

## Übersichtsartikel

# ADHS im Kindesalter: ätiologische und therapeutische Ansätze mit dem Schwerpunkt der Bildgebung

Elisabeth Steinmann<sup>1</sup>, Michael Siniatchkin<sup>2</sup>, Franz Petermann<sup>3</sup> und  
Wolf-Dieter Gerber<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie des Universitätsklinikums  
Schleswig-Holstein, Campus Kiel

<sup>2</sup> Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters der  
Goethe-Universität Frankfurt

<sup>3</sup> Zentrum für Klinische Psychologie und Rehabilitation, Universität Bremen

**Zusammenfassung:** Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) zählt zu den häufigsten psychischen Störungen im Kindesalter. Ziel ist es, den Status Quo der Ätiologie hinsichtlich genetischer, neurobiologischer und neuropsychologischer Faktoren zu beschreiben. Es werden die derzeit anerkannten Therapiemethoden in der Behandlung der ADHS sowie ihre Wirksamkeit vorgestellt. Moderne Bildgebungsmethoden (z. B. MRT; fMRT) bieten die Möglichkeit, nichtinvasiv spezifische Aussagen über anatomische und funktionelle Änderungen zutreffen. Untersuchungen mit Hilfe dieser bildgebenden Verfahren stehen deswegen im Fokus der hier zitierten Ätiologie- und Therapieforschung. Abschließend folgt ein kurzer Ausblick auf mögliche Zukunftsfragen.

**Schlüsselwörter:** ADHS, exekutive Funktionen, Bildgebung, Ätiologie und Behandlung von ADHS

### ADHD in Childhood: Etiology and Treatments Focusing on Brain Imaging

**Abstract:** The attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most prevalent psychological disorders in childhood. The goal is to describe the status quo in etiology regarding genetic, neurobiological and neuropsychological factors. Subsequently, currently established therapies in the treatment of ADHD as well as their effectiveness are presented. Modern methods of non-invasive brain imaging (MRI, fMRI) provide the opportunity to specify anatomical and functional changes in ADHD. Investigations with the help of these techniques are in the centre of this overview of etiology and treatment in ADHD. Finally, possible future directions in research of ADHD will be described.

**Keywords:** ADHD, executive functions, brain imaging, etiology and treatment of ADHD

## Einleitung

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ist mit einer Prävalenz von ca. 5 % eine der häufigsten psychischen Störungen im Kindesalter (Döpfner, Breuer, Wille, Erhart & Ravens-Sieberer, 2008; Schlack, Hölling, Kurth & Huss, 2007; vgl. Tab. 1 Prävalenzraten in Abhängigkeit der Subtypen nach DSM-IV). Gekennzeichnet ist ADHS durch die drei Kernsymptome Störungen (a) der Aufmerksamkeit, (b) der

motorischen Aktivität und (c) der Impulskontrolle, welche sehr heterogen im klinischen Erscheinungsbild auftreten. Erwartungsgemäß treten bei Kindern und Jugendlichen eine starke Überlappung zur Störung des Sozialverhaltens auf (Petermann & Lehmkuhl, 2011; Witthöft, Koglin & Petermann, 2010; 2011). Sowohl die vorliegenden ätiologischen Konzepte als auch die vorhandenen Therapieansätze sind vielseitig und werden mit dem Schwerpunkt der Bildgebungsmethoden im Folgenden vorgestellt.

Tabelle 1

Prävalenzraten der ADHS-Subtypen nach DSM-IV (modifiziert nach Döpfner, Banaschewski & Sonuga-Barke, 2008, S. 64), Angaben in Prozent

		DSM-IV Subtyp			Gesamt
		unaufmerksam	hyperaktiv	kombiniert	
Gesamt	(N=2.452)	3,6	0,6	0,8	5,0
7–10 Jahre	(n=857)	4,2	0,9	1,3	6,4
11–13 Jahre	(n=627)	3,3	0,5	0,8	4,6
14–17 Jahre	(n=969)	3,3	0,3	0,3	3,9

## Ätiologie

Ätiologisch wird allgemein ein Zusammenspiel genetischer, neurobiologischer und neuropsychologischer Faktoren sowie Umweltfaktoren angenommen. Die verschiedenen Erklärungsansätze sollen in diesem Abschnitt erläutert und anschließend integriert werden.

### Genetische Faktoren

Zum jetzigen Zeitpunkt liegen verschiedene Studien vor, die einen genetischen Faktor bei der Entstehung von ADHS vermuten lassen. Dafür sprechen sowohl einige Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien, als auch molekulargenetische Untersuchungen.

Frühe Familienstudien beschreiben eine zwei- bis achtfach erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Ausbildung einer ADHS, wenn bei mindestens einem Elternteil ebenfalls die Symptomatik vorliegt (Faraone & Mick, 2010). Adoptions- und Zwillingsstudien helfen dabei, den möglichen Einfluss durch die Umwelt (psychosoziale Faktoren) von den genetischen Faktoren zu trennen. Zwillingsstudien zeigen eine durchschnittliche Heritabilität von geschätzten 80 %, was die genetische Komponente der ADHS ausdrücklich unterstreicht (Kieling, Goncalves, Tannock & Castellanos, 2008).

Trotz dieser hohen familiären Häufung von ADHS sind bis heute keine eindeutigen Risikogene für ADHS gefunden wurden. Assoziationsstudien weisen auf mehrere Kandidatengene, vor allem des dopaminergen und noradrenergen Systems, hin (Gizer, Ficks & Waldman, 2009; Poelmans, Pauls, Buitelaar & Franke, 2011). Es konnten zum Beispiel starke Assoziationen zwischen einer ADHS-Symptomatik und der Dopamin-Rezeptor-Gene DRD4 und DRD5, des Dopamin-Transporter-Gens DAT1 sowie des synapsenassoziierten Protein-25-Gens SNAP-25 gefunden werden (Faraone & Mick, 2010; Gizer et al., 2009). Im Fokus der letzten Jahre standen vor allem genomweite Kopplungsanalysen, die Bezüge zu spezifischen Veränderungen an Chromosomen erkennbar werden lassen und in Folgestudien überprüft werden müssen (Neale et al., 2010; Williams et al., 2010).

Insgesamt gilt ein genetischer Anteil in der Ätiologie der ADHS als gesichert, jedoch ist dieser komplex und

scheint mit Umwelteinflüssen gekoppelt (z. B. Einfluss von Alkohol, Nikotin und Medikamenten in der Schwangerschaft; vgl. Hasselhorn & Hartmann, 2011; Neuman et al., 2007; Zhu et al., 2012).

### Befundlage der Neurobiologie

Studien mit Bildgebungsverfahren wie der Einzelphotonen-Emissionstomografie (SPECT), der Positronen-Emissionstomografie (PET) und (funktioneller) Magnetresonanztomografie (fMRT) haben einen enormen Beitrag zum Verständnis der ADHS als neurobiologische Störung geleistet. Eine Reihe von verschiedenen morphologischen Studien stellten *strukturelle neurologische Auffälligkeiten* bei Kindern mit ADHS fest. Die Befunde müssen allerdings kritisch betrachtet und die Aussagekraft bisheriger Studien hinterfragt werden. Methodische Aspekte, wie zum Beispiel die Stichprobenzusammensetzung hinsichtlich Geschlechterverteilung, Diagnose (Subtyp), Komorbiditäten sowie die mangelnde Kontrolle der medikamentösen Vorbehandlung, schränken einige Aussagen ein. Jedoch gelten die Befunde eines reduzierten Volumens in den Bereichen

- a) des präfrontalen Kortex (Biederman et al., 2008; McAlonan et al., 2007),
- b) der Basalganglien (Frodl & Skokauskas, 2012),
- c) des Cerebellum und des Corpus Callosum (Valera, Faraone, Murray & Seidman, 2007) als gesichert.

Die strukturellen Auffälligkeiten im präfrontalen Kortex werden mit der beobachtbaren mangelnden Impulskontrolle (orbitofrontal) sowie den Defiziten im Arbeitsgedächtnis und der Aufmerksamkeitsleistung (dorsolateral präfrontal) in Zusammenhang gebracht. Veränderungen in den Basalganglien sind ebenfalls mit Störungen der exekutiven Funktionen verknüpft. Auch dem Cerebellum wird eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der ADHS zugesprochen, vor allem als Bestandteil des cerebellär-präfrontalen Netzwerkes. So ist dieses an der motorischen Kontrolle beteiligt, ebenso wie an verschiedenen kognitiven und affektiven Prozessen.

Die Methode der voxelbasierten Morphometrie (VBM) stützt die Befunde der Auffälligkeiten im Putamen

und globus pallidus, ohne a priori „regions of interest“ zu formulieren (Ellison-Wright, Ellison-Wright & Bullmore, 2008). Studien mit Hilfe von Diffusion Tensor Imaging (DTI) zeigen zusätzlich Auffälligkeiten in frontostriatalen, frontoparietalen und frontocerebellären Netzwerken (Tamm, Barnea-Goraly & Reiss, 2012; van Ewijk, Heslenfeld, Zwiers, Buitelaar & Oosterlaan, 2012). Langzeitstudien deuten auf einen verzögerten Prozess der Reifung frontostriataler und frontoparietaler Strukturen hin (Rubia, 2011; Shaw et al., 2007). Der Scheitelpunkt der kortikalen Dicke scheint bei Kindern mit ADHS im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen im Durchschnitt um 3 Jahre verzögert zu sein, wobei die stärksten Abweichungen in frontalen Regionen gefunden wurden (Shaw et al., 2007). Interessanterweise konnte diese Studie einen Vorsprung im Reifeprozess der ADHS-Kinder im Motorkortex finden. Diese Befunde spiegeln sich auch auf Symptomebene wider. ADHS-Kinder verhalten sich meist „jünger“ als Gleichaltrige, sie sind aktiver, impulsiver und besitzen eine geringere Aufmerksamkeitsspanne. Auch in höheren Funktionen, die mit dem Alter reifen, besitzen sie Schwierigkeiten: Planungsfähigkeit, Reaktionsinhibition, höhere Aufmerksamkeitsprozesse (Gawrilow, Schmitt & Rauch, 2011). Einige Verlaufsstudien berichten von einer signifikanten Symptomreduktion bis hin zur vollständigen Remission im Erwachsenenalter bei bis zu 80 % der Erwachsenen mit einer ADHS-Diagnose in der Kindheit (Mick et al., 2011). Die Theorie der Reifungsverzögerung würde das „Auswachsen“ der Symptomatik auf neuronaler Ebene erklären können, jedoch sind die Ursachen bisher ungeklärt und bedarf es weiterer Langzeitstudien, die klinisches Outcome mit diesen neuronalen Auffälligkeiten assoziieren.

Auch die Untersuchungen zur *funktionellen Bildgebung* bei ADHS-Kindern, sowohl in Ruhe- als auch unter Aktivierungsbedingungen, stützen die neurobiologischen Hypothesen. Resting state-Analysen untersuchen die funktionelle Konnektivität bestimmter Hirnbereiche im aufgabenunabhängigen Ruhezustand. ADHS-Kinder zeigen in diesen Untersuchungen eine reduzierte Konnektivität in frontostriatalen, frontoparietalen, temporoparietalen und frontocerebellären Netzwerken (Cao et al., 2009; Zang et al., 2007). Zusätzlich konnten geringere Konnektivitäten zwischen dem anterioren gyrus cinguli, dem Striatum und temporocerebellären Regionen gefunden werden (Sun et al., 2012; Wang et al., 2009; Zang et al., 2007). Unter Aufgabenstellungen, in denen ADHS-Betroffene auch auf Verhaltensebene schlechtere Leistungen erbringen, insbesondere Daueraufmerksamkeits- und Inhibitionsaufgaben, zeigten sich primär geringere Aktivitätszunahmen im inferioren frontalen Kortex und Nucleus caudatus (Booth et al., 2005; Rubia et al., 2010; Rubia, Halari, Cubillo et al., 2009), dem posterioren gyrus cinguli (Rubia et al., 2008) und dem Cerebellum (Rubia, Halari, Christakou & Taylor, 2009). Booth et al. (2005) führten bei 12 ADHS-Kindern und 12 gesunden Gleichaltrigen im Scanner eine Go/No-go-Aufgabe durch. ADHS-Kinder zeigten mehr Fehler und geringere Reaktionszeiten sowie

eine verminderte Aktivierung in frontostriatalen Hirnregionen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Funktionelle Bildgebungsstudien, die belohnungs-assoziierte und motivationale Prozesse bei ADHS-Kindern untersuchten, fanden erhöhte Aktivierungsmuster im orbitofrontalen Kortex, jedoch wiederum eine verringerte Aktivität im ventralen Striatum im Vergleich zu gesunden Kindern (Scheres, Milham, Knutson & Castellanos, 2007; Stark et al., 2011). Insgesamt zeigen sich in bildgebenden Experimenten vor allem Auffälligkeiten in fronto-striato-cerebellären und fronto-parietalen neuronalen Netzwerken, welche mit den neuropsychologischen Befunden im Einklang stehen.

Auch mittels *elektrophysiologischer* Verfahren konnten ADHS-typische Veränderungen im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen ausfindig gemacht werden. Untersuchungen ereigniskorrelierter Potentiale deuten auf Unterschiede in der Informationsverarbeitung im Vergleich zwischen ADHS-Kindern und gesunden Gleichaltrigen. Mit Hilfe des Go/No-go-Paradigmas, konnten bei ADHS-Kindern verringerte N2-, P3a- und P3b-Komponenten (ca. 250–400ms nach Darbietung des Zielreizes) beobachtet werden (Gow et al., 2012). Generell gibt es Hinweise darauf, dass Kinder mit ADHS Schwierigkeiten haben, ihre hirnelektrische Aktivität aufgabenbezogen ausreichend zu fokussieren und motorische Antworten ausreichend zu hemmen (Banaschewski & Brandeis, 2007).

Und auch *neurochemische Auffälligkeiten*, vor allem der Neurotransmitter Dopamin und Noradrenalin, werden als Korrelate der ADHS berichtet. Wie aus den genetischen Studien hervorging, wird eine Assoziation zwischen ADHS und Veränderungen des Dopamintransportergens und Dopaminrezeptorgens vermutet (Faraone & Mick, 2010). Die Hypothese einer defizitären Dichte von Dopamin im synaptischen Spalt bei ADHS-Patienten gilt als bestätigt (Wu, Xiao, Sun, Zou & Zhu, 2012). Volkow et al. (2009) nutzten das PET-Verfahren und entdeckten ein geringes Level von Dopamintransportern im limbischen System (Nucleus accumbens, Amygdala und Hippocampus). Diese Befunde korrelierten mit dem Symptom der Unaufmerksamkeit (Volkow et al., 2009). Mit dem Dopamin assoziierte Hirnbereiche lassen sich mit Auffälligkeiten bei ADHS-Patienten in Verbindung bringen. Gestörte Verbindungsbahnen zwischen der Substantia nigra, dem Nucleus caudatus und dem Putamen erklären die mangelnde motorische Kontrolle und Hyperaktivität bei ADHS. Verbindungen zu den Strukturen des limbischen Systems (Nucleus accumbens, Amygdala) können die geringere Fähigkeit zu Belohnungsaufschub sowie eine niedrigere Frustrationstoleranz erklären. Neben dieser Dopamindefizit-Hypothese lässt sich das geringere Aufkommen von Dopamin im synaptischen Spalt ebenfalls durch eine höhere Dichte bzw. gesteigerter Aktivität von Dopamin-Transportern erklären. Dies führt neurochemisch dazu, dass Dopamin wieder rascher aus dem synaptischen Spalt in die Präsynapse zurücktransportiert wird und demnach weniger Dopamin für die nachgeschalteten Neurone zur Verfügung steht (Swanson et al., 2007). Die Annahme über Dopamin als Schlüsseltransmitter bei ADHS wird auch

durch die pharmakotherapeutischen Effekte von Methylphenidat unterstützt. Dieser Wirkstoff greift im präsynaptischen Spalt ein, indem er die Wiederaufnahme von Dopamin hemmt, die Dichte von Dopamin erhöht und dessen Wirkwahrscheinlichkeit vergrößert.

In Verbindung mit ADHS werden ebenfalls biochemische Befunde diskutiert, die den noradrenergen Neurotransmitterhaushalt betreffen. Die angenommene erhöhte Aktivität von Noradrenalin und seine primär inhibitorische Wirkweise auf den präfrontalen Cortex wird mit Defiziten in der Vigilanz und der Aufmerksamkeit in Verbindung gebracht (Kostrzewa, Kostrzewa, Kostrzewa, Nowak & Brus, 2008). Auch bestätigen pharmakologische Befunde mit Hilfe des Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmers Atomoxetin die Beteiligung des noradrenergen Systems bei der Ätiologie der ADHS. Insgesamt weisen die neurobiologischen Befunde zur ADHS auf strukturelle und funktionelle Besonderheiten im frontostriatalen Regelkreis hin.

## Neuropsychologische Auffälligkeiten und deren Modelle

Auch die neuropsychologischen Auffälligkeiten der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung spiegeln die Heterogenität des Störungsbildes wider. In neuropsychologischen Untersuchungen zeigt sich kein einheitliches neuropsychologisches Profil, das für ADHS spezifisch ist. Generell zeigen ADHS-Betroffene aber häufig durchschnittlich schlechtere Leistungen in Aufgaben zur Inhibitionskontrolle, des Arbeitsgedächtnisses und zu verschiedenen Aufmerksamkeitsfunktionen (Rhodes, Park, Seth & Coghill, 2012; Rubia, Halari, Cubillo et al., 2009; Rubia, Halari, Cubillo et al., 2011).

Kinder und Jugendliche mit ADHS zeigen verschiedene Auffälligkeiten im Bereich der *Aufmerksamkeit*. Betrachtet man die unterschiedlichen Aufmerksamkeitskomponenten näher zeigen ADHS-Kinder vor allem Auffälligkeiten in der Daueraufmerksamkeit (Müller, Candrian & Kropotov, 2011). Dies zeigt sich auch auf Symptomebene, wenn Kinder häufig ihre Tätigkeiten nicht zu Ende bringen oder schnell wechseln. Ein stabiler und ADHS-typischer Befund ist die hohe Variabilität in den Reaktionszeiten von Antworten (Folta & Mähler, 2011; Kebir & Joobar, 2011).

Die verschiedenen Aufmerksamkeitskomponenten beeinflussen gleichzeitig auch die Leistung des *Arbeitsgedächtnisses*. Das Arbeitsgedächtnis wird den exekutiven Funktionen zugeordnet und ist für Entscheidungen, Handlungsplanung sowie Handlungssteuerung zuständig. ADHS-Kinder besitzen ein deutliches Defizit im Arbeitsgedächtnis (Rhodes et al., 2012).

Ein ebenso den exekutiven Funktionen unterzuordnendes Defizit bei ADHS-Kindern ist die mangelnde Impulshemmung. Verschiedene Studien zeigen eine geringere Inhibitionskontrolle bei ADHS-Kindern im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen (Crosbie, Perusse, Barr & Schachar, 2008; Uebel et al., 2010; Vaurio, Simmonds & Mo-

stofsky, 2009). Diese hier beschriebenen, beobachtbaren Defizite der exekutiven Funktionen bei ADHS-Kindern veranlassten Barkley (1997) zur Erstellung seines Modells *der mangelnden Reaktionsinhibition* (Response-Inhibition-Deficit-Model). Die Beeinträchtigungen der Kinder mit ADHS lassen sich dem Modell nach auf ein Defizit an Hemmungskontrolle zurückführen, wobei der Mangel an Reaktionsinhibition bei drei zentralen neuropsychologischen Prozessen festzustellen ist:

- a) „bei der Hemmung eines dominanten Handlungsimpulses auf einen Reiz,
- b) bei der Unterbrechung einer laufenden Handlung und
- c) bei der Hemmung interferierender Reize“ (Petermann & Toussaint, 2009, S. 85).

In diesen angesprochenen Bereichen fallen die Auffälligkeiten der ADHS-Kinder. Laut Barkley (1997) spielen diese Hemmmechanismen für verschiedene Exekutivfunktionen, die der Ausführung von Handlungen unmittelbar vorangehen oder sie begleiten, eine wichtige Rolle. Dazu zählen das nonverbale Arbeitsgedächtnis, die Selbstregulation von Affekten, Motivation und Aufmerksamkeit, die Internalisierung von Sprache (verbales Arbeitsgedächtnis) sowie die Analyse und Entwicklung von Handlungssequenzen (Barkley, 1997). Defizite in den einzelnen exekutiven Funktionen führen zu Störungen der motorischen Kontrolle und der Verhaltenskontrolle (Barkley, 2006). Tatsächlich treten bei Personen mit ADHS Beeinträchtigungen in diesen genannten Exekutivfunktionen auf, zum Beispiel in Go-/No-Go-Aufgaben (z.B. Schoemaker et al., 2012). Die neuropsychologischen Auffälligkeiten in den exekutiven Funktionen besitzen wie zuvor beschrieben ihre neuronalen Korrelate zum einen im frontostriatalen Regelkreis sowie auf neurochemischer Ebene im Wirken der Neurotransmitter Noradrenalin und Dopamin.

Ein weiterer wichtiger neuropsychologischer Befund bei ADHS-Kindern sind die Beeinträchtigungen höherer Kontrollprozesse *durch motivationale Faktoren*. ADHS-Kinder reagieren mit stärkeren Leistungseinbußen bei einer Belohnungsverzögerung oder bei einem Wechsel von kontinuierlicher zu intermittierender Verstärkung im Vergleich zu gesunden Kindern (Luman, Oosterlaan & Sergeant, 2008; Wilson, Mitchell, Musser, Schmitt & Nigg, 2011). Sie versuchen demnach die Gesamtverzögerung zu reduzieren statt Belohnung zu maximieren. Dies ist auch ein wichtiger Hinweis für eine mögliche therapeutische Vorgehensweise. Das *Modell der Verzögerungsaversion* (Delay-Aversion-Model) von Sonuga-Barke (1994) beschreibt im Gegensatz zu dem vorherigen Modell eine motivationale Störung. Das Modell postuliert, dass die mangelnde Hemmung bei ADHS-Kindern nicht ein grundlegendes Defizit, sondern eine spezifisch erhöhte Abneigung gegen Belohnungsverzögerungen sei. ADHS-Kinder versuchen einen Belohnungsaufschub zu vermeiden bzw. Verzögerungen zu entfliehen, da sie diese nur schwer ertragen und mit negativen Affekten verbinden. Demnach tendieren die Kinder dazu, eine geringere Belohnung einer größeren vorzuziehen, wenn sie auf die ge-

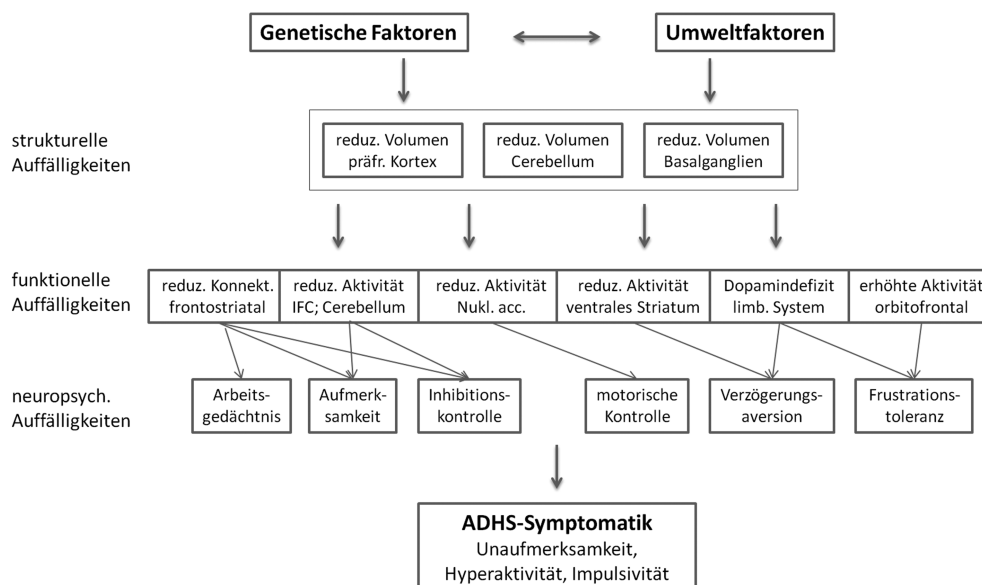


Abbildung 1. Zusammenfassung der Befunde zur Ätiologie (Abkürzungen: reduz. – reduzierte(s) Konnekt. – Konnektivität; IFC – inferior frontaler Kortex; Nukl. Acc. – Nukleus accumbens; limb. System – limbisches System).

ringere Belohnung eine kürzere Zeit warten müssen. Bei erzwungenem Belohnungsaufschub reagieren sie dann mit hyperaktiven oder unaufmerksamen Verhalten (Sonuga-Barke, Bitsakou & Thompson, 2010).

Sonuga-Barke (2002) erweiterte sein Modell anschließend, in dem er es um die Komponente des Inhibitionsdefizits ergänzte: das *duale Modell inhibitorischer und motivationaler Dysfunktionen* (Sonuga-Barke, 2002). Hier werden die Modelle zur Verzögerungsaversion und zur mangelnden Reaktionsinhibition (exekutive Funktionen) integriert. Neuroanatomisch finden sich Assoziationen mit präfrontalen Hirnregionen sowie dem limbischen System. Zusätzlich postuliert er auch den Einfluss kultureller Werte und Normen.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass es kein einheitliches neuropsychologisches ADHS-Profil gibt. Allerdings treten Auffälligkeiten in den exekutiven Funktionen und motivationalen Faktoren auf. Störungen in der Verarbeitungsgeschwindigkeit, in der Verhaltensinhibition und im Arbeitsgedächtnis sowie eine gewisse Leistungsvariabilität in Aufmerksamkeitskomponenten gelten als gesichert. Alle hier dargestellten Modelle gehen davon aus, dass den neuropsychologischen Störungen neurologische Substrate zugrundeliegen, die hauptsächlich den frontalen und präfrontalen Regionen sowie ihren Assoziationsbahnen zugeordnet werden. Demnach stimmen neuropsychologische Auffälligkeiten mit den neuroanatomischen bzw. neurophysiologischen Beobachtungen überein. ADHS bleibt allerdings neuropsychologisch schwer abgrenzbar von anderen psychischen Störungen (z.B. Störung des Sozialverhaltens oder einer Störung der Affekt- und Emotionsregulation, vgl. Grimmer, Hohmann, Banaschewski & Holtmann, 2010; Petermann & Kullik, 2011; Rhodes et al., 2012; Rubia, 2011; Witthöft et al., 2010).

Zusammenfassend sind die Befunde zur Ätiologie in Abbildung 1 anschaulich dargestellt. Aufgrund einer Interaktion zwischen genetischer Disposition und Umweltfaktoren (z.B. pränatal) kommt es zu Störungen im Neurotransmitterhaushalt, vor allem im dopaminergen System. Die beschriebenen neuroanatomischen, funktionellen und biochemischen Auffälligkeiten drücken sich in Form von neuropsychologischen Defiziten aus, welche wiederum die drei Kernsymptome auf Verhaltensebene erkennbar werden lassen. Aufgrund des Zusammenspiels der verschiedenen Wirkfaktoren lässt sich das fließende Kontinuum der Symptomausprägung sowie die verschiedenen Subtypen erklären.

## Interventionen

Die heterogene Symptomatik der ADHS mit ihren Beeinträchtigungen in verschiedenen Funktions- und Lebensbereichen fordert in den meisten Fällen eine multimodale Therapiestrategie (Schmitman gen. Pothmann et al., 2011). Je nach individuellem Störungsbild können spezifische Therapieelemente ausgewählt werden. Jedoch ist vor jeder Therapie eine ausführliche Psychoedukation und Beratung der Eltern bzw. Erziehungsberechtigten und der betroffenen Kinder durchzuführen, denn diese ist der Grundstein einer erfolgreichen Behandlung. Die Psychoedukation sollte Informationen hinsichtlich der Symptomatik, der Ätiologie, des möglichen Verlaufes sowie der individuellen Interventionsmöglichkeiten beinhalten. In den folgenden Abschnitten werden die wichtigsten Therapiekonzepte und zugehörige bildgebende Wirksamkeitsstudien für die ADHS im Kindes- und Jugendalter vorgestellt.



## Medikamentöse Therapie

In der Pharmakotherapie der ADHS werden derzeit vor allem zwei Wirkstoffgruppen als effektiv angesehen: Psychostimulanzien (v. a. Methylphenidat) und Atomoxetin.

Am häufigsten wird mit *Methylphenidat* behandelt. Auch wenn die Wirkweise von Methylphenidat noch nicht vollständig geklärt ist, geht man davon aus, dass es dopaminagonistisch wirkt und die dopaminerge Aktivität moduliert, indem es die Dopaminwiederaufnahme hemmt und somit den extrazellulären Dopaminspiegel erhöht. Diese gesteigerte Verfügbarkeit von Dopamin an den Synapsen erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Wirkung an der postsynaptischen Zelle (Vaidya & Stollstorff, 2008). Um einer vorschnellen ADHS-Diagnose und einseitigen medikamentösen Behandlung entgegenzuwirken, beschloss der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im September 2010, dass Methylphenidat, das unter das Betäubungsmittelgesetz fällt, nur noch die Therapieform der zweiten Wahl ist. Diese Möglichkeit der medikamentösen Intervention ist somit erst heranzuziehen, wenn eine nicht-medikamentöse Strategie erfolglos blieb und auch dann nur in einem multimodalen Behandlungsrahmen.

Seit 2004 ist der selektive Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer *Atomoxetin* in Deutschland zur Behandlung von ADHS zugelassen. Der Wirkstoff zählt nicht zu den Psychostimulanzien und fällt demnach nicht unter das Betäubungsmittelgesetz.

*Kurzzeiteffekte* einer pharmakologischen Behandlung mit Methylphenidat oder mit Atomoxetin liegen hauptsächlich in der Verbesserung der Kernsymptomatik der ADHS: in Aspekten der Aufmerksamkeit, der Hyperaktivität und Impulsivität. Die Kinder sind weniger ablenkbar, die motorische Unruhe wird verringert, die Inhibitionsfähigkeit gesteigert und das störende Unterrichtsverhalten reduziert (DeVito et al., 2009; Kratz et al., 2012; Wilens et al., 2010). Diese Befunde konnten auch mit Hilfe funktioneller Untersuchungstechniken bestätigt werden. Die Gabe von Methylphenidat führt zu einer „Normalisierung“ des Dopaminhaushaltes in fronto-striatalen und orbitofrontalen Hirnregionen. Rubia und Kollegen (Rubia, Halari, Cubillo et al., 2009) fanden unter Methylphenidat eine gesteigerte Aktivierung in aufmerksamskeitsbezogenen Netzwerken (frontostriatal). Auf Verhaltensebene zeigten die Kinder gesteigerte Leistungen in Aufmerksamkeitstests und eine erhöhte Impulskontrollfähigkeit (Rubia, Halari, Cubillo et al., 2011; Rubia, Halari, Mohammad et al., 2011).

## Neurobiologisch-orientierte Interventionen und Elternt raining

Neben der medikamentösen Therapie stehen verschiedene psychotherapeutische Methoden zur Verfügung, die eine Verringerung der Aufmerksamkeitsstörung, eine gesteigerte

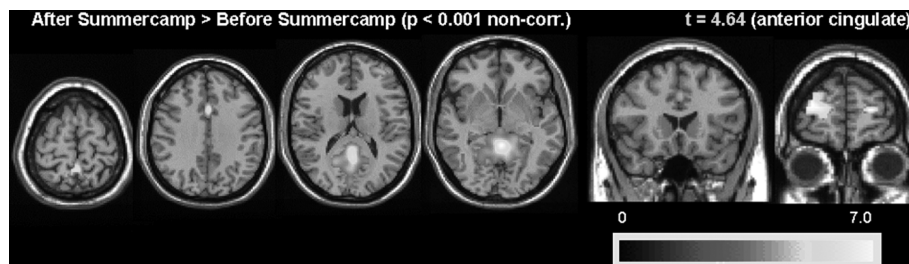
gerte Frustrationstoleranz und Impulskontrolle sowie die Förderung sozialer Kompetenzen anstreben.

*Neurobiologisch-orientierte Trainingsverfahren* zielen auf die Verbesserung der neuropsychologischen Defizite ab. Im Vordergrund stehen das *Training von Arbeitsgedächtnis* und der exekutiven Funktionen (vor allem der Inhibitionskontrolle). Die Arbeitsgruppe um McNab (Klingberg & McNab, 2009; McNab & Klingberg, 2008; McNab et al., 2008; McNab et al., 2009) berichtet in mehreren Studien von den Erfolgen eines computergestützten Trainings des Arbeitsgedächtnisses. Ein gezieltes Arbeitsgedächtnistraining scheint demnach Auswirkungen auf die neurochemische Ebene zu haben. Nach 5-wöchigem Training zeigte sich eine veränderte Dichte der Dopaminrezeptoren, die bekanntlich eine entscheidende Rolle bei der Ätiologie der ADHS spielt.

Die Arbeitsgruppe um Hoekzema (2010, 2011) untersuchte mit Hilfe von Bildgebungsverfahren die Therapieeffekte einer kognitiven Therapie. Das Training beinhaltete ein tägliches 45-minütiges Trainingsprogramm über 2 Wochen und bestand aus Übungen zum Arbeitsgedächtnis, zur kognitiven Flexibilität, der Planungsfähigkeit, zu Problemlösestrategien und der Aufmerksamkeit. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe zeigten die Teilnehmer nach dem Training während einer Inhibitionsaufgabe erhöhte Aktivierungen im orbitofrontalen, superior frontalen und inferior frontalen Kortex (Hoekzema et al., 2010). Diese Befunde ähneln jenen, die unter Methylphenidatgabe (Rubia, Halari, Cubillo et al., 2009) gefunden wurden und legen den Schluss nahe, dass kognitives Training die gleichen neuronalen Netzwerke trainiert. Dieselbe Arbeitsgruppe untersuchte die volumetrische Veränderbarkeit durch kognitives Training (Hoekzema et al., 2011). Auch morphologisch erzielte das Training bilaterale Veränderungen im mittleren frontalen Kortex (Hoekzema et al., 2011). Dieser Beleg für die neuronale Plastizität der relevanten Strukturen bestätigt kognitive Trainings als erfolgsversprechende Interventionsmöglichkeit.

*Neurofeedback-Verfahren* nutzen die Fähigkeit zur willentlichen Selbststeuerung von biologischen Prozessen im Körper. Bei dieser Methode werden dem Probanden nicht wahrnehmbare physiologische Prozesse (elektrische Hirnaktivität) zurückgemeldet (Drechsler, 2011). Dies erfolgt zum Beispiel in Form eines computergestützten Spiels, wobei in gewünschten Zielgrößen verstärkt wird. Einige Studien, die unterschiedliche Therapieprotokolle beinhalteten und verschiedene Frequenzbereiche analysierten, deuten auf eine gute Wirksamkeit in Bezug auf die ADHS-Kernsymptomatik hin (Arns, de Ridder, Strehl, Breteler & Coenen, 2009; Wangler et al., 2011). Gevensleben et al. (2009, 2010) konnten in ihrer Studie sowohl kurzfristig als auch im 6-monatigem Follow up eine Überlegenheit des Neurofeedbacktrainings gegenüber einem Aufmerksamkeitstraining finden. Eine aktuelle Übersicht gibt Drechsler (2011).

Ein wichtiger Bestandteil und Grundlage für den Erfolg der Therapie bei ADHS, ist der Einbezug der Eltern oder gar weiterer Bezugspersonen. In *Elternt rainings* wird an



**Abbildung 2.** Prä-post-Vergleich, Zunahme der Aktivierungen nach dem Trainingsprogramm (Siniatchkin et al., 2012, S. 338).

der Eltern-Kind-Beziehung gearbeitet, die meist durch negative Interaktionen stark belastet ist. Im Vordergrund stehen die Förderung von positiven Eltern-Kind-Interaktionen und die Stärkung erzieherischer Kompetenz (Petermann, Petermann & Franz, 2010). Eltern lernen kurze, klare und damit effektive Anweisungen zu geben. Mit Hilfe positiver Konsequenzen (Zuwendung, Lob, Token) sollen sie auf angemessene, positive Verhaltensweisen von Kindern reagieren und im Gegenzug bei unerwünschtem Verhalten negative Konsequenzen folgen lassen (Prinzipien der operanten Verstärkung). Die Wirksamkeit von Elterntrainings wurde bereits in mehreren Studien nachgewiesen (z. B. Chacko et al., 2009; Jones, Daley, Hutchings, Bywater & Eames, 2007; zusammenfassend: Waskewitz et al., 2010).

## Multimodale Interventionen und ihre Wirksamkeit

Aufgrund des in Symptomatik und Ätiologie sehr heterogenen Störungsbildes der ADHS ist es nicht überraschend, dass sich intensive, aus mehreren Komponenten bestehende, Therapiemaßnahmen zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung als besonders wirksam erwiesen haben. Folgend sollen einige Ansätze und ihre Evaluationen kurz erwähnt werden.

Das *Training für Kinder mit Aufmerksamkeitsstörungen ATTENTIONER* (Jacobs & Petermann, 2013) als ein speziell neuropsychologisches Gruppentrainingsprogramm setzt sich aus neuropsychologischen Aufgabeninhalten in Verbindung mit einem Response-Cost-Token-System sowie einem Elterntraining im Umfang von fünf Sitzungen zusammen. Mithilfe testpsychologischer Verfahren und dem Elternurteil konnten die Autoren bedeutsame Langzeiteffekte des Therapieprogramms nachweisen (Jacobs & Petermann, 2007; Tischler, Karpinski & Petermann, 2011).

Im Rahmen der umfangreichen MTA-Studie (Molina et al., 2009) entwickelten Pelham und Mitarbeiter (Pelham, Greiner & Gnagy, 1997) in den 90er Jahren intensive *Sommerferienprogramme*, die sowohl in Amerika als auch in Japan mit hohen Effekten in Hinblick auf die Reduktion der hyperkinetischen Symptomatik evaluiert wurden (Pelham et al., 2010; Sibley et al., 2011; Sibley, Smith, Evans, Pelham & Gnagy, 2012; Yamashita et al., 2010). Wichtige Bestandteile dieses multimodalen Therapieprogramms sind durchstrukturierte Tagespläne, sportliche

Gruppenaktivitäten, ein soziales Kompetenztraining sowie Kontingenzmanagement.

Im deutschsprachigen Raum liegt ein ebenfalls auf die Sommerferien zugeschnittenes Therapieprogramm vor (Gerber-von Müller, 2008), welches auf stringent lernpsychologischen Prinzipien aufbaut und mehrfach evaluiert wurde (Gerber-von Müller et al., 2009; Gerber et al., 2012; Schmidt et al., 2012; Siniatchkin et al., 2012; Toussaint et al., 2011). Eine funktionelle Bildgebungsstudie untersuchte mit Hilfe eines Go-/No-go-Paradigmas die Verlaufseffekte von 12 ADHS-Kindern, die an einem Camp teilnahmen, und 12 gesunden Gleichaltrigen (Siniatchkin et al., 2012). In der Prä-Messung zeigten ADHS-Kinder im Vergleich geringere neuronale Aktivierungen im dorsalen anterioren gyrus cinguli sowie im parietalen und dorsolateralen präfrontalen Kortex bei der NoGo-Bedingung. Nach dem Trainingsprogramm wiesen die ADHS-Kinder hingegen eine Zunahme in diesen Hirnregionen auf (siehe Abb. 2). Diese stärkere Aktivierung kann nicht auf einen Effekt der Messwiederholung zurückgeführt werden, da sie ausschließlich in der ADHS-Gruppe, nicht jedoch bei den gesunden Kindern, auftrat. Zusätzlich reduzierten die ADHS-Kinder ihre Reaktionszeitvariabilität und zeigten signifikante Verbesserungen der klinischen ADHS-Symptomatik (Siniatchkin et al., 2012).

## Zusammenfassung und Ausblick

Die ADHS mit ihren Kernsymptomen der Aufmerksamkeitsstörung, Hyperaktivität und Impulsivität gehört zu den häufigsten Störungen im Kindes- und Jugendalter (Schlack et al., 2007). Sowohl auf Symptomebene als auch in den ätiologischen Befunden zeigt sich das Störungsbild stark heterogen. Ätiologisch wird aufgrund einer genetischen Basis eine Störung in fronto-striatalen Regelkreisen, die sich in den typischen neuropsychologischen Defiziten (vor allem in den exekutiven Funktionen; einer Inhibitionsstörung) zeigen, angenommen. Besonders Bildgebungsstudien haben einen enormen Beitrag zu einem verbesserten Verständnis von ADHS geleistet. ADHS kann über die Lebensspanne bestehen bleiben, wenn auch mit abgeschwächter oder veränderter Symptomatik. Dieser Punkt macht eine frühzeitige Diagnostik und Intervention erforderlich. Es stehen derzeit verschiedene therapeutische Konzepte zur Behandlung von ADHS zur Verfügung. Meist sind multimodale Ansätze die vielversprechendsten, da diese ebenso auf häufig auftretende Komorbiditäten

wirken können. Verhaltenstherapeutische Strategien in Verbindung mit einem Elterntaining haben sich als besonders effektiv erwiesen. Zusätzlich kann ADHS pharmakologisch mit Methylphenidat und Atomoxetin behandelt werden, wenn die Beeinträchtigung durch die Symptomatik eine nicht-medikamentöse Therapie nicht zulässt oder nicht hinreichend Besserung leistet.

Für die Zukunft erhofft man sich eine objektivere Möglichkeit der Diagnostik von ADHS. Besteht diese bisher aus subjektiven Angaben, hegt man seit längerem den Wunsch nach einer objektivierbaren Messmethode, die funktionelle Zusammenhänge betrachtet und auf individueller Basis eine zuverlässige Diagnosestellung ermöglicht. Besonders die Methoden der Bildgebung geben Hinweise auf spezifische Besonderheiten bei ADHS-Kindern im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen, jedoch sind diese Techniken bisher nicht für einen Einsatz in der individuellen Diagnostik geeignet. Könnte man auf Einzel- oder Gruppenebene diese Verfahren verwenden, um ADHS zu diagnostizieren, würde dies vielleicht auch die kontroverse Diskussion zum Störungsbild minimieren. So kann man sich fragen, ob bestimmte neuronale Netzwerke einen spezifischen ADHS-Subtyp (Endophänotyp) bedingen und falls ja, findet man dann vielleicht auch Ansätze für die Auswahl der individuell günstigsten Therapiemethode. In Zukunft wird die Forschung weiter darum bemüht sein, neurophysiologische und bildgebende Hilfsmittel zu finden, die mit hoher Spezifität und Sensitivität die ADHS-Diagnose stellen können, um die aus subjektiven Daten gewonnene klinische Diagnose ADHS abzulösen (Müller et al., 2011). Des Weiteren werden Langzeitstudien zum Verlauf von ADHS im Fokus des Interesses stehen. Mit Hilfe bildgebender Verfahren geht man der Frage nach, wie sich die neuronalen Netzwerke über die Zeit entwickeln (Frage z.B. nach einer verzögerten Reifung neuronaler Strukturen [Rubia, 2007]). Aber auch Langzeitfolgen und Auswirkungen einer medikamentösen oder psychotherapeutischen Behandlung stehen im Mittelpunkt des Forschungsinteresses. Des Weiteren werden neurobiologische Interventionsmöglichkeiten und ihre Evaluationen weiter untersucht. Vor allem die Methode des Neurofeedback könnte neue Ansätze liefern, muss jedoch erst noch intensiver betrachtet werden.

## Literatur

- Arns, M., de Ridder, S., Strehl, U., Breteler, M. & Coenen, A. (2009). Efficacy of neurofeedback treatment in ADHD: the effects on inattention, impulsivity and hyperactivity: a meta-analysis. *Clinical EEG and Neuroscience*, 40, 180–189.
- Banaschewski, T. & Brandeis, D. (2007). Annotation: what electrical brain activity tells us about brain function that other techniques cannot tell us – a child psychiatric perspective. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48, 415–435.
- Barkley, R.A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 121, 65–94.
- Barkley, R.A. (2006). *Attention deficit hyperactivity disorder* (3rd ed.). New York: Guilford.
- Biederman, J., Makris, N., Valera, E.M., Monuteaux, M.C., Goldstein, J.M., Buka, S. et al. (2008). Towards further understanding of the co-morbidity between attention deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder: a MRI study of brain volumes. *Psychological Medicine*, 38, 1045–1056.
- Booth, J.R., Burman, D.D., Meyer, J.R., Lei, Z., Trommer, B.L., Davenport, N.D. et al. (2005). Larger deficits in brain networks for response inhibition than for visual selective attention in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 46, 94–111.
- Cao, X., Cao, Q., Long, X., Sun, L., Sui, M., Zhu, C. et al. (2009). Abnormal resting-state functional connectivity patterns of the putamen in medication-naïve children with attention deficit hyperactivity disorder. *Brain Research*, 1303, 195–206.
- Chacko, A., Wymbs, B.T., Wymbs, F.A., Pelham, W.E., Swanger-Gagne, M.S., Girio, E. et al. (2009). Enhancing traditional behavioral parent training for single mothers of children with ADHD. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, 38, 206–218.
- Crosbie, J., Perusse, D., Barr, C.L. & Schachar, R.J. (2008). Validating psychiatric endophenotypes: inhibitory control and attention deficit hyperactivity disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32, 40–55.
- DeVito, E.E., Blackwell, A.D., Clark, L., Kent, L., Dezsery, A.M., Turner, D.C. et al. (2009). Methylphenidate improves response inhibition but not reflection-impulsivity in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Psychopharmacology*, 202, 531–539.
- Döpfner, M., Banaschewski, T. & Sonuga-Barke, E. (2008). Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS). In F. Petermann (Hrsg.), *Lehrbuch der Klinischen Kinderpsychologie* (6. vollst. überarb. Aufl., S. 257–276). Göttingen: Hogrefe.
- Döpfner, M., Breuer, D., Wille, N., Erhart, M. & Ravens-Sieberger, U. (2008). How often do children meet ICD-10/DSM-IV criteria of attention deficit/hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder? Parent-based prevalence rates in a national sample – results of the BELLA study. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 17, 59–70.
- Drechsler, R. (2011). Ist Neurofeedbacktraining eine wirksame Therapiemethode zur Behandlung von ADHS? Ein Überblick über aktuelle Befunde. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 22, 131–146.
- Ellison-Wright, I., Ellison-Wright, Z. & Bullmore, E. (2008). Structural brain change in Attention Deficit Hyperactivity Disorder identified by meta-analysis. *BMC Psychiatry*, 8, 51.
- Faraone, S.V. & Mick, E. (2010). Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 33, 159–180.
- Folta, K. & Mähler, C. (2011). Schnelle Augenbewegungen und visuelle Fixation bei Kindern mit ADHS. *Kindheit und Entwicklung*, 20, 21–30.
- Frodl, T. & Skokauskas, N. (2012). Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 125, 114–126.
- Gawrilow, C., Schmitt, K. & Rauch, W. (2011). Kognitive Kontrolle und Selbstregulation bei Kindern mit ADHS. *Kindheit und Entwicklung*, 20, 41–48.



- Gerber-von Müller, G. (2008). *Experimentelle Untersuchung zu einer multimodalen verhaltensmedizinischen Intervention bei Kindern und Jugendlichen mit Aufmerksamkeitsdefizit/ Hyperaktivitätsstörung*. Tönning: Der Andere Verlag.
- Gerber-von Müller, G., Petermann, U., Petermann, F., Niederberger, U., Stephani, U., Siniatchkin, M. et al. (2009). Das ADHS-Sommerncamp – Entwicklung und Evaluation eines multimodalen Programms. *Kindheit und Entwicklung*, 18, 162–172.
- Gerber, W.D., Gerber-von Müller, G., Andrasik, F., Niederberger, U., Siniatchkin, M., Kowalski, J.T. et al. (2012). The impact of a multimodal summer camp training on neuropsychological functioning in children and adolescents with ADHD: An exploratory study. *Child Neuropsychology*, 18, 242–255.
- Gevensleben, H., Holl, B., Albrecht, B., Schlamp, D., Kratz, O., Studer, P. et al. (2010). Neurofeedback training in children with ADHD: 6-month follow-up of a randomised controlled trial. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 19, 715–724.
- Gevensleben, H., Holl, B., Albrecht, B., Vogel, C., Schlamp, D., Kratz, O. et al. (2009). Is neurofeedback an efficacious treatment for ADHD? A randomised controlled clinical trial. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 50, 780–789.
- Gizer, I.R., Ficks, C. & Waldman, I.D. (2009). Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Human Genetics*, 126, 51–90.
- Gow, R.V., Rubia, K., Taylor, E., Vallee-Tourangeau, F., Matsu-daira, T., Ibrahimovic, A. et al. (2012). Abnormal centroparietal ERP response in predominantly medication-naïve adolescent boys with ADHD during both response inhibition and execution. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 29, 181–189.
- Grimmer, Y., Hohmann, S., Banaschewski, T. & Holtmann, M. (2010). Früh beginnende bipolare Störungen, ADHS oder Störung der Affektregulation? *Kindheit und Entwicklung*, 19, 192–201.
- Hasselhorn, M. & Hartmann, U. (2011). Lern- und Aufmerksamkeitsstörungen. *Kindheit und Entwicklung*, 20, 1–3.
- Hoekzema, E., Carmona, S., Ramos-Quiroga, J.A., Barba, E., Bielsa, A., Tremols, V. et al. (2011). Training-induced neuro-anatomical plasticity in ADHD: a tensor-based morphometric study. *Human Brain Mapping*, 32, 1741–1749.
- Hoekzema, E., Carmona, S., Tremols, V., Gispert, J.D., Guitart, M., Fauquet, J. et al. (2010). Enhanced neural activity in frontal and cerebellar circuits after cognitive training in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Human Brain Mapping*, 31, 1942–1950.
- Jacobs, C. & Petermann, F. (2007). Aufmerksamkeitsstörungen bei Kindern – Langzeiteffekte des neuropsychologischen Gruppenprogrammes ATTENTIONER. *Kindheit und Entwicklung*, 16, 40–49.
- Jacobs, C. & Petermann, F. (2013). *Training für Kinder mit Aufmerksamkeitsstörungen* (3., vollst. überarb. Aufl.). Göttingen: Hogrefe.
- Jones, K., Daley, D., Hutchings, J., Bywater, T. & Eames, C. (2007). Efficacy of the Incredible Years Basic parent training programme as an early intervention for children with conduct problems and ADHD. *Child: Care, Health and Development*, 33, 749–756.
- Kebir, O. & Joobar, R. (2011). Neuropsychological endophenotypes in attention-deficit/hyperactivity disorder: a review of genetic association studies. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 261, 583–594.
- Kieling, C., Goncalves, R.R., Tannock, R. & Castellanos, F.X. (2008). Neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 17, 285–307.
- Klingberg, T. & McNab, F. (2009). Working memory remediation and the D1 receptor. *American Journal of Psychiatry*, 166, 515–516.
- Kostrzewa, R.M., Kostrzewa, J.P., Kostrzewa, R.A., Nowak, P. & Brus, R. (2008). Pharmacological models of ADHD. *Journal of Neural Transmission*, 115, 287–298.
- Kratz, O., Studer, P., Baack, J., Malcherek, S., Erbe, K., Moll, G.H. et al. (2012). Differential effects of methylphenidate and atomoxetine on attentional processes in children with ADHD: An event-related potential study using the Attention Network Test. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 37, 81–89.
- Luman, M., Oosterlaan, J. & Sergeant, J.A. (2008). Modulation of response timing in ADHD, effects of reinforcement valence and magnitude. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 36, 445–456.
- McAlonan, G.M., Cheung, V., Cheung, C., Chua, S.E., Murphy, D.G., Suckling, J. et al. (2007). Mapping brain structure in attention deficit-hyperactivity disorder: a voxel-based MRI study of regional grey and white matter volume. *Psychiatry Research*, 154, 171–180.
- McNab, F. & Klingberg, T. (2008). Prefrontal cortex and basal ganglia control access to working memory. *Nature Neuroscience*, 11, 103–107.
- McNab, F., Leroux, G., Strand, F., Thorell, L., Bergman, S. & Klingberg, T. (2008). Common and unique components of inhibition and working memory: an fMRI, within-subjects investigation. *Neuropsychologia*, 46, 2668–2682.
- McNab, F., Varrone, A., Farde, L., Jucaite, A., Bystritsky, P., Forssberg, H. et al. (2009). Changes in cortical dopamine D1 receptor binding associated with cognitive training. *Science*, 323, 800–802.
- Mick, E., Byrne, D., Fried, R., Monuteaux, M., Faraone, S.V. & Biederman, J. (2011). Predictors of ADHD persistence in girls at 5-year follow-up. *Journal of Attention Disorders*, 15, 183–192.
- Molina, B.S., Hinshaw, S.P., Swanson, J.M., Arnold, L.E., Vitiello, B., Jensen, P.S. et al. (2009). The MTA at 8 years: prospective follow-up of children treated for combined-type ADHD in a multisite study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 48, 484–500.
- Müller, A., Candrian, G. & Kropotov, J. (2011). *ADHS – Neurodiagnostik in der Praxis*. Berlin: Springer.
- Neale, B.M., Medland, S., Ripke, S., Anney, R.J., Asherson, P., Buitelaar, J. et al. (2010). Case-control genome-wide association study of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49, 906–920.
- Neuman, R.J., Lobos, E., Reich, W., Henderson, C.A., Sun, L.W. & Todd, R.D. (2007). Prenatal smoking exposure and dopaminergic genotypes interact to cause a severe ADHD subtype. *Biological Psychiatry*, 61, 1320–1328.
- Pelham, W.E., Gnagy, E.M., Greiner, A.R., Waschbusch, D.A., Fabiano, G.A. & Burrows-MacLean, L. (2010). Summer treatment programs for attention deficit/hyperactivity disorder. In A.E. Kazdin & J.R. Weisz (Eds.), *Evidence-based psychotherapies for children and adolescents* (pp. 277–292). New York: Guilford.

- Pelham, W.E., Greiner, A.R. & Gnagy, E.M. (1997). *Children's summer treatment program manual*. Buffalo: Comprehensive Treatment for Attention Deficit Disorder, Inc.
- Petermann, F. & Kullik, A. (2011). Frühe Emotionsdysregulation: Ein Indikator für psychische Störungen im Kindesalter? *Kindheit und Entwicklung*, 20, 186–196.
- Petermann, F. & Lehmkuhl, G. (2011). Zur Diskussion gestellt. ADHS und Störung des Sozialverhaltens. Trends im deutschsprachigen Raum. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 39, 421–426.
- Petermann, F. & Toussaint, A. (2009). Neuropsychologische Diagnostik bei Kindern mit ADHS. *Kindheit und Entwicklung*, 18, 83–94.
- Petermann, U., Petermann, F. & Franz, M. (2010). Erziehungskompetenz und Elterntaining. *Kindheit und Entwicklung*, 19, 67–71.
- Poelmans, G., Pauls, D.L., Buitelaar, J.K. & Franke, B. (2011). Integrated genome-wide association study findings: identification of a neurodevelopmental network for attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, 168, 365–377.
- Rhodes, S.M., Park, J., Seth, S. & Coghill, D.R. (2012). A comprehensive investigation of memory impairment in attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 53, 128–137.
- Rubia, K. (2007). Neuro-anatomic evidence for the maturational delay hypothesis of ADHD. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104, 19663–19664.
- Rubia, K. (2011). „Cool“ inferior frontostriatal dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder versus „hot“ ventromedial orbitofrontal-limbic dysfunction in conduct disorder: a review. *Biological Psychiatry*, 69, 69–87.
- Rubia, K., Cubillo, A., Smith, A.B., Woolley, J., Heyman, I. & Brammer, M.J. (2010). Disorder-specific dysfunction in right inferior prefrontal cortex during two inhibition tasks in boys with attention-deficit hyperactivity disorder compared to boys with obsessive-compulsive disorder. *Human Brain Mapping*, 31, 287–299.
- Rubia, K., Halari, R., Christakou, A. & Taylor, E. (2009). Impulsiveness as a timing disturbance: neurocognitive abnormalities in attention-deficit hyperactivity disorder during temporal processes and normalization with methylphenidate. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B, Biological Sciences*, 364, 1919–1931.
- Rubia, K., Halari, R., Cubillo, A., Mohammad, A.M., Brammer, M. & Taylor, E. (2009). Methylphenidate normalises activation and functional connectivity deficits in attention and motivation networks in medication-naïve children with ADHD during a rewarded continuous performance task. *Neuropharmacology*, 57, 640–652.
- Rubia, K., Halari, R., Cubillo, A., Smith, A.B., Mohammad, A.M., Brammer, M. et al. (2011). Methylphenidate normalizes fronto-striatal underactivation during interference inhibition in medication-naïve boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*, 36, 1575–1586.
- Rubia, K., Halari, R., Mohammad, A.M., Taylor, E. & Brammer, M. (2011). Methylphenidate normalizes frontocingulate underactivation during error processing in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 70, 255–262.
- Rubia, K., Halari, R., Smith, A.B., Mohammed, M., Scott, S., Giampietro, V. et al. (2008). Dissociated functional brain abnormalities of inhibition in boys with pure conduct disorder and in boys with pure attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, 165, 889–897.
- Scheres, A., Milham, M.P., Knutson, B. & Castellanos, F.X. (2007). Ventral striatal hypo-responsiveness during reward anticipation in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 61, 720–724.
- Schlack, R., Hölling, H., Kurth, B.-M. & Huss, M. (2007). Die Prävalenz der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz*, 50, 827–835.
- Schmidt, S., Ender, S., Schultheiß, J., Gerber-von Müller, G., Gerber, W.D., Steinmann, E. et al. (2012). Das ADHS-Camp. Langzeiteffekte einer intensiv-verhaltenstherapeutischen Maßnahme bei Kindern mit ADHS. *Kindheit und Entwicklung*, 21, 90–102.
- Schmitman, G., Pothmann, M., Petermann, U., Petermann, F. & Zakis, D. (2011). Training sozialer Fertigkeiten für Kinder mit ADHS. Ergebnisse einer Pilotstudie. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 39, 277–285.
- Schoemaker, K., Bunte, T., Wiebe, S.A., Espy, K.A., Dekovic, M. & Matthys, W. (2012). Executive function deficits in preschool children with ADHD and DBD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 53, 111–119.
- Shaw, P., Eckstrand, K., Sharp, W., Blumenthal, J., Lerch, J.P., Greenstein, D. et al. (2007). Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104, 19649–19654.
- Sibley, M.H., Pelham, W.E., Evans, S.W., Gnagy, E.M., Ross, J.M. & Greiner, A.R. (2011). Evaluation of a summer treatment program for adolescents with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Cognitive and Behavioral Practice*, 18, 530–544.
- Sibley, M.H., Smith, B.H., Evans, S.W., Pelham, W.E. & Gnagy, E.M. (2012). Treatment Response to an Intensive Summer Treatment Program for Adolescents With ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 6, 443–448.
- Siniatchkin, M., Glatthaar, N., Gerber-von Müller, G., Pohn-Kristensen, A., Wolff, S., Knochel, S. et al. (2012). Behavioural Treatment Increases Activity in the Cognitive Neuronal Networks in Children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Brain Topography*, 25, 332–344.
- Sonuga-Barke, E., Bitsakou, P. & Thompson, M. (2010). Beyond the dual pathway model: evidence for the dissociation of timing, inhibitory, and delay-related impairments in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49, 345–355.
- Sonuga-Barke, E.J. (1994). On dysfunction and function in psychological theories of childhood disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 35, 801–815.
- Sonuga-Barke, E.J. (2002). Psychological heterogeneity in AD/HD—a dual pathway model of behaviour and cognition. *Behavioural Brain Research*, 130, 29–36.
- Stark, R., Bauer, E., Merz, C.J., Zimmermann, M., Reuter, M., Plichta, M.M. et al. (2011). ADHD related behaviors are associated with brain activation in the reward system. *Neuropsychologia*, 49, 426–434.
- Sun, L., Cao, Q., Long, X., Sui, M., Cao, X., Zhu, C. et al. (2012). Abnormal functional connectivity between the anterior cingulate and the default mode network in drug-naïve boys

- with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Research*, 201, 120–127.
- Swanson, J.M., Kinsbourne, M., Nigg, J., Lanphear, B., Stefanatos, G.A., Volkow, N. et al. (2007). Etiologic subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: brain imaging, molecular genetic and environmental factors and the dopamine hypothesis. *Neuropsychology Review*, 17, 39–59.
- Tamm, L., Barnea-Goraly, N. & Reiss, A.L. (2012). Diffusion tensor imaging reveals white matter abnormalities in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Psychiatry Research*, 202, 150–154.
- Tischler, L., Karpinski, N. & Petermann, F. (2011). Evaluation des neuropsychologischen Gruppenprogramms ATTENTIONER zur Aufmerksamkeitstherapie bei Kindern und Jugendlichen. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 22, 75–85.
- Toussaint, A., Petermann, F., Schmidt, S., Petermann, U., Gerbert von Müller, G., Siniatchkin, M. et al. (2011). Wirksamkeit verhaltenstherapeutischer Maßnahmen auf die Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS. *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie*, 59, 25–36.
- Uebel, H., Albrecht, B., Asherson, P., Borger, N.A., Butler, L., Chen, W. et al. (2010). Performance variability, impulsivity errors and the impact of incentives as gender-independent endophenotypes for ADHD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 51, 210–218.
- Vaidya, C.J. & Stollstorff, M. (2008). Cognitive neuroscience of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: current status and working hypotheses. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 14, 261–267.
- Valera, E.M., Faraone, S.V., Murray, K.E. & Seidman, L.J. (2007). Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 61, 1361–1369.
- van Ewijk, H., Heslenfeld, D.J., Zwiers, M.P., Buitelaar, J.K. & Oosterlaan, J. (2012). Diffusion tensor imaging in attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36, 1093–1106.
- Vaurio, R.G., Simmonds, D.J. & Mostofsky, S.H. (2009). Increased intra-individual reaction time variability in attention-deficit/hyperactivity disorder across response inhibition tasks with different cognitive demands. *Neuropsychologia*, 47, 2389–2396.
- Volkow, N.D., Wang, G.J., Kollins, S.H., Wigal, T.L., Newcorn, J.H., Telang, F. et al. (2009). Evaluating dopamine reward pathway in ADHD: clinical implications. *Journal of the American Medical Association*, 302, 1084–1091.
- Wang, L., Zhu, C., He, Y., Zang, Y., Cao, Q., Zhang, H. et al. (2009). Altered small-world brain functional networks in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Human Brain Mapping*, 30, 638–649.
- Wangler, S., Gevensleben, H., Albrecht, B., Studer, P., Rothenberger, A., Moll, G.H. et al. (2011). Neurofeedback in children with ADHD: specific event-related potential findings of a randomized controlled trial. *Clinical Neurophysiology*, 122, 942–950.
- Waskewitz, S., Petermann, F., Petermann, U. & Büttner, P. (2010). Videogestützte Elterntrainings mit aggressiven Kindern. *Kindheit und Entwicklung*, 19, 255–263.
- Wilens, T.E., Hammerness, P., Martelon, M., Brodziak, K., Utzinger, L. & Wong, P. (2010). A controlled trial of the methylphenidate transdermal system on before-school functioning in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 71, 548–556.
- Williams, N.M., Zaharieva, I., Martin, A., Langley, K., Mantripragada, K., Fossdal, R. et al. (2010). Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: a genome-wide analysis. *Lancet*, 376, 1401–1408.
- Wilson, V.B., Mitchell, S.H., Musser, E.D., Schmitt, C.F. & Nigg, J.T. (2011). Delay discounting of reward in ADHD: application in young children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 52, 256–264.
- Witthöft, J., Koglin, U. & Petermann, F. (2010). Zur Komorbidität von aggressiven Verhalten und ADHS. *Kindheit und Entwicklung*, 19, 218–227.
- Witthöft, J., Koglin, U. & Petermann, F. (2011). Neuropsychologische Korrelate aggressiv-dissozialen Verhaltens. *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie*, 59, 11–23.
- Wu, J., Xiao, H., Sun, H., Zou, L. & Zhu, L.Q. (2012). Role of Dopamine Receptors in ADHD: A Systematic Meta-analysis. *Molecular Neurobiology*, 45, 605–620.
- Yamashita, Y., Mukasa, A., Honda, Y., Anai, C., Kunisaki, C., Koutaki, J. et al. (2010). Short-term effect of American summer treatment program for Japanese children with attention deficit hyperactivity disorder. *Brain & Development*, 32, 115–122.
- Zang, Y.F., He, Y., Zhu, C.Z., Cao, Q.J., Sui, M.Q., Liang, M. et al. (2007). Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI. *Brain & Development*, 29, 83–91.
- Zhu, J., Zhang, X., Xu, Y., Spencer, T.J., Biederman, J. & Bhidre, P.G. (2012). Prenatal nicotine exposure mouse model showing hyperactivity, reduced cingulate cortex volume, reduced dopamine turnover, and responsiveness to oral methylphenidate treatment. *Journal of Neuroscience*, 32, 9410–9418.

Dipl.-Psych. Elisabeth Steinmann  
Prof. Dr. Wolf-Dieter Gerber

Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
Diesterwegstr. 10–12  
DE-24113 Kiel  
steinmann@med-psych.uni-kiel.de  
gerber@med-psych.uni-kiel.de