



K.-H. Krause



S. Dresel

Neurobiologie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung

Klaus-Henning Krause¹, Stefan Dresel² und Johanna Krause³

¹Friedrich-Baur-Institut und ²Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Ludwig-Maximilians-Universität München

³Praxis für Psychiatrie und Psychotherapie, Ottobrunn bei München

psycho 26 (2000) 199-208

Wie bei vielen psychiatrischen Erkrankungen kontrastiert bislang auch bei der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) die potenziell sehr starke subjektive und objektive Beeinträchtigung mit dem Fehlen spezifischer biologischer Marker, welche die Diagnose zusätzlich sichern würden. Eine organische Basis der Symptome wurde gleichwohl bereits von Still, der 1902 die Kombination von Überaktivität, Aufmerksamkeitsstörung und Verhaltensauffälligkeiten bei Kindern beschrieb (74), vermutet. Später wiesen Begriffe wie MCD (minimal cerebral dysfunction) oder das in der Schweiz noch gebräuchliche POS (psychoorganisches Syndrom) auf den vermuteten organischen Ursprung hin. Inwieweit Schwangerschafts- oder Geburtskomplikationen zur Entwicklung oder Ausprägung einer ADHS beitragen, ist unklar (30). Klinisch evident ist, dass Patienten mit einer Schädigung im Bereich des Frontalhirns häufig ähnliche Symptome wie die bei der ADHS beschriebenen aufweisen.

Die eigentliche Beschäftigung mit den neurobiologischen Grund-

Die bisher durchgeführten biochemischen, neurophysiologischen, radiologischen, nuklearmedizinischen und molekulargenetischen Untersuchungen zu möglichen Ursachen der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) lassen vermuten, dass auf genetischer Basis eine Dysfunktion der Katecholamine im frontostriatalen System vorliegt. Diese Störungen im Katecholaminhaushalt – hier scheint vor allem Dopamin betroffen zu sein – führen zu Beeinträchtigungen der motorischen Kontrolle, der Impulsivität sowie der Reizwahrnehmung und -verarbeitung. Erstmals konnte gezeigt werden, dass sich die im Vergleich zu Kontrollpersonen erhöhte Dopamintransporterdichte im Striatum betroffener Erwachsener durch Methylphenidat deutlich reduzieren lässt.

lagen der ADHS begann erst in den 70er Jahren. Die vorliegende Übersicht befasst sich mit den hierbei entdeckten neurochemischen, neurophysiologischen und radiologischen Aspekten, deren wesentliche Resultate in Zusammenhang mit dem noradrenergen und dopaminergen System in den Abbildungen 1 und 2 dargestellt sind. Genetische Untersuchungen belegen immer klarer, dass bei der ADHS in den meisten Fällen eine eindeutige genetische Komponente besteht, wobei molekulargenetische Auffälligkeiten speziell beim Dopamintransporter-Gen sowie beim D2- und D4-Dopaminrezeptor-Gen gefunden wurden (16, 18, 36, 72).

Früher wurden häufig Umweltfaktoren als Ursache der ADHS angenommen. So kann zwar ein ungünstiges soziales Milieu wie generell bei allen psychischen Erkrankungen bei entsprechender

Disposition auch Auswirkung und Ausprägung der Symptome einer ADHS modifizieren, ist aber keinesfalls als entscheidende Ursache anzusehen (30). Eine Verursachung der ADHS durch Zucker, Milch, Eier, Phosphat oder Nahrungsmittelzusätze (19, 31, 38, 51) bestätigte sich in kontrollierten Studien nicht (30, 77, 82). Im Einzelfall können aber Überempfindlichkeiten auf Nahrungsstoffe bei Kindern zu Symptomen wie Hyperaktivität und Aufmerksamkeitsstörung führen, die dann einer entsprechenden Diät bzw. Desensibilisierung zugänglich sind (26,27).

Anatomische und neurochemische Grundlagen

Auf Grund der erstmals 1937 von Bradley (5) beschriebenen

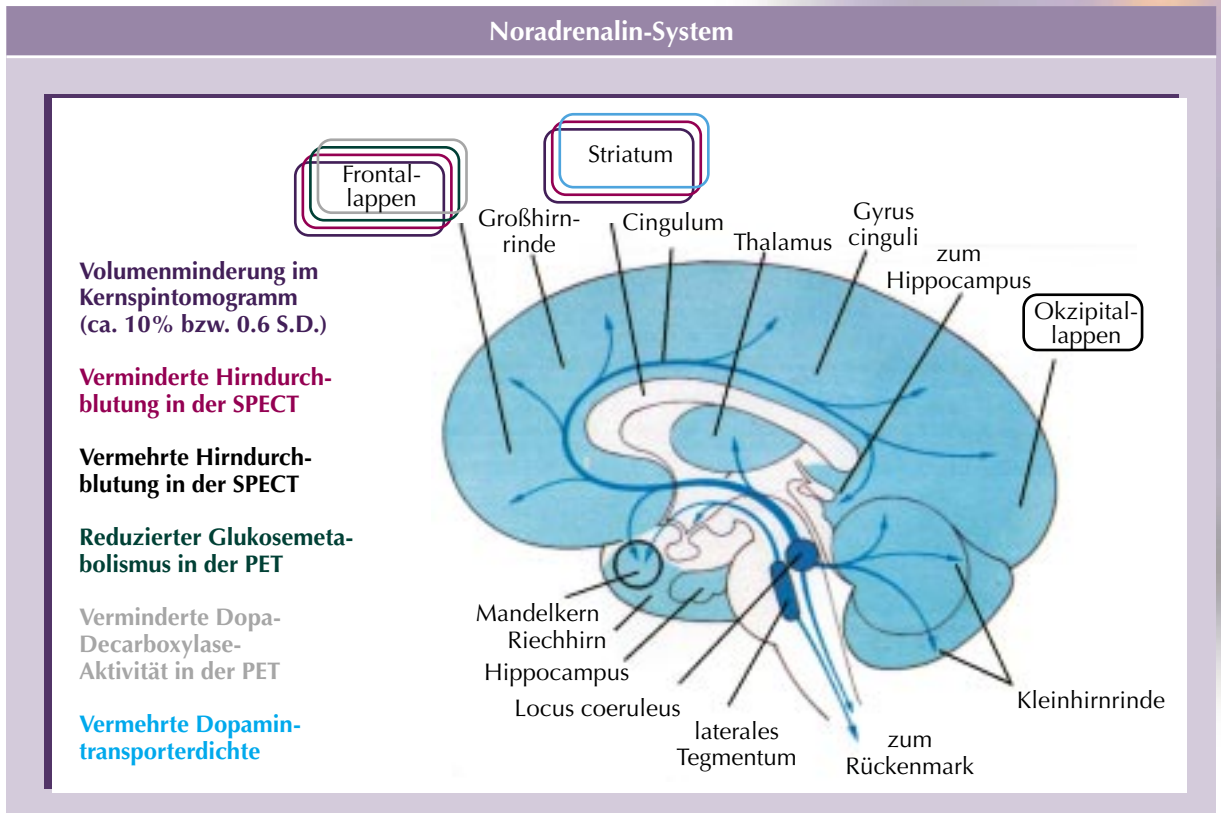


Abb. 1: Noradrenalin-System (blau markiert, modifiziert nach Heimer [40]) in Zusammenschau mit neurobiologischen Befunden bei der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung.

guten Wirksamkeit von Stimulanzien auf die Symptome der ADHS wurde vermutet, dass entsprechend dem Wirkmechanismus dieser Substanzen der ADHS eine Störung im Bereich der biogenen Amine Dopamin und Noradrenalin zu Grunde liegt („Katecholaminhypothese“) (30).

Noradrenalin ist im Gehirn weit verbreitet, am dichtesten in den primären visuellen, auditiven, somatosensorischen und motorischen Regionen; Produktionsort sind Neurone im Locus coeruleus und im lateralen Tegmentum (Abb. 1). Wichtige noradrenerge Wechselbeziehungen bestehen zwischen Locus coeruleus und präfrontalem Kortex (3). Die noradrenergen Neurone sind aktiv im normalen Wachzustand und zeigen verminderte Entladungen während Schlaf und Zuständen mit beeinträchtigter Aufmerksamkeit. Es wird vermutet, dass Noradrenalin seine positiven kognitiven Effekte an alpha-2-A-adrenergen Rezeptoren im Kortex entfaltet.

Dopamin ist ganz im Gegensatz zu Noradrenalin in den primären sensomotorischen kortikalen Hirnregionen nur gering vertreten, dafür dicht im präfrontalen Kortex und im Striatum sowie den Assoziationsbahnen zu den temporalen und parietalen Lappen (Abb. 2). Produktionsort sind Kerngebiete im Mittelhirn (ventrales Tegmentum und Pars compacta der Substantia nigra). Vom ventralen Tegmentum aus laufen Projektionsbahnen zum Nucleus accumbens, dem mit dem limbischen System eng verknüpften Anteil des Striatums (mesokortikolimbisches System), von der Substantia nigra aus zum Körper des Striatums (mesostriatales System) (1). Das mesostriatale System wird als wesentlich für stereotype Verhaltensweisen und Zuwendung und Aufrechterhaltung von Aufmerksamkeit angesehen, das mesokortikolimbische System für motorische Aktivität, Neugierde und Entwicklung von Handlungsstrategien (15). Der Nucleus accumbens erscheint besonders

wichtig für Motivation und Belohnungssystem und weist enge Verbindungen zu anderen Strukturen des limbischen Systems auf. Diese Dopamineffekte werden möglicherweise durch postsynaptische Dopamin Typ 1 (D1) Rezeptoren vermittelt (81).

Anatomisch wird beim „Aufmerksamkeitssystem“ ein vorderes und hinteres System unterschieden (65). Das hintere System beinhaltet den rechten Parietallappen, die Colliculi superiores und das Pulvinar (hinterer Thalamusanteil). Diese Strukturen sind wichtig für die Erkennung von neuen Stimuli. Das vordere System – Cingulum und präfrontaler Kortex – sind für das Arbeitsgedächtnis, die nicht fokussierte Aufmerksamkeit, Reizhemmungsmechanismen und die so genannten exekutiven Funktionen wie Organisation, Setzen von Prioritäten und Selbstkontrolle verantwortlich. Die Modulation und Steuerung all dieser Funktionen findet in subkortikalen Strukturen – im Wesentlichen im Striatum und Thala-

des Dopamins, im Liquor wurden nicht bestätigt (11, 61, 85). Am konsistentesten erschien eine Erniedrigung von 3-Methoxy-4-hydroxyphenethylenglycol (MHPG), dem dominierenden zentralen Metaboliten von Noradrenalin im Urin (63,85), aber auch dies wurde nicht von allen Autoren bestätigt (11). Möglicherweise ist der Anstieg der Katecholamine durch Stress bei Kindern mit ADHS nicht so ausgeprägt wie bei Normalpersonen (64). Eventuell spielt hierbei auch eine Störung im Adrenalinhaushalt eine Rolle (37, 39) – Adrenalin trägt wesentlich zur Regulation der Entladungsrate des Locus coeruleus bei (64).

Bisher ging man davon aus, dass Fehlfunktionen von Serotonin keine wesentliche Rolle bei der ADHS spielen, dies ergibt sich aus dem weitgehenden Fehlen einer Wirksamkeit der ausschließlich serotonerg wirkenden Pharmaka. Neue tierexperimentelle Untersuchungen könnten aber dafür sprechen, dass auch Störungen im Serotoninhaushalt bei der ADHS vorliegen (33). Beim Vergleich der Plasmaspiegel von Serotonin, Noradrenalin, Dopa und Lipiden zwischen Kindern mit schwer und leicht ausgeprägter ADHS wurde lediglich für Serotonin eine Tendenz zu niedrigeren Werten bei Kindern mit schwerer ausgeprägter ADHS, bei den übrigen keine Unterschiede gefunden (73). In diesem Zusammenhang erscheint wesentlich, dass Serotonin bekanntermaßen eine wichtige Rolle bei häufig mit der ADHS gemeinsam auftretenden Störungen wie Depression, Angststörungen, Zwangserkrankungen und aggressivem Verhalten spielt. Studien zeigten, dass niedrige Werte des Serotoninmetaboliten 5-Hydroxyindolessigsäure im Liquor mit impulsiven und aggressiven Verhaltensstörungen einhergingen (48, 78).

Neurophysiologische Messungen

Bei quantitativen EEG-Analysen wurden Unterschiede zwischen

Kontrollpersonen und Patienten mit ADHS gefunden, insbesondere eine Verlangsamung über den frontalen Hirnregionen (14, 49, 55, 59, 77). In neuesten Untersuchungen wurde diese Verlangsamung über dem frontalen Kortex bestätigt (62). Eine gute Übersicht über bisher durchgeführte quantitative EEG-Untersuchungen gibt Tannock. Sie resümiert, dass mit den bisherigen Untersuchungstechniken das quantitative EEG als diagnostisches Verfahren noch nicht valide genug erscheint (76). Mehrere Untersucher fanden niedrige Amplituden von ereigniskorrelierten Potentialen (P 300) (6, 44, 45, 67, 75), die auf Probleme bei der Signalerkennung und -verarbeitung hindeuten. Dabei war P 300 kleiner sowohl bei akustischen als auch bei visuellen Reizen. Interessant sind auch die Befunde von Lahat et al., die bei Bestimmung der frühen akustisch evozierten Hirnstammpotentialen Auffälligkeiten bei Patienten mit ADHS beschrieben; dies spricht für eine zusätzliche Störung bereits bei der frühen Wahrnehmung auditorischer Reize (50).

Bildgebende Verfahren

Eine Fülle von Informationen hinsichtlich neurobiologischer Grundlagen der ADHS erbrachte die Anwendung bildgebender Verfahren, wobei zunächst mittels Computertomographie und Kernspintomographie versucht wurde, strukturelle Anomalien zu erfassen. Tiefere Einblicke in Störungen der Hirndurchblutung und des Hirnstoffwechsels ermöglichen funktionelle Kernspintomographie, SPECT- und PET-Untersuchungen.

Computertomographie und Kernspintomographie

Bei computertomographischen Untersuchungen fanden sich inkonsistente Befunde, die überzeugende strukturelle Veränderungen nicht erkennen ließen (70). Dagegen wurden bei kernspintomographischen Untersuchungen Größenabnahmen des Frontallappens, insbesondere der rechten Seite (42), des Corpus

callosum (4, 32, 35, 43, 69) sowie der Basalganglien (12, 41) nachgewiesen, allerdings mit teilweise widersprüchlichen Resultaten (70). In der bisher umfangreichsten kernspintomographischen Studie fand sich eine signifikante Größenabnahme von rechtem Frontalhirn, rechtem Nucleus caudatus, rechtem Globus pallidus und Kleinhirn (13). Die Befunde bezüglich rechtem Frontalhirn und Nucleus caudatus wurden 1997 von Casey et al. bestätigt (9), während in einer anderen Studie eine Vergrößerung des Nucleus caudatus vor allem rechts gefunden wurde (56). Insgesamt sind die Ergebnisse der computer- und kernspintomographischen Untersuchungen bislang nicht hinreichend spezifisch, um diese Verfahren zu diagnostischen Zwecken einzusetzen.

Funktionelle Kernspintomographie

Rubia et al. fanden mittels funktioneller Kernspintomographie bei Testung der motorischen Reaktion bei Jugendlichen mit ADHS eine erniedrigte Aktivierung in rechtsseitigen präfrontalen Systemen sowie im linken Caudatum im Vergleich zu Normalpersonen (66). Busch et al. bestätigten eine Dysfunktion im vorderen Gyrus cinguli (7). Hochinteressante Resultate gewann Vaidya mittels funktioneller Kernspintomographie bei zehn Jungen mit ADHS im Vergleich zu sechs Nichtbetroffenen, die zwei Aufmerksamkeitstests (go/no go-Aufgaben) durchführten, jeweils vor und unter Einnahme von Methylphenidat. Die Kinder mit ADHS schnitten hierbei schlechter ab: Vor Methylphenidat-Einnahme zeigten sie vermehrte frontale und verminderte striatale Aktivierung, Methylphenidat besserte bei einem Test die Leistung in beiden Gruppen, beim anderen nur bei den von ADHS Betroffenen. Dabei fand sich eine vermehrte frontale Aktivierung durch Methylphenidat bei beiden Gruppen, im Gegensatz hierzu sank die striatale Aktivierung bei fünf von sechs der gesunden Kontrollen, während sie bei acht der zehn Kinder mit ADHS stieg (79). Dies legt den Verdacht nahe, dass Methyl-

phenidat die striatalen Funktionen möglicherweise bei Gesunden anders beeinflusst als bei Patienten mit ADHS.

PET

In PET-Untersuchungen mit [F-18]Fluorodesoxyglucose (FDG) beschrieben Zametkin et al. einen um 8,1% verminderten Glukoseumsatz bei Erwachsenen mit ADHS während eines auditorischen CPT (continous performance test) im Frontallappen links (84). Keine signifikanten Störungen fanden Zametkin et al. sowie Ernst et al. mit der gleichen Untersuchungstechnik bei Jugendlichen mit ADHS (28, 83).

Interessante Resultate bezüglich des akuten Effektes von d-Amphetamin und Methylphenidat auf den Glukosemetabolismus im Gehirn beschrieben Matochik et al. im PET: Unter d-Amphetamin war ein erhöhter Metabolismus im rechten Nucleus caudatus, ein erniedrigter in der rechten Rolandi-Region und rechts anterioren inferioren frontalen Regionen nachzuweisen, während unter Methylphenidat der Metabolismus links frontal posterior sowie links parietal superior anstieg, links parietal und links parieto-occipital sowie frontal anterior medial absank, was eine unterschiedliche Wirkungsweise der Stimulanzien nahe legt (58). Dagegen fanden die gleichen Autoren bei Langzeitgabe von Stimulanzien bei Erwachsenen mit ADHS bei guter klinischer Besserung keine signifikante Änderung des Glukosemetabolismus, weder unter d-Amphetamin noch unter Methylphenidat im PET (57).

Aus den Resultaten wurde geschlossen, dass PET-Untersuchungen mit FDG aufgrund der schlechten zeitlichen Auflösung nicht sensitiv genug sind, um Medikamenteneffekte zu erfassen. Es wurden daher andere Radiopharmaka wie [O-15]H₂O und [F-18]DOPA eingesetzt. Studien mit [F-18]DOPA zeigten eine deutliche Abnahme der Dopa-Decarboxylase-Aktivität im präfrontalen Kortex bei ADHS im Vergleich zu Gesunden mit Betonung im Bereich der medialen und

linksseitigen präfrontalen Regionen. Diese verminderte Dopa-Decarboxylase-Aktivität frontal wurde als ein sekundärer Effekt eines primären subkortikalen dopaminergen Defizits interpretiert (29). Schweitzer et al. zeigten in einer Studie mit [O-15]H₂O, dass Kontrollpersonen eine signifikante Aktivierung des primären visuellen Kortex und des visuellen Assoziationskortex nach intellektueller Stimulation zeigten, wobei sich über die Zeit die Leistung verbesserte und eine Verminderung der Aktivierung im linken Temporallappen sowie im Cerebellum nachweisbar wurde. Patienten mit ADHS verbesserten ihre Leistung nicht und zeigten eine zunehmende Aktivierung des Temporallappens links superior bei keiner nachweisbaren Verminderung der Aktivierung in anderen Regionen (68). Diese Ergebnisse weisen auf eine Störung exekutiver Funktionen hin. In einer anderen Studie mit [O-15]H₂O erhielten acht gesunde Versuchspersonen d-Amphetamin und Plazebo vor Durchführung einer mit präfrontaler und hippocampaler Aktivierung assoziierten Testaufgabe. D-Amphetamin erhöhte den Blutfluss zur entsprechenden Region bei gleichzeitiger Erniedrigung in den nicht betroffenen Regionen (60).

SPECT

Mit Xenon-133-Inhalations-SPECT fanden Lou et al. eine verminderte Durchblutung im Frontallappenbereich und im Striatum, vor allem rechts, mit Tendenz zur Normalisierung nach Gabe von Methylphenidat, weiterhin eine erhöhte Durchblutung im Okzipitalappen (52, 53, 54). Mit [Tc-99m]HMPAO-SPECT wurde eine reduzierte präfrontale Aktivität während der Durchführung von Rechenaufgaben beschrieben (2). Mittels [I-123]IMP-SPECT fanden Sieg et al. eine Abnahme der rechtsseitigen striatalen sowie der linksseitigen frontalen und parietalen Aktivität (71). Möglicherweise wegweisend für die Diagnostik der ADHS könnten kürzlich unabhängig voneinander mit zwei unter-

Striatäre Dopamintransporter

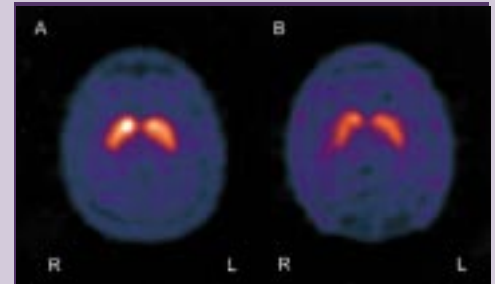


Abb. 3: Darstellung der striatären Dopamintransporter im Tc-99m-TRODAT-1-SPECT bei einem Erwachsenen mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. A: erhöhte Dichte vor Therapiebeginn, B: deutlich reduzierte Dichte unter Einnahme von Methylphenidat.

schiedlichen SPECT-Verfahren erfolgte spezifische Darstellungen der Dopamin-Transporter im Gehirn von erwachsenen Patienten mit ADHS sein.

Nachdem viele der oben erwähnten bildgebenden Untersuchungen Hinweise auf eine striatäre Störung bei der ADHS erbracht hatten und die Wirkung von Methylphenidat auf die vor allem in diesem Bereich des Gehirns lokalisierten Dopamin-Transporter aus Tierversuchen bekannt ist, lag es nahe, die Dopamin-Transporter bei Patienten mit ADHS zu untersuchen. Diese Möglichkeit eröffnete sich durch Benutzung von radioaktiv markierten Liganden, die speziell an das Dopamin-Transporter-System binden. Eine Arbeitsgruppe in Boston verwendete hierbei mit Jod-123 markiertes Altropan (22), die Gruppe aus München und Philadelphia den mit Technetium-99m markierten Kokain-Abkömmling TRODAT-1 (23). Beide Studien belegen eine deutlich höhere Konzentration der Dopamin-Transporter im Striatum von erwachsenen Patienten mit ADHS im Vergleich zu normalen gleichaltrigen Kontrollpersonen (22, 24, 47). Untersuchungen an größeren Kollektiven werden zeigen, ob die Spezifität der Methode ausreichend hoch ist, um sie als diagnostisches Mittel einzusetzen und ob möglicherweise mit dieser Methodik zwischen den verschie-

denen Typen der ADHS differenziert werden kann. In Übereinstimmung mit diesen SPECT-Befunden wurde eine vermehrte Expression des Dopamintransporter-Gens (DAT1) bei der ADHS nachgewiesen (20). Neurochemisch ist davon auszugehen, dass bei einer Erhöhung der Dopamintransporter, die ja Dopamin am synaptischen Spalt zurücktransportieren, weniger Dopamin für die dopamin-abhängigen Neurone zur Verfügung steht. Die Vermehrung der Dopamintransporter könnte die von Ernst et al. (29) beschriebene verminderte Dopa-Decarboxylase-Aktivität frontal erklären.

Die Resultate der Münchener Gruppe zeigten aber nicht nur die Störung der Dopamin-Transporter, sondern belegten erstmals in vivo und intraindividuell bei Patienten mit ADHS, dass der gestörte Stoffwechsel durch Methylphenidat korrigiert wird: Unter Gabe von 3 x 5 mg täglich fand sich nach vier Wochen bei allen Patienten eine deutliche Reduktion der Dopamintransporter-Konzentrationen (24, 46, 47) (Abb. 3), die bereits unter dieser niedrigen Dosis im Mittel sogar niedriger lagen als beim Kontrollkollektiv. Bei Normalpersonen konnten Volkow et al. in einer PET-Untersuchung mit [C-11]Cocain gleichfalls eine Abnahme der Dopamintransporter unter Methylphenidat nachweisen (80). Zusammenfassend bestätigen diese neuesten SPECT-Untersuchungen die Vermutung, dass bei der ADHS eine spezifische Störung des Dopamin-Systems im Striatum vorliegt, die sich durch Einnahme von Stimulanzien korrigieren lässt.

Summary

From the results of biochemical, neurophysiological, neuroimaging and molecular genetic studies it can be suspected, that in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) on a genetic basis dysfunctions of the catecholamine system, especially of dopamine, lead to lower motor control and higher impulsivity as well as disturbances in the perception of stimuli

and their subsequent processing. For the first time it could be demonstrated, that in adults with ADHD the increased striatal dopamine transporter density is markedly reduced under methylphenidate-therapy.

KeyWords

attention deficit hyperactivity disorder – dopamine transporter-therapy – neurobiology – methylphenidate

Literatur

1. Afifi, A.K.: Basal ganglia: Functional anatomy and physiology. Part I. J. Child. Neurol. 9 (1994), 249-260.
2. Amen, D.G., J.H. Paldi, R.A. Thisted: Brain SPECT imaging. J. Amer. Acad. Child. Adol. Psychiatry 32 (1993), 1080-1081.
3. Arnsten, A.F.T., J.C. Steere, R.D. Hunt: The contribution of α 2-noradrenergic mechanism to prefrontal cortical cognitive function. Arch. Gen. Psychiatry. 53 (1996), 448-455.
4. Baumgardner, T.L., H.S. Singer, M.B. Denckla, M.A. Rubin, M.T. Abrams, M.J. Colli, A.L. Reiss: Corpus callosum morphology in children with Tourette syndrome and attention deficit hyperactivity disorder. Neurology 47 (1996), 477.
5. Bradley, C.: The behaviour of children receiving Benzedrine. Am. J. Psychiatry 94 (1937), 577-585.
6. Brandeis, D., T.H. van Leeuwen, K. Rubia, D. Vitacco, J. Steger, R.D. Pascual-Marqui, H.C. Steinhausen: Neuroelectric mapping reveals precursor of stop failures in children with attention deficits. Behav. Brain Res. 94 (1998), 111-125.
7. Bush, G., J.A. Frazier, S.L. Rauch, L.J. Seidman, P.J. Whalen, M.A. Jenike, B.R. Rosen, J. Biederman: Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the Counting Stroop. Biol. Psychiatry 45 (1999), 1542-1552.
8. Carter, C.S., P. Krenner, M. Chaderjian, C. Northcutt, V. Wolfe: Asymmetrical visual-spatial attentional performance in ADHD: Evidence for a right hemisphere deficit. Biol. Psychiatry 37 (1995), 789-797.
9. Casey, B.J., F.X. Castellanos, J.N. Giedd, W.L. Marsh, S.D. Hamburger, A.B. Schubert, Y.C. Vauss, A.C. Vaituzis, D.P. Dickstein, S.E. Sarfatti, J.L. Rapoport: Implication of right frontostriatal circuitry in response inhibition and attention-deficit/hyperactivity disorder. J. Amer. Acad. Child. Adol. Psychiatry 36 (1997), 374-383.
10. Castellanos, F.X., J. Elia, M.J. Kruesi, C.S. Gulotta, I.N. Mefford, W.Z. Potter, G.F. Ritchie, J.L. Rapoport: Cerebrospinal

- fluid monoamine metabolites in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. Psychiatry Res. 52 (1994), 305-316.
11. Castellanos, F. X., J.N. Giedd, P. Eckburg, W.L. Marsh, A.C. Vaituzis, D. Kaysen, S.D. Hamburger, J.L. Rapoport: Quantitative morphology of the caudate nucleus in attention deficit hyperactivity disorder. Amer. J. Psychiatry 151 (1994), 1791-1796.
12. Castellanos, F. X., J.N. Giedd, W.L. Marsh, S.D. Hamburger, A.C. Vaituzis, D.P. Dickstein, S.E. Sarfatti, Y.C. Vauss, J.W. Snell, N. Lange, D. Kaysen, A.L. Krain, G.F. Ritchie, J.C. Rajapakse, J.L. Rapoport: Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention deficit hyperactivity disorder. Arch. Gen. Psychiatry 53 (1996), 607-616.
13. Castellanos, F.X.: Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. Clin. Pediatr. 36 (1997), 381-393.
14. Chabot, R.J., H. Merkin, L.M. Wood, T.L. Davenport, G. Serfontein: Sensitivity and specificity of QEEG in children with attention deficit or specific developmental learning disorders. Clin. Electroencephal. 27 (1996), 26-34.
15. Clark, C.R., G.M. Geffen, L.B. Gefen: Catecholamines and attention I: Animal and clinical studies. Neurosci. Biobehav. Rev. 11 (1987), 341-352.
16. Comings, D.E., B.G. Comings, D. Muhleman, G. Dietz, B. Shahbahrani, D. Tast, E. Knell, P. Kocsis, R. Baumgarten, B.W. Kovacs: The dopamine D 2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. JAMA 266 (1991), 1793-1800.
17. Commission, J.W.: Monoamine metabolites: Their relationship and lack of relationship to monoaminergic neuronal activity. Biochem. Pharmacol. 34 (1985), 1127-1131.
18. Cook, E.H.J., M.A. Stein, M.D. Krasowski, N.J. Cox, D.M. Olkon, J.E. Kieffer, B.L. Leventhal: Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene. Am. J. Human. Genet. 56 (1995), 993-998.
19. Crook, W.L.: Can your child read? Is he hyperactive? Pedicenter Press, Jackson, Tenn. 1975.
20. Daly, G., Z. Hawi, M. Fitzgerald, M. Gill: Mapping susceptibility loci in attention deficit hyperactivity disorder: preferential transmission of parental alleles at DAT1, DBH and DRD5 to affected children. Mol. Psychiatry 4 (1999), 192-196.
21. Denkla, M.B.: Biological correlates of learning and attention: What is relevant to learning disability and attention-deficit hyperactivity disorder? Dev. Behav. Ped. 17 (1996), 114-119.
22. Dougherty, D.D., A.A. Bonab, T.J. Spencer, S.L. Rauch, B.K. Madras, A.J. Fischman: Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. Lancet 354 (1999), 2132-2133.
23. Dresel, S.H.J., M.P. Kung, K. Plössl, S.K. Meegalla, H.F. Kung: Pharmacologi-

- cal effects of dopaminergic drugs on in vivo binding of [99mTc]TRODAT-1 to the central dopamine transporters in rats. *Eur. J. Nucl. Med.* 25 (1998), 31-39.
24. Dresel, S., K.H. Krause, J. Krause, H.F. Kung, K. Hahn, K. Tatsch: Hyperkinetisches Syndrom: [Tc-99m]TRODAT-1-SPECT des Dopamintransporters vor und unter Therapie mit Methylphenidat. *Nuklearmedizin (Abstr.)* 39 (2000), A14.
25. Ebert, D., S. Overmeyer: Epidemiologie und Genetik der Aufmerksamkeits- und Aktivitätsstörung im Erwachsenenalter. *Psycho* 26 (2000), im Druck.
26. Egger, J., C.M. Carter, P.J. Graham, D. Gumley, J.F. Soothill: Controlled trial of oligoantigenic treatment in the hyperkinetic syndrome. *Lancet II* (1985), 540-545.
27. Egger, J., A. Stoller, L.M. McEwen: Controlled trial of hyposensitisation in children with food-induced hyperkinetic syndrome. *Lancet* 339 (1992), 1150-1153.
28. Ernst, M., R.M. Cohen, L.L. Liebenauer, P.H. Jons, A.J. Zametkin: Cerebral glucose metabolism in adolescent girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Amer. Acad. Child Adol. Psychiatry* 36 (1997), 1399-1406.
29. Ernst, M., A.J. Zametkin, J.A. Matochik, P.H. Jons, R.M. Cohen: DOPA decarboxylase activity in attention deficit hyperactivity disorder adults. *J. Neurosci.* 18 (1998), 5901-5907.
30. Faraone S.V., J. Biederman: Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol. Psychiatry* 44 (1998), 951-958.
31. Feingold, B.F.: *Why Your Child is hyperactive?* Randam House Filser, New York, 1975.
32. Filipek, P.A., M. Semrud-Clikeman, R.J. Steingard, P.F. Renshaw, D.N. Kennedy, J. Biederman: Volumetric analysis comparing attention-deficit hyperactivity disorder and normal controls. *Neurology* 48 (1997), 589-601.
33. Gainetdinov, R.R., W.C. Wetsel, S.R. Jones, E.D. Levin, M. Jaber, M.G. Caron: Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. *Science* 15 (1999), 397-401.
34. Garcia-Sanchez, C., A. Estevez-Gonzalez, E. Suarez-Romero, C. Junque: Right hemisphere dysfunction in subjects with attention-deficit disorder with and without hyperactivity. *J. Child Neurol.* 12 (1997), 107-115.
35. Giedd, J.N., F.X. Castellanos, B.J. Casey, P. Kozuch, A.C. King, S.D. Hamburger, J.L. Rapoport: Quantitative morphology of the corpus callosum in attention deficit hyperactivity disorder. *Amer. J. Psychiatry* 151 (1994), 665-669.
36. Gill, M., G. Daly, S. Heron, Z. Hawi, M. Fitzgerald: Confirmation of association between attention deficit hyperactivity disorder and a dopamine transporter polymorphism. *Mol. Psychiatry* 2 (1997), 311-313.
37. Girardi, N.L., S.E. Shaywitz, B.A. Shaywitz, K. Marchione, S.J. Fleischman, T.W. Jones, W.V. Tamborlane: Blunted catecholamine responses after glucose ingestion in children with attention deficit disorder. *Ped. Res.* 38 (1995), 539-542.
38. Goyette, C.H., C.K. Connors, T.A. Petti, L.E. Curtis: Effects of artificial colors on hyperkinetic children: a doubleblind challenge study. *Pharmacol. Bull.* 14 (1978), 39-40.
39. Hanna, G.L., E.M. Ornitz, M. Hariharan: Urinary epinephrine excretion during intelligence testing in attention-deficit hyperactivity disorder and normal boys. *Biol. Psychiatry* 40 (1996), 553-555.
40. Heimer, L.: *The human brain and spinal cord. Functional anatomy and dissection guide.* Springer, New York, 1988.
41. Hynd, G.W., M. Semrud-Clikeman, A.R. Lorys, E.S. Novey, D. Eliopoulos: Brain morphology in developmental dyslexia and attention deficit hyperactivity disorder. *Arch. Neurol.* 47 (1990), 919-926.
42. Hynd, G.W., M. Semrud-Clikeman, A.R. Lorys, E.S. Novey, D. Eliopoulos, H. Lyytinen: Corpus callosum morphology in attention deficit hyperactivity disorder: Morphometric analysis of MRI. *J. Learning Dis.* 24 (1991), 141-146.
43. Hynd, G.W., K.L. Hern, E.S. Novey, D. Eliopoulos, R. Marshall, J.J. Gonzalez, K.K. Voeller: Attention deficit-hyperactivity disorder and asymmetry of the caudate nucleus. *J. Child Neurol.* 8 (1993), 339-347.
44. Jonkman, L.M., C. Kemner, M.N. Verbaten, H.S. Koelga, G. Camfferman, R.J. vdGaag, J.K. Buitelar, H. vanEngeland: Event-related potentials and performance of attention-deficit hyperactivity disorder: children and normal controls in auditory and visual selective attention tasks. *Biol. Psychiatry* 41 (1997), 595-611.
45. Klormann, R.: Cognitive event-related potentials in attention deficit disorder. *J. Learn. Disabil.* 3 (1991), 130-140.
46. Krause, J., S. Dresel, K.H. Krause, K. Tatsch, H.F. Kung: Reduction of increased striatal dopamine transporter density in adults with attention deficit hyperactivity disorder under methylphenidate - a study with Tc-99m-TRODAT-1-SPECT (Abstr.). *Eur. Neuropsychopharmacol.* 10 (2000) in press
47. Krause, K.H., S.H. Dresel, J. Krause, H.F. Kung, K. Tatsch: Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: Effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography. *Neurosci. Lett.* 285 (2000), 107-110.
48. Kruesi, M.J., E.D. Hibbs, T.P. Zahn, C.S. Keyser, S.D. Hamburger, J.J. Bartko, J.L. Rapoport: A 2-year prospective follow-up study of children and adolescents with disruptive behavior disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* 49 (1992), 429-435.
49. Kuperman, S., B. Johnson, S. Arndt, S. Lindgren, M. Wolraich: Quantitative EEG differences in a nonclinical sample of children with ADHD and undifferentiated ADD. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 35 (1996), 1009-1017.
50. Lahat, E., E. Avital, J. Barr, M. Berkovitch, A. Arlazoroff, M. Aladjem: BAEP studies in children with attention deficit disorder. *Dev. med. Child Neurol.* 37 (1995), 119-123.
51. Levin, A.C.: Forum on hyperkinesis. *Mod. Med.* 46 (1978), 87.
52. Lou, H.C., L. Henriksen, P. Bruhn: Focal cerebral hypoperfusion in children with dysphoria and/or attention deficit disorder. *Arch. Neurol.* 41 (1984), 825-829.
53. Lou, H.C., L. Henriksen, P. Bruhn, H. Borner, J.B. Nielsen: Striatal dysfunction in attention deficit and hyperkinetic disorder. *Arch. Neurol.* 46 (1989), 48-52.
54. Lou, H.C., L. Henriksen, P. Bruhn: Focal cerebral dysfunction in developmental learning disabilities. *Lancet* 335 (1990), 8-11.
55. Mann, C.A., J.F. Lubar, A.W. Zimmermann, C.A. Miller, R.A. Muenchen: Quantitative analysis of EEG in boys with attention-deficit-hyperactivity disorder: controlled study with clinical implications. *Pediatr. Neurol.* 8 (1992), 30-36.
56. Mataro, M., C. Garcia-Sanchez, C. Junque, A. Estevez-Gonzalez, J. Pujol: Magnetic resonance imaging measurement of the caudate nucleus in adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder and its relationship with neuropsychological and behavioral measures. *Arch. Neurol.* 54 (1997), 963-968.
57. Matochik, J.A., T.E. Nordahl, M. Gross, W.E. Semple, A.C. King, R.M. Cohen, A.J. Zametkin: Effects of acute stimulant medication on cerebral metabolism in adults with hyperactivity. *Neuropsychopharmacology* 8 (1993), 377-386.
58. Matochik, J.A., L.L. Liebenauer, A.C. King, H.V. Szymanski, R.M. Cohen, A.J. Zametkin: Cerebral glucose metabolism in adults with attention deficit hyperactivity disorder after chronic stimulant treatment. *Amer. J. Psychiatry* 151 (1994), 658-664.
59. Matsuura, M., Y. Okubo, M. Toru, T. Kojima, Y. He, Y. Hou, Y. Shen, C.K. Lee: A cross-national EEG study of children with emotional and behavioral problems: a WHO collaborative study in the Western Pacific Region. *Biol. Psychiatry* 34 (1993), 59-65.
60. Mattay, V.S., K.F. Bermann, J.L. Ostrem, G. Esposito, J.D. vanHorn, L.B. Bigelow, D.R. Weinberger: Dextroamphetamine enhances „neural network-specific“ physiological signals: A positron-emission tomography rCBF study. *J. Neurosci.* 16 (1996), 4816-4822.
61. Mercugliano, M.: Neurochemistry of ADHD. In: *Attention deficits and hyperactivity in children and adults.* P.J. Accardo, T.A. Blonds, B.Y. Whitman, M.A. Stein (eds.). Marcel Dekker, New York, Basel, 2000, 59-72.
62. Monastra, V.J., J.F. Lubar, M. Linden, P. vanDeusen, G. Green, W. Wing, A. Phillips, T.N. Fenger: Assessing attention deficit hyperactivity disorder via quantitative electroencephalography: an initial validation study. *Neuropsychology* 13 (1999), 424-433.
63. Oades, R.D.: Attention deficit disorder with hyperactivity (ADDH): The con-

- tribution of catecholaminergic activity. *Prog. Neurobiol.* 29 (1987), 365-391.
64. Pliszka, S.R., J.T. McCracken, J.W. Mass: Catecholamines in attention-deficit hyperactivity disorder: Current perspectives. *J. Amer. Acad. Child Adol. Psychiatry* 35 (1996), 264-272.
65. Posner, M.I., S. Dehaene: Attentional networks. *Trends Neurosci.* 17 (1994), 75-79.
66. Rubia, K., S. Overmeyer, E. Taylor, M. Brammer, S.C. Williams, A. Simmons, E.T. Bullmore: Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: a study with functional MRI. *Am. J. Psychiatry* 156 (1999), 891-896.
67. Satterfield, J.H., A.M. Schell, T. Nicholas: Preferential neural processing of attended stimuli in attention-deficit hyperactivity disorder and normal boys. *Psychophysiology* 31 (1994), 1-10.
68. Schweitzer, J.B., T. Faber, C.D. Kilts, J. Votaw, J.M. Hoffmann, L. Tune: Regional cerebral blood flow during repeated exposure to a vigilance task in adults with attention deficit hyperactivity disorder (Abstract). *Soc. Neurosci.* 21 (1995), 1926.
69. Semrud-Clikeman, M., P.A. Filipek, J. Biederman, R. Steingard, D. Kennedy, P. Renshaw, K. Bekken: Attention-deficit hyperactivity disorder: Magnetic resonance imaging morphometric analysis of the corpus callosum. *J. Amer. Acad. Child Psychiatry* 33 (1994), 875-881.
70. Sieg, K.G., G.R. Gaffney, D.F. Preston, J.A. Hellings: SPECT brain imaging abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder. *Clin. Nucl. Med.* 20 (1995), 55-60.
71. Sieg, K.G.: Neuroimaging and attention deficit hyperactivity disorder. In: Attention deficits and hyperactivity in children and adults. P.J. Accardo, T.A. Blondis, B.Y. Whitman, M.A. Stein (eds.) Marcel Dekker, New York, Basel, 2000, pp 73-118.
72. Smalley, S.L., J.N. Bailey, C.G. Palmer, D.P. Cantwell, J.J. McGough, M.A. Del'Homme, J.R. Asarnow, J.A. Woodward, C. Ramsey, S.F. Nelson: Evidence that the dopamine D 4 receptor is a susceptibility gene in attention deficit hyperactivity disorder. *Mol. Psychiatry* 3 (1998), 427-430.
73. Spivak, B., Y. Vered, R. Yoran-Hegesh, E. Averbuch, R. Mester, E. Graf, A. Weizman: Circulatory levels of catecholamines, serotonin and lipids in attention deficit hyperactivity disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 99 (1999), 300-304.
74. Still, G.F.: The Culostian lectures on some abnormal psychical conditions in children. *Lancet* i. (1902), 1008-1012.
75. Strandburg, R.J., J.T. Marsh, W.S. Brown, R. F. Asarnow, J. Higa, R. Harper, D. Guthrie: Continuous-processing-related event-related potentials in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Biol. Psychiatry* 40 (1996), 964-980.
76. Tannock, R.: Attention deficit hyperactivity disorder: advances in cognitive, neurobiological, and genetic research. *J. Child. Psych. Psychiatry* 39 (1998), 65-99.
77. Tourchette, N.: Biochemical factors in impulsive and violent behavior. *J. NIH Res.* 6 (1994), 27-29.
78. Trott, G.-E.: Das hyperkinetische Syndrom und seine Behandlung. J.A. Barth, Leipzig, Berlin, Heidelberg, 1993.
79. Vaidya, C.J., G. Austin, G. Kirkorian, H.W. Riddlehuber, J.E. Desmond, G.H. Glover, J.D. Gabrieli: Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance study. *Proc. natl. Acad. Sci. USA* 95 (1998), 14494-14499.
80. Volkow, N.D., G.J. Wang, J.S. Fowler, S.J. Gatley, J. Logan; Y.S. Ding, R. Hitzemann, N. Pappas: Dopamine transporter occupancies in the human brain induced by therapeutic doses of oral methylphenidate. *Am. J. Psychiatry* 155 (1998), 1325-1331.
81. Williams, G.V., P.S. Goldman-Rakic: Modulation of memory fields by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex. *Nature*. 376 (1995), 572-575.
82. Wolraich, M. L., J.N. Hannah, T.Y. Pinnock, A. Baumgaertel, J. Brown: Comparison of diagnostic criteria for attention-deficit hyperactivity disorder in a county-wide sample. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry* 35 (1996), 319-324.
83. Zametkin, A.J., J.L. Rapoport: Neurobiology of attention deficit disorder with hyperactivity: Where have we come in 50 years? *J. Amer. Acad. Child Adol. Psychiatry* 26 (1987), 676-686.
84. Zametkin, A.J., T.E. Nordahl, M. Gross, A.C. King, W.E. Semple, J. Rumsey, S. Hamburger, R.M. Cohen: Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *New. Eng. J. Med.* 323 (1990), 1361-1366.
85. Zametkin, A.J., L.L. Liebenauer, G.A. Fitzgerald, A.C. King, D.V. Minkunas, P. Herscovitch, E.M. Yamada, R.M. Cohen: Brain metabolism in teenagers with attention deficit hyperactivity disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 50 (1993), 333-340.

Anschrift für die Verfasser:

Prof. Dr. K.-H. Krause
Friedrich-Baur-Institut
Medizinische Klinik Innenstadt der LMU
München
Ziemssenstr. 1a
80336 München