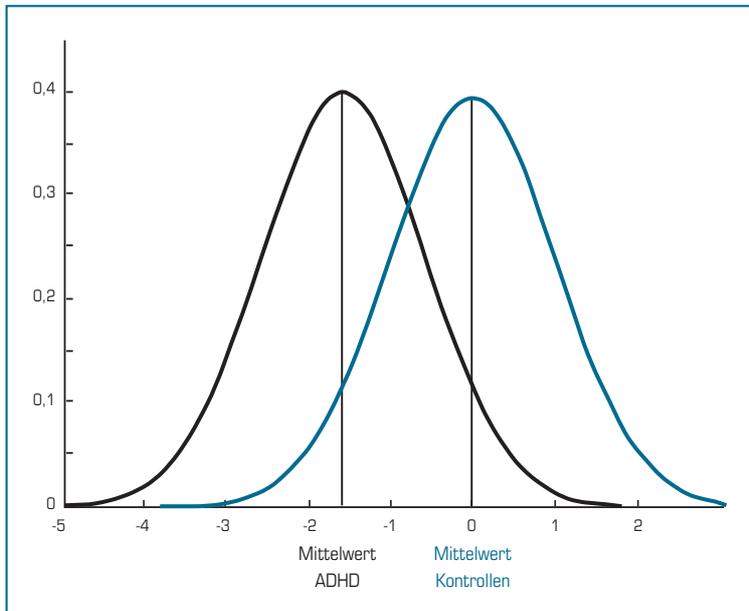


Abbildung: Zwei Modellverteilungen die sich mit einer für ADHD-Studien typischen Effektstärke von $d = 0,6$ unterscheiden. 50 Prozent der Werte aus der ADHD-Stichprobe liegen oberhalb der 5-Prozent-Perzentile der Vergleichsstichprobe.

dann, wenn diese deutlich geringer ausfällt (21, 22). Andere Modelle fokussieren hingegen in Abhängigkeit vom jeweiligen Forschungsschwerpunkt auf energetische Faktoren, wie Arousal oder Anstrengung (25), wieder andere auf das Arbeitsgedächtnis oder die Zeitwahrnehmung und -verarbeitung (24).

Obwohl diese Modelle zu einem besseren Verständnis der ADHD beitragen, wird deutlich, dass es nicht möglich ist, das gesamte Spektrum von fakultativen und obligaten ADHD-Symptomen durch ein und dasselbe Kerndefizit zu erklären. Metaanalysen zu den in der Literatur beschriebenen neurokognitiven Defiziten bei ADHD konnten zwar konsistent Beeinträchtigungen in neuropsychologischen Tests, unter anderem in den Exekutivfunktionen, bestätigen, jedoch meist nur mit geringer bis moderater Effektstärke (Tabelle) (20, 25, 26).

Diese nur moderaten Effektstärken bedeuten, dass die statistischen Verteilungen der Testwerte grosse Überlappungsbereiche aufweisen, in denen nicht zwischen Merkmalsträgern und Kontrollpersonen unterschieden werden kann (4). Die *Abbildung* illustriert an zwei Modellverteilungen, dass bei einer typischen Effektstärke von 0,6 50 Prozent der Testwerte der ADHD-Gruppe oberhalb der 5-Prozent-Perzentile einer Kontrollgruppe liegen. Das heisst, dass diese mit diesem Test nicht sicher diagnostiziert werden könnten (20, 26). Die meisten Tests weisen zwar eine befriedigende Sensitivität auf, sind jedoch wenig spezifisch (27). Auffällige Ergebnisse bei der neuropsychologischen Untersuchung können also als Indiz für ADHD angesehen werden, unauffällige psychometrische Testwerte schliessen eine ADHD-Diagnose jedoch nicht aus.

Das breite und heterogene Spektrum neuropsychologischer Defizite innerhalb einer ADHD-Stichprobe sowie das Fehlen eines operationalisierbaren Kerndefizits beziehungsweise eines eindeutigen Profils gestörter neuropsychologischer Funktionen, lässt auf die unabhängige Beteiligung multipler Funktionssysteme an der Entstehung der ADHD schliessen. So scheinen zum Beispiel Beeinträchtigungen exekutiver Funktionen und *Delay Aversion* unkorreliert aufzutreten (21). Beide Phänomene sind aber in Gruppenuntersuchungen überzufällig häufig vertreten.

Das unabhängige Auftreten verschiedener Defizite in unterschiedlichen Symptomkonstellationen deutet darauf hin, dass Dysfunktionen in separaten neuronalen Netzwerken an der Entstehung von ADHD beteiligt sind (21, 27). Damit wären zahlreiche mehr oder weniger elaborierte Konzepte zu empirisch nachgewiesenen Defiziten integrierbar, wie zum Beispiel energetische Aspekte, das Arbeitsgedächtnis und zeitliche Aspekte der Informationsverarbeitung (1).

Die Betrachtung der bisherigen neuropsychologischen Modelle nicht als getrennte, alternative Entitäten, sondern als potenzielle komplementäre Ansätze und die Fokussierung auf Unterschiede zwischen ADHD-Individuen und nicht auf ein allen gemeinsames Defizit könnte zum Verständnis eines sehr komplexen, individuellen und multidimensionalen Entwicklungsszenarios der Störung beitragen und damit ihre Diagnostik und Therapie verbessern.

Ein Ansatz, der möglicherweise genau dies leisten könnte und dem in der neuesten Literatur viel Aufmerksamkeit geschenkt wird, sind die Endophänotypen der ADHD.

Endophänotypen: Eine neue Hoffnung für die Diagnostik der ADHD?

Der Forschungsstand zur ADHD wird als unbefriedigend angesehen. Als Ursache für die inkonsistente Datenlage gelten einerseits uneinheitliche Diagnosekriterien und andererseits die hohe Komplexität und Heterogenität der Störung. Eine neue Forschungsstrategie, die in dieser Hinsicht Fortschritte in der Ursachenforschung und dem Verständnis der Störung verspricht, ist die Endophänotypisierung der ADHD. Dieser Ansatz fokussiert weniger auf die Assoziation zwischen bestimmten Genen oder spezifischen biologischen Markern und den symptom-basierten diagnostischen ADHD-Kriterien, sondern versucht reliabel operationalisierbare und theoretisch begründbare Merkmale zu definieren, die zwischen Genotyp und Phänotyp liegen und als Endophänotypen bezeichnet werden. Per definitionem weisen sie einen engeren

Zusammenhang zum Genotypen auf und sind demzufolge stärker und in einer weniger komplexen Form von genetischen Einflüssen determiniert als der heterogenere Phänotyp der nach klinisch-diagnostischen Kriterien erfassten ADHD (28). In der neueren Literatur wird insbesondere die Bedeutung neuropsychologischer Endophänotypen betont, da sie auf einer guten theoretischen und empirischen Basis entwickelt werden können und auch im klinischen Alltag praktikabel und nützlich sind. Das Konzept der Endophänotypisierung der ADHD basiert auf der Annahme, dass es eine Anzahl von ADHD-Subgruppen gibt, die sich nicht nur hinsichtlich ihrer Verhaltenssymptome unterscheiden, sondern ebenfalls in der Ätiologie der Störung, in ihren neurobiologischen Korrelaten und in ihrem neuropsychologischen Profil (1). Neuropsychologische Endophänotypen werden in der aktuellen Literatur favorisiert aufgrund ihrer relativ guten Kosteneffektivität und einfachen Implementierung im Vergleich zu elektrophysiologischen oder bildgebenden Endophänotypen.

Auf der Grundlage einer differenzierenden Analyse neuropsychologischer Funktionsparameter sollen die vermutlich ätiologisch und pathogenetisch heterogenen ADHD-Gruppen besser abgebildet werden. Die Identifikation von möglicherweise mit unterschiedlichen kausalen Entstehungswegen assoziierten und demnach ätiologisch homogenen neuropsychologischen ADHD-Endophänotypen könnte insbesondere im Hinblick auf die Definition der ADHD von Interesse sein und die Grundlage für ein neues Klassifikationssystem darstellen (27, 29).

In der aktuellen Literatur lassen sich folgende sechs Kandidaten-Endophänotypen ausmachen (1, 29):

- Beeinträchtigungen in Exekutivfunktionen/ Inhibitionskontrolle (19)
- motorische Hyperaktivität
- dysfunktionale energetische Regulierung und Anstrengung (23)
- Aversion gegenüber der Verzögerung von Belohnung (delay aversion) (22)
- Arbeitsgedächtnisstörungen (1, 15)
- Störungen in zeitlichen Aspekten der Verarbeitung, die beispielsweise mit einer erhöhten inter- und intraindividuellen Variabilität der Reaktionszeiten einhergehen (ADHD related variability) (24, 30).

Diese Kandidaten-Endophänotypen können gegenwärtig nur indirekt mittels neuropsychologischer Testverfahren identifiziert werden und basieren auf neurowissenschaftlichen Modellen, die dabei kein Modell für die gesamte komplexe Störung darstellen, sondern «nur» für einen der zahlreichen ADHD-assoziierten Endophänotypen. Die Identifikation und Charakterisierung dieser neurokognitiven Vulnerabilitätsmarker könnte eine präzisere und differenziertere diagnostische Klassifikation

in Bezug auf ätiologische Mechanismen der ADHD ermöglichen und folglich auch die Basis für die Entwicklung neuer individueller Behandlungsstrategien darstellen (1, 29).

Beispielhaft seien hier zwei vergleichbare Studien erwähnt, die ADHD-Patienten dahingehend klassifizierten, ob Störungen des Belohnungssystems (*delay aversion*) und von exekutiven Funktionen vorhanden waren: bei 15 bis 23 Prozent waren exekutive Defizite gegeben, bei 15 bis 27 Prozent Störungen des Belohnungssystems und 23 bis 29 Prozent wiesen Defizite in beiden Domänen auf. Lediglich 29 bis 39 Prozent der Patienten unterschritten in keinem der beiden Parameter die 10-Prozent-Perzentile, waren also nach klinischen Gesichtspunkten in den Tests unauffällig (31, 32). Das bedeutet, dass diese beiden Kandidaten-Endophänotypen zu einer deutlich besseren Klassifikation der ADHD führt, als es ein Parameter allein könnte. Ob diese Kandidaten-Endophänotypen in genetischen Studien beziehungsweise ätiopathogenetisch validiert werden können, ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch ungeklärt.

Zu wünschen bleibt, dass die Einbeziehung von Kandidaten-Endophänotypen in weitere genetische, elektrophysiologische, bildgebende und psychopharmakologische Untersuchungen sowohl einen wichtigen Beitrag zur Aufklärung der komplexen genetischen Grundlagen der ADHD und des Zusammenspiels genetischer Determinanten mit ADHD-spezifischen neuropsychologischen Defiziten leistet, als auch zu einem biologisch fundierten Gesamtkonzept der ADHD und deren Therapie beiträgt (29). Da neuropsychologische Marker im Rahmen einer umfassenden Untersuchung erhoben werden sollten, bieten sie im Profil mit weiteren Parametern auch schon heute einen wichtigen Ansatzpunkt für die individuelle Definition von Therapieerfordernissen und fördernden Massnahmen. ■



Rahel Weisshaupt
 Institut für Neuropsychologische Diagnostik
 und Bildgebung
 Schweizerisches Epilepsie-Zentrum Zürich
 Bleulerstrasse 60
 8008 Zürich



PD Dr. Hennric Jokeit
 Leiter des Instituts für Neuropsychologische Diagnostik
 und Bildung
 Schweizerisches Epilepsie-Zentrum Zürich
 Bleulerstrasse 60
 8008 Zürich

Interessenskonflikte: keine

Literatur:

1. Castellanos, F.X. & Tannock, R. (2002). Neuroscience of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: The Search for Endophenotypes. *Nature Reviews Neuroscience*, 3, 617–628.
2. Krause, J. & Krause, K.H. (2006). ADHS im Erwachsenenalter. Stuttgart.
3. Faraone, S.V. & Biederman, J. (1998). Neurobiology of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 44(10), 951–958.
4. Nigg, J.T. (2005). Neuropsychologic Theory and Findings in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: the State of the Field and Salient Challenges for the Coming Decade. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1424–35.
5. Furman, L. (2005). What is Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)? *Journal of Child Neurology* 20(12), 994–1002.
6. Sass, H., Wittchen, H.-U., Zaudig, M. & Houben, I. (1998). *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-IV*. Göttingen: Hogrefe.
7. Barkley, R.A. (2003). Issues in the Diagnosis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children. *Brain & Development*, 25, 77–83.
8. Baeyens, D., Roeyers, H. & Walle, J.V. (2006). Subtypes of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): Distinct or Related Disorders Across Measurement Levels? *Child Psychiatry and Human Development*, 36(4), 403–417.
9. Biederman, J. (2005). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Selective Overview. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1215–1220.
10. Faraone, S., Perlis, R., Doyle, A., Smoller, J., Goralnick, J., Holmgren & M. Sklar, P. (2005). Molecular Genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1313–1323.
11. Durston, S. (2003). A Review of the Biological Bases of ADHD: What Have We Learned From Imaging Studies? *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 9, 184–195.
12. Thapar, A., O'Donovan, M. & Owen, M.J. (2005). The Genetics of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Human Molecular Genetics*, 14(2), R275–R282.
13. Doyle, A.E., Willcutt, E.G., Seidman, L.J., Biederman, J., Chouinard, J.S. & Faraone, S.V. (2005). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Endophenotypes. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1324–1335.
14. Pennington, B.F., Ozonoff, S. (1996). Executive Functions and Developmental Psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 37(1), 51–87.
15. Tannock, R. (1998). Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Advances in Cognitive, Neurobiological, and Genetic Research. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 39(1), 65–99.
16. Sagvolden, T., Russell, V.A., Aase, H., Johansen, E.B. & Farshbaf, M. (2005). Rodent Models of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1239–1247.
17. Seidman, L.J., Valera, E.V. & Makris, N. (2005). Structural Brain Imaging of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1263–1272.
18. Bush, G., Valera, E.V., Seidman, L.J. (2005). Functional Neuroimaging of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Review and Suggested Future Directions. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1273–1284.
19. Barkley, R.A. (1997). Behavioral Inhibition, Sustained Attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 121(1), 65–94.
20. Nigg, J.T., Willcutt, E.G., Doyle, A.E. & Sonuga-Barke, E.J.S. (2005). Causal Heterogeneity in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Do We Need Neuropsychologically Impaired Subtypes? *Biological Psychiatry*, 57(11), 1224–1230.
21. Sonuga-Barke, E.J.S., (2005). Causal Models of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: From Common Simple Deficits to Multiple Developmental Pathways. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1231–1238.
22. Sonuga-Barke, E.J.S., (1994). On Dysfunction and Function in Psychological Childhood Disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 35, 801–815.
23. Sergeant, J.A. (2000). The Cognitive-energetic Model: An Empirical Approach to Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 24, 7–12.
24. Toplak, M.E., Rucklidge, J.J., Hetherington, R., John, S.C.F. & Tannock, R. (2003). Time Perception Deficits in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Comorbid Reading Difficulties in Child and Adolescent Samples. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 44(6), 888–903.
25. Schoechlin, C. & Engel, R.R. (2005). Neuropsychological Performance in Adult Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: Meta-Analysis of Empirical Data. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20(6), 727–744.
26. Willcutt, E.G., Doyle, A.E., Nigg, J.T., Faraone S.V. & Pennington, B.F. (2005). Validity of the Executive Function Theory of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1336–1346.
27. Coghill, D., Nigg, J., Rothenberger, A., Sonuga-Barke, E. & Tannock, R. (2005). Whether Casual Models in the Neuroscience of ADHD. *Developmental Science*, 8(2), 105–114.
28. Gottesman, I.I. & Gould, T.D. (2003). The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions. *American Journal of Psychiatry*, 160(4), 636–645.
29. Nigg, J.T. & Casey, J. (2005). An Integrative Theory of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Based on the Cognitive and Affective Neurosciences. *Development and Psychopathology*, 17, 785–806.
30. Castellanos, F.X., Sonuga-Barke, E.J.S., Scheres, A., Di Martino, A., Hyde, C., & Walters, J.R. (2005). Varieties of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder-Related Intra-Individual Variability. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1416–1423.
31. Solanto, M.V., Abikoff, H., Sonuga-Barke, E., Schachar, R., Logan, G.D., Wigal, T., Hechtman, L., Hinshaw, S., Turkel, E. (2001). The Ecological Validity of Delay Aversion and Response Inhibition as Measures of Impulsivity in AD/HD: A Supplement to the NIMH Multimodal Treatment Study of AD/HD. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 29(3), 215–228.
32. Sonuga-Barke, E.J.S., Dalen, L., Remington, B. (2003). Do Executive Deficits and Delay Aversion make Independent Contributions to Preschool Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms? *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 42(11), 1335–1342.