

*Dies ist ein Download von www.gerald-huether.de
Ein eher „wissenschaftlicher“ Buchbeitrag zum Erkenntnisstand auf dem Gebiet
ADHS-Entstehung und der medikamentösen Therapie mit
Psychostimulanzien. Aus: Bonney, H. (Hrsg.)
ADHS-Kritische Wissenschaft und therapeutische Kunst,
Seiten 79-95, Carl-Auer-Verlag 2008.*

Gerald Hüther

Dopaminerges System, exekutive Frontalhirnfunktionen und die Wirkung von Psychostimulanzien bei Kindern und Jugendlichen mit ADS-Symptomatik

In Deutschland werden gegenwärtig etwa 150 000, weltweit einige Millionen Kinder und Jugendliche, die an einem Aufmerksamkeits-Defizit-Syndrom (ADS) leiden, mit niedrigdosierten Psychostimulanzien behandelt. Die Effizienz dieser Behandlung wird bereits seit den 50er Jahren auf die dopaminfreisetzende Wirkung dieser Substanzen zurückgeführt. Eine unzureichende Aktivität des dopaminergen Systems im Gehirn dieser Kinder wird deshalb für die Entstehung und Aufrechterhaltung der ADS-Symptomatik verantwortlich gemacht.

In diesem Beitrag soll der Frage nachgegangen werden, wie tragfähig diese alten Modellvorstellungen angesichts der in den letzten zwei Jahrzehnten gewonnenen Erkenntnisse im Bereich der Entwicklungsneurobiologie und der Psychopharmakologie heute noch sind.

Die Medizin ist eine anwendungsorientierte Disziplin. Wie in allen anderen anwendungsorientierten Disziplinen entwickeln daher auch die Mediziner ihre handlungsleitenden Modellvorstellungen aus dem, was in der Praxis funktioniert. Was sie unter einer Krankheit verstehen, wie sie entsteht und wie sie zu therapieren ist, wird also immer in erster Linie aus den Erfolgen und Misserfolgen abgeleitet, die Ärzte bei ihren Heilungsbemühungen erzielen. Im Fall von hyperkinetischen und aufmerksamkeitsgestörten Kindern führten diese Bemühungen immer dann zu einem besonders raschen und spürbaren Erfolg, wenn den Kindern ein Mittel aus einer Substanzgruppe verabreicht wurde, die als Psychostimulanzien bezeichnet wird, also Methylphenidat (Ritalin®), D-Amphetamin (Aderall®) und natürlich auch, wenngleich selten öffentlich gemacht, Kokain. Psychostimulanzien, das wussten die Mediziner schon lange, und das steht auch in jedem pharmakologischen Lehrbuch, erhöhen die Dopaminfreisetzung im Gehirn. Wenn sich durch eine solche pharmakologische Erhöhung der Dopaminfreisetzung eine derartig dramatische Verbesserung der Symptomatik von hyperaktiven und/oder aufmerksamkeitsgestörten Kindern erreichen läßt, so mußte im Gehirn der

betreffenden Patienten eine unzureichende Dopaminsynthese oder – freisetzung für die Entstehung und Aufrechterhaltung des gestörten Verhaltens verantwortlich sein. Diese Schlussfolgerungen war jedermann so einleuchtend und logisch, dass heute nur noch schwer nachvollziehbar ist, wer diese „Dopaminmangelhypothese“ als Ursache von Hyperaktivität und Aufmerksamkeitsstörung zuerst formuliert hat.

Als diese Modellvorstellung entstand, galten beide Verhaltensauffälligkeiten noch als Hauptsymptome eines Krankheitsbildes, das bis dahin als Minimal Cerebral Dysfunction (MCD) bezeichnet worden war. Nicht nur der Nachweis, dass bei vielen Kindern mit MCD keine Anzeichen einer Hirnschädigung vorlagen, sondern auch der erfolgreiche Einsatz und die Ausbreitung der Psychostimulanzien-Behandlung bei Kindern mit diesem Störungsbild, und nicht zuletzt das aus der Wirkung dieser Medikamente abgeleitete „neurobiologische (hirnorganische) Modell“ zur Erklärung dieses Störungsbildes bildeten die entscheidenden Voraussetzungen für den Entschluss der American Psychiatric Association, die Bezeichnung „Attention Deficit Hyperactivity Disorder“ (ADHS, neuerdings ADS) für diese Störung einzuführen und sie in den Katalog psychischer Erkrankungen (ICD-10, DSM-IV) aufzunehmen. Innerhalb weniger Jahre kam es nachfolgend zu einem dramatischen Anstieg der mit dieser Erkrankung diagnostizierten und mit Psychostimulanzien behandelten Kinder und Jugendlichen, zunächst in den USA und dann auch in Europa. Inzwischen werden nach Schätzungen des International Narcotics Control Board, der Drogenüberwachungsbehörde der UNO, weltweit ca. 10 Mio. Kinder und Jugendliche mit Psychostimulanzien behandelt. ADS ist inzwischen das von allen kinder- und jugendpsychiatrischen Störungen mit Abstand am intensivsten erforschte Krankheitsbild. Trotz dieser intensiven Forschungsanstrengungen ist es bis heute jedoch nicht gelungen, das ursprünglich allein aus der Medikamentenwirkung abgeleitete Dopamindefizit im Gehirn der betreffenden Patienten auch wirklich nachzuweisen.

1. Neue Erkenntnisse der Wirkung von Psychostimulanzien

Unabhängig und weitgehend unbemerkt von dieser sog. ADS-Forschung sind Psychopharmakologen bei ihrer Suche nach den Wirkungen und Wirkungsmechanismen von Psychostimulanzien einen wesentlichen Schritt vorangekommen. Mit Hilfe neuer, in vivo einsetzbarer Verfahren zur Messung der Dopaminfreisetzung (Mikrodialyse) konnten sie im Gehirn von Versuchstieren zeigen, dass die nach Verabreichung von Amphetamin, Methylphenidat oder Kokain in den Zielgebieten dopaminerger Projektionen messbaren Veränderungen der Dopaminfreisetzung ganz entscheidend von der Dosierung und der Art der Anflutung der betreffenden Substanzen abhängen. So führt Methylphenidat in Dosen oberhalb von 10 mg/kg zu deutlich erhöhtem extrazellulären Dopamin z.B. im Bereich der Basalganglien, Hippocampus oder präfrontalen Kortex (Kuczenski und Segal 1997, Marsteller

et al 2002, Huff und Davies 2002, Bymaster et al 2002). Kuczenski und Segal (2002) haben dann den interessanten Versuch unternommen, die Gabe von Methylphenidat bei Kindern und Jugendlichen mit ADHD noch besser pharmakologisch im Tiermodell zu simulieren. Sie verabreichten Ratten oral Methylphenidat in Dosen zwischen 0,75 – 3 mg/kg, was unterhalb der Schwelle für lokomotorische Aktivierung war. Die Autoren fanden bei diesen Dosen lediglich einen Anstieg von extrazellulärem Noradrenalin im Hippocampus, jedoch keine vermehrte Freisetzung von Dopamin im ventralen Striatum und dem Nucl. accumbens. Untersuchungen von Gerasimov et al (2000) ergaben, dass nach intraperitonealer Gabe von Methylphenidat in Dosen von 5 und 10 mg/kg der Anstieg von extrazellulärem Dopamin im Nucl. accumbens 2x so hoch war als der nach oraler Gabe. Die Dosis von 2 mg/kg führte ebenfalls zu einem Anstieg von Dopamin nach intraperitonealer Gabe, jedoch nicht nach oraler (intra-gastraler) Gabe. Diese Daten deuten daraufhin, dass die geringe orale Bioverfügbarkeit von Methylphenidat dazu führt, dass der Plasmaspiegel dieser Substanz, und damit deren Konzentration im Gehirn, vermutlich deutlich niedriger ausfällt als nach parenteraler Gabe. Gerasimov et al. (2000) untersuchten auch radioaktiv markiertes Methylphenidat und fanden, dass dessen Aufnahme im Gehirn wesentlich höher war nach intraperitonealer als nach oraler Gabe. Kuczenski und Segal (2002) schlußfolgerten daher, dass die orale Gabe von niedrigen Dosen Methylphenidat die klinisch-therapeutische Situation im Langzeitverlauf widerspiegelt als die akut gegebenen höheren Dosen.

Bei hoher Dosierung und rascher Anflutung führen Amphetamine, auch Kokain und Methylphenidat zu der bekannten, massiven und impuls-unabhängigen Dopaminfreisetzung. Unter diesen Bedingungen, also in hoher Dosierung entweder injiziert oder geschnupft, kommt es auch zu den bekannten antriebssteigernden und die Umsetzung innerer Impulse verstärkenden Effekten. Die damit einhergehenden Allmachtsgefühle, Potenzsteigerungen und Größenfantasien bilden die Grundlage für das Abhängigkeitspotential, das bei dieser Einnahmeform von Psychostimulanzien ausgeht. In geringen Dosierungen und – wie zur medikamentösen Behandlung von ADHS - oral eingenommen, werden dieselben Substanzen jedoch wesentlich langsamer und in niedrigen Konzentrationen im Gehirn angeflutet. Unter diesen Bedingungen bewirken sie lediglich eine Hemmung der Dopamin-Wiederaufnahme und eine daraus resultierende, leichte Erhöhung der extrasynaptischen Dopaminkonzentration. Diese Erhöhung des extrazellulären Dopaminspiegels ist im Vergleich zu der durch höhere Dosierungen und rasche Anflutung ausgelösten, impulsunabhängigen Dopaminfreisetzung recht moderat (2-10fach gegenüber 100-1000fach). Sie ist aber ausreichend, um die an den dopaminergen Präsynapsen lokalisierten Dopamin-Autorezeptoren zu aktivieren und auf diese Weise jede weitere, impuls-getriggerte Dopaminfreisetzung zu unterbinden (Übersicht in: Seeman und Machias 1998, Solanto 1998). Im Gegensatz zu den älteren und noch bis heute weit verbreiteten Vorstellungen einer durch Psychostimulanzien hervorgerufenen vermehrten Dopaminfreisetzung, muss nach diesen neueren Erkenntnissen

also von einer Hemmung der impulsgetriggerten Dopaminfreisetzung nach oraler Einnahme von Amphetaminen, Methylphenidat oder Kokain ausgegangen werden. Das dopaminerge System von hyperkinetischen und aufmerksamkeitsgestörten Kindern und Jugendlichen würde so durch die orale Einnahme von Psychostimulanzien gewissermaßen „stillgelegt“. Neue äußere Stimuli oder innere Impulse führen dann zwar noch zu einer Aktivierung der dopaminergen Neurone, an deren Fortsätzen in den distalen Zielgebieten wird jedoch kein Dopamin mehr freigesetzt.

Normale Erwachsene, aber auch Kinder und Jugendliche können sich nach dieser Art der Einnahme von Psychostimulanzien besser auf auszuführende Aufgaben konzentrieren, sind weniger ablenkbar und leichter führbar. Ähnlich geht es auch Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit einer Hyperaktivitäts- bzw. Aufmerksamkeitsstörung, nur dass die dann sichtbaren Veränderungen des bisherigen Verhaltens wesentlich deutlicher und beeindruckender zutage treten. Ein überstark entwickeltes oder besonders leicht aktivierbares dopaminerges System ist nach neueren Erkenntnissen der Suchtforschung assoziiert mit ausgeprägtem „novelty-seeking bzw. sensation-seeking behaviour“ und scheint ein wichtiger prädisponierender Faktor für die Ausbildung stoffgebundener und psychischer Abhängigkeiten. Umgekehrt wird ein nur schwach ausgeformtes bzw. schwer aktivierbares dopaminerges System für affektflaches, wenig Neugier- und Belohnung-suchendes und dadurch motiviertes Verhalten verantwortlich gemacht (Juckel et al. 2003).

2. Neue Erkenntnisse zur Plastizität des sich entwickelnden Gehirns

In zahlreichen Untersuchungen ist die schrittweise Anpassung der sich herausformenden synaptischen Verschaltungsmuster an die während der weiteren Hirnreifung immer komplexer werdenden Anforderungen und Nutzungsmuster inzwischen nachgewiesen worden (Übersicht in: Joseph 1999). Ihr genetisches Programm versetzt die sich entwickelnden Nervenzellen lediglich in die Lage, sich zu teilen, solange die äußeren und inneren Bedingungen (das lokale Mikroenvironment) dafür günstig sind, entlang bestimmter Signalstoffgradienten zu wandern und Fortsätze auszuwachsen, dendritische (postsynaptische) Angebote zu machen und axonale Präsynapsen auszubilden. Es handelt sich also um ein Programm von Optionen, das lediglich festlegt, was unter gewissen Bedingungen möglich ist, und was zu geschehen hat, wenn sich diese Gegebenheiten ändern, entweder als zwangsläufige Folge der eigenen Wachstumsdynamik (Gradienten von Nährstoffen, Metaboliten, Signalstoffen, Adhäsionsmolekülen etc.) oder durch äußere Faktoren (sensorische Eingänge, äußere Störungen des inneren Bedingungsgefüges).

Die fortwährende Anpassung synaptischer Verschaltungen an sich die zwangsläufig während der Hirnentwicklung verändernden Nutzungsbedingungen ist ganz offensichtlich für die Aufrechterhaltung der

funktionellen Integrität des reifenden Gehirns von grundlegender Bedeutung (Mattson und Kater 1989, Vaughn 1989, Dawirs et al. 1992). In zahlreichen tierexperimentellen Untersuchungen konnte inzwischen gezeigt werden, dass unterschiedlich strukturierte Umweltbedingungen während der vor- und nachgeburtlichen Entwicklung wesentlichen Anteil an der Determinierung adulter Verhaltensrepertoires, adulter neurophysiologischer Ausprägungen, sowie insbesondere auch neuromorphologischer Differenzierungsprozesse haben. Im Rahmen von sog. „cross-fostering“ Experimenten ließ sich sogar nachweisen, dass schon natürliche Unterschiede des mütterlichen Aufzuchtverhaltens, wie sie bei verschiedenen Müttern innerhalb eines Rattenstammes auftreten, die Hirnentwicklung der Nachkommen und deren späteres Verhalten in messbarer Weise verändern (Liu et al. 1997).

Tierexperimentell läßt sich durch Modulation der postnatalen Entwicklungsbedingungen (Einengung bzw. Erweiterung des Spektrums früher Erfahrungen, das jungen Versuchstieren durch mehr oder weniger komplexe Aufzuchtbedingungen geboten wird) nicht nur die synaptische Dichte, die Ausbreitung dendritischer Fortsätze und das Maß an neuronaler Konnektivität im präfrontalen Kortex erhöhen oder verringern, sondern sogar die Dicke des Kortex und seine vaskuläre Versorgung (Rosenzweig und Bennet 1996, Morgensen 1991). Als besonders ungünstig für die Herausbildung synaptischer Angebote und für die Stabilisierung komplexer Verschaltungsmuster im frontalen Kortex haben sich all jene Bedingungen erwiesen, unter denen Versuchstiere Irritationen, Stress und psychischen Belastungen während ihrer frühen Phase der Hirnentwicklung ausgesetzt waren. Die sich unter diesen Bedingungen ausbreitende unspezifische Erregung verhindert selbst bei Erwachsenen den Rückgriff auf bereits etablierte innere handlungsleitende Repräsentanzen. Während der Phase der Hirnentwicklung wird unter derartigen Irritationen und Belastungen jedoch bereits der Aufbau und die Stabilisierung entsprechender Muster verhindert. Eine entscheidende Rolle spielen hierbei die unter Bedingungen von Stress, Überreizung und emotionalen Belastungen vermehrt ausgeschütteten Katecholamine (Arnsten 1998). Sie wirken destabilisierend auf die im präfrontalen Kortex erzeugten Aktivierungsmuster und behindern auf diese Weise den Rückgriff auf innere handlungsleitende und orientierungsbietende Repräsentanzen. Aufgrund seiner neurotrophen Wirkungen fördert insbesondere eine übermäßig starke Dopaminausschüttung immer neue Reorganisationsprozesse und verhindert so den Aufbau stabiler Verschaltungsmuster. Die entscheidenden protektiven Faktoren, die vor der Ausbreitung derartiger übermäßiger unspezifischer Erregungen schützen, sind Sicherheit bietende Bindungsbeziehungen (Übersicht in: Gebauer und Hüther 2001) und Orientierung bietende Vorbilder (Übersicht in: Gebauer und Hüther 2002).

3. Neue Erkenntnisse zur Ausreifung, des dopaminergen Systems

Eines der am besten untersuchten Systeme, dessen Entwicklung stark von Umwelteinflüssen bzw. Erfahrungen abhängt, ist das neuroendokrine stress-sensitive System, das seinerseits wiederum entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung bzw. Plastizität des Gehirns hat (Hüther 1998). Eine längere Trennung von der Mutter führt bei neugeborenen Nagern zu einer unkontrollierbaren Stressreaktion. Im frontalen Kortex deprivierter Ratten lässt sich, wie auch in anderen Hirnarealen, durch wiederholte derartige Erfahrungen („maternal separation“) eine erhöhte Apoptose- als auch eine verminderte Zytogeneserate beobachten (Zhang et al. 2002). Im erwachsenen Alter zeigen diese Tiere bereits bei geringer Belastung eine überschüssige Kortisolausschüttung und Veränderungen ihres dopaminergen Systems (Anand und Scalzo 2000). Sie sind ängstlicher und finden sich in neuen Umgebungen schlechter zurecht.

Besonders den bei Stress und neuartigen Reizen vermehrt ausgeschütteten biogenen Aminen werden im zentralen Nervensystem neben einer Funktion als Neurotransmitter im eigentlichen Sinne zusätzliche neuromodulatorische und trophische Funktionen zugeschrieben. Monoaminerge Projektionen besitzen eine organisierende und kontrollierende Funktion bei der axonalen Aussprossung und der Synaptogenese (Buznikow et al. 1999), und selbst im erwachsenen Gehirn sind sie in die Stabilisierung und Reorganisation neuronaler Verschaltungen involviert (Matsukawa et al. 1997). Die sehr plastischen monoaminergen Projektionen reifen noch lange nach der Geburt und entwickeln charakteristische, ebenfalls nutzungsabhängig herausgeformte Projektionsmuster, wobei die Dichte afferenter Nervenfasern und Präsynapsen durch frühe Erfahrungen beeinflussbar ist, so z.B. durch psychosoziale Stimulation, psychosozialen Stress und mangelnde frühe Bindung (Clarke et al. 1996, Hall et al. 1998). Aber auch bereits pränatal kann Stress die Ausreifung der monoaminergen Systeme verändern (Peters 1984, Peters 1986). Ihre maximale Innervationsdichte erreichen die nigrostriatalen, mesolimbischen und mesocortikalen dopaminergen Projektionen erst mit dem Eintritt in die Adoleszenz, sowohl bei Nagetieren (Restani et al. 1990, Moll et al. 2000), als auch bei Primaten (Goldman-Rakic und Brown 1982, Lewis et al. 1998). Anschließend kommt es zu einer altersabhängigen Regression der dopaminergen Innervationsdichte in den jeweiligen Zielgebieten. Im Striatum ist diese progressive Degeneration auch beim Menschen mit bildgebenden Verfahren nachweisbar (von Dyck et al. 1995).

Aktiviert wird das dopaminerge System immer dann, wenn etwas Neuartiges wahrgenommen wird, neue assoziative Verknüpfungen hergestellt werden, wenn unerwartet auftretende Reize eine Aktivierung Stress-sensitiver neuronaler Netzwerke auslösen (Bedrohung), oder wenn diese Aktivierung durch eine erfolgreich eingesetzte Bewältigungsstrategie abgestellt werden kann (Belohnung, Übersicht in: Ljungberg et al. 1992). Die mit einer solchen phasischen Aktivierung einhergehende Dopaminfreisetzung in den distalen Projektionsgebieten führt zu einem massiven Anstieg des extrazellulären Dopaminspiegels (von 4 nM auf ca. 250 nM, Garris et al 1994). Durch

Aktivierung von Dopaminrezeptoren benachbarter Neuronen und Astrozyten kommt es zur Induktion von sog. „early immediate genes“ (c-fos, CREB etc.) und damit einhergehend zu einer vermehrten Synthese und Freisetzung neurotropher Peptide. Diese Wachstumsfaktoren stimulieren nicht nur das Neuritenwachstum benachbarter Neuronen, sondern fördern auch das Auswachsen axonaler Fortsätze der betreffenden dopaminergen Afferenzen. Je häufiger es also während der Ausreifung dopaminergener Projektionen zur Aktivierung der dopaminergen Neuronen im Mittelhirn kommt, desto stärker wird das weitere Wachstum und die Ausbreitung dopaminergener Axone in den distalen Zielgebieten, insbesondere im frontalen Kortex stimuliert.

Veränderungen der dopaminergen Innervationsdichte lassen sich tierexperimentell erzeugen, indem Versuchstiere unter Bedingungen aufgezogen werden, die entweder besonders wenig neuartige Stimuli bieten (so dass es nur selten zur Aktivierung des dopaminergen Systems kommt) oder die als sog. „enriched environments“ eine Vielzahl von neuartigen (eine häufige Stimulation dopaminergener Aktivität auslösender) Reize enthalten. Unter ersteren Bedingungen kommt es zur Ausbildung einer dopaminergen Hypoinnervation, unter letzteren zu einer dopaminergen Hyperinnervation des präfrontalen Kortex (Winterfeld et al. 1998, Neddens et al. 2001) bzw. des Striatums (Lehmann et al. 2002).

Neben seiner Funktion als Neurotransmitter und Neuromodulator ist Dopamin aufgrund seiner Wirkungen auf die Genexpression von Astrocyten und Neuronen und der damit einhergehenden, vermehrten Bereitstellung neurotropher Faktoren entscheidend an der Regulation struktureller Umbau- und Reorganisationsprozesse neuronaler Netzwerke und synaptischer Verschaltungen im Kortex von Primaten beteiligt (Übersicht in: Walters et al. 2000). Die insbesondere bei Primaten auffallend stark entwickelten mesokortikalen dopaminergen Projektionen besitzen aufgrund ihrer trophischen Wirkungen auch beim Menschen eine besondere Bedeutung für nutzungsabhängige Anpassungsleistungen und die Verankerung neuer Erfahrungen. Gleichzeitig sind dopaminerge Afferenzen insbesondere des präfrontalen Kortex an der Regulation von Kognition und Aufmerksamkeit und an der Verstärkung intentionaler Reaktionen und deren Umsetzung in entsprechende Handlungen beteiligt (Übersichten in: Arnsten 1998, Nieoullon 2002).

Die Entwicklung des präfrontalen Kortex ist ein äußerst komplizierter und daher höchst störanfälliger Prozess, dessen Verlauf und Ergebnis beim Menschen im Wesentlichen durch die während der Kindheit gemachten eigenen Erfahrungen bestimmt wird. Genetisch gesteuert ist hierbei lediglich der während der pränatalen und postnatalen Entwicklung ablaufende Prozess der Herausbildung eines Überangebotes an axonalen und dendritischen Fortsätzen und Verbindungen sowie eines Überschusses entsprechender „synaptischer Angebote“ („experience expectant connectivity and synaptic offerings“, Übersicht in: Joseph 1999). Beim Menschen wird das Maximum

synaptischer Angebote und die höchste Synapsendichte im präfrontalen Kortex etwa im 6. Lebensjahr erreicht. Bis zu diesem Alter sollten Kindern vielfältige Gelegenheiten geboten werden, möglichst viele dieser vorläufigen Angebote nutzungsabhängig zu stabilisieren, d.h. unter Anleitung durch geeignete Vorbilder, diejenigen synaptischen Aktivierungsmuster wiederholt aufzubauen und dadurch auch strukturell zu festigen, die später als innere Repräsentanzen zur Organisation und Planung von Verhaltensreaktionen benutzt werden. Gelingt es einem Kind während dieser Entwicklungsphase nicht, diese hochkomplexen Aktivierungsmuster in seinem Frontalhirn herauszubilden, so fehlt ihm später die Möglichkeit, seine Verhaltensreaktionen „autonom“ unter Zuhilfenahme innerer handlungsleitender Muster zu steuern. All jene neuronalen Verschaltungen und synaptischen Verbindungen, die während dieser Entwicklungsphase nicht in funktionelle innere „Repräsentanzen“ integriert und auf diese Weise nutzungsabhängig stabilisiert werden können, gehen zugrunde und werden wieder abgebaut („pruning“).

4. Ein neuer Blick auf die Herausbildung der ADS-Symptomatik

Wenn man die hier beschriebenen in den letzten Jahren gewonnenen Erkenntnisse über den Einfluß der jeweils vorgefundenen Entwicklungsbedingungen auf die Ausreifung des antriebsstimulierenden dopaminergen Systems und der antriebslenkenden und handlungsleitenden präfrontalen und kortikolimbischen Verschaltungsmuster zusammenführt, so läßt sich folgende Modellvorstellung zur Entstehung von Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörungen ableiten:

Bereits während früher Phasen der Hirnentwicklung, also lange vor der Manifestation des Störungsbildes, scheint es durch überhäufige Aktivierung des sich entwickelnden dopaminergen Systems zu einer übermäßigen Stimulation von axonalem Wachstum und „axonal sprouting“ der in striatale, limbische und insbesondere frontocorticale Projektionsgebiete einwachsenden dopaminergen Projektionen zu kommen. Als mögliche Ursachen für die zu starke Stimulation dopaminergener Neurone im Mittelhirn spielen frühe Reizüberflutung und/oder unzureichende Reizabschirmung eine besondere Rolle. Unsichere Bindungsbeziehungen, fehlende Strukturen und Rituale, inkompetente Erziehungsstile und Überlastung der Eltern und daraus resultierende übermäßige Reizexposition dürften daher auf Seiten der primären Bezugspersonen maßgeblich sein. Auf Seiten der Kinder wären angeborene Störungen verschiedenster Genesen, frühe Traumatisierungen, eine besondere Sensibilität und Reizoffenheit und ein „mismatch“ zwischen elterlichen Erwartungen und kindlichen Reaktionen Faktoren, die zu einer Überstimulation des dopaminergen Systems führen. Wie neuere Untersuchungen mittels „embryo-transfer“ und „cross-fostering“ bei Mäusen

gezeigt haben, können besonders empfindliche Verhaltensweisen bereits intrauterin erworben werden (Crabbe und Phillips 2003, Francis et al. 2003).

Unabhängig davon, wodurch die zu häufige Aktivierung des dopaminergen Systems und die damit einhergehende Stimulation des Wachstums dopaminergere Projektionen ausgelöst wird, in jedem Fall hätte die dopaminerge Hyperinnervation insbesondere des präfrontalen Kortex für dessen weitere strukturelle Ausreifung eine fatale Konsequenz: Zu häufig kommt es durch die neurotrophen Wirkungen des vermehrt ausgeschütteten Dopamins zur Stimulation von Wachstums- und Reorganisationsprozessen innerhalb der in diesem Bereich noch nicht endgültig stabilisierten neuronalen Netzwerke und synaptischen Verschaltungen. Gleichzeitig verhindern die o.g. Störfaktoren (Überreizung, Inkonsequenz elterlicher Erziehungsstile, wenig Sicherheit bietende Bindungsbeziehungen, elterlicher Erwartungsdruck, Überreizung und mangelnde Reizabschirmung) den Aufbau und die Konsolidierung innerer handlungsleitender, sog. exekutiver Repräsentanzen. Die Angebote an neuronalen Verschaltungen und synaptischen Kontakte können unter diesen Bedingungen nur unzureichend genutzt und stabilisiert werden. Die damit einhergehende unzureichende Entwicklung exekutiver Frontalhirnfunktionen führt ihrerseits (über Defizite auf der Ebene von Impulskontrolle, Aufmerksamkeitsfokussierung, Handlungsplanung und Folgenabschätzung) wiederum zu einer Überstimulation und einer übermäßig häufigen Aktivierung dopaminergere Neurone im Mittelhirn. Damit gerät das betreffende Kind in einen Teufelskreis von überstark entwickeltem Antrieb und unzureichend entwickelter Antriebskontrolle, der nur schwer von Außen zu durchbrechen ist. Eine Vielzahl anderer Funktionen und Ausreifungsprozesse wird dadurch in einer Weise beeinflusst, dass es im Zuge nutzungsabhängiger Anpassungsprozesse nachfolgend zu Veränderungen auf unterschiedlichen funktionellen und strukturellen Ebenen und in verschiedensten Bereichen innerhalb des ZNS kommen kann (Übersicht in: Hüther 2001).

5. Ein neuer Blick auf die Folgen der medikamentösen Behandlung

Inzwischen ist mit Hilfe funktioneller bildgebender Verfahren am Beispiel verschiedenster psychiatrischer Störungen nachgewiesen worden, dass psychotherapeutische Interventionen ebenso wie medikamentöse Behandlungen sogar noch im adulten Gehirn zu nutzungsabhängigen Umstrukturierungen neuronaler Netzwerke und synaptischer Verschaltungen führen können. Aus entwicklungsneurobiologischer Perspektive ist davon auszugehen, dass derartige strukturelle Reorganisationsprozesse um so leichter auslösbar sind, und um so besser gelingen, je früher sie initiiert werden, d.h. je jünger der Patient ist und je plastischer die in seinem Gehirn angelegten neuronalen und synaptischen Verschaltungsmuster noch sind. Die nachhaltigsten Veränderungen bisheriger Nutzungsmuster lassen sich bei Kindern durch Veränderungen des jeweiligen sozialen Beziehungsgefüges erreichen, das das bisherigen Denken, Fühlen und Verhalten der betreffenden

Kinder ermöglicht, bestimmt und gefestigt hat. Welche psychotherapeutische, psychosoziale oder pädagogische Intervention sich hierfür am Besten eignet und die nachhaltigsten Veränderungen auszulösen imstande ist, muß für jedes Kind unter Berücksichtigung seiner bisherigen Entwicklung und seines sozialen und familiären Umfeldes individuell entschieden werden. Wenn all diese Versuche scheitern und auf diesem Wege keine Besserung erreichbar ist, so mag eine medikamentöse Behandlung im Einzelfall in Betracht gezogen werden.

Die neurobiologischen Auswirkungen einer langfristigen oralen Einnahme von Psychostimulanzien während der Kindheit sind allerdings bisher kaum untersucht und daher gegenwärtig schwer abschätzbar. Die dauerhafte Unterdrückung der impuls-getriggerten Dopaminfreisetzung kann einerseits dazu führen, dass es langfristig zu einer unzureichenden Stimulation des weiteren Wachstums dopaminerger Fortsätze in den Projektionsgebieten kommt. Hierfür gibt es erste tierexperimentelle Hinweise (Moll et al. 2001). Klinisch lässt sich jedoch selbst nach jahrelanger Methylphenidat-Einnahme keine stabile Besserung der Symptomatik nach Absetzen der Medikation verzeichnen. Diese Beobachtung deutet darauf hin, dass es während des Behandlungszeitraumes offenbar nicht zu einer Normalisierung des überstark entwickelten, antriebssteigernden dopaminergen Systems im Gehirn der betreffenden Kinder und Jugendlichen kommt. Besonders schlecht abschätzbar sind die langfristigen Auswirkungen einer Psychostimulanzien-Behandlung von Kindern und Jugendlichen, deren dopaminerges System nicht überstark, sondern normal entwickelt ist. In diesen Fällen könnte die dauerhafte Unterdrückung der impulsgetriggerten Dopaminfreisetzung zu einer unzureichenden Ausreifung der dopaminergen Projektionen führen.

Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass die medikamentösen Unterdrückung der impulsgesteuerten Dopamin-Freisetzung auch Auswirkungen auf die Herausformung und Stabilisierung innerer, handlungsleitender Repräsentanzen in Form frontokorticaler und frontolimbischer Verschaltungsmuster hat. Würden vor der Behandlung durch eine überstarke Dopamin-Freisetzung in diesen Projektionsgebieten zu intensive neurotrophe Effekte die Stabilisierung handlungsleitender Verschaltungsmuster behindern, so käme es durch eine unterdrückte Dopamin-Freisetzung und die damit einhergehende unzureichende Bildung neurotropher Faktoren zu einer möglicherweise zu stark eingeschränkten Fähigkeit, neue Erfahrungen in Form innerer Repräsentanzen strukturell zu verankern. Fraglich ist zudem, ob die Verankerung von Erfahrungen eigener Effizienz bei der Bewältigung von Herausforderungen, bei der Impulskontrolle und der Fokussierung der Aufmerksamkeit überhaupt in Form innerer Repräsentanzen erfolgen kann, so lange das Kind diese Leistungen nicht sich selbst, sondern der Wirkung des eingenommenen Medikamentes zuschreibt.

Die enormen Forschungsanstrengungen, die bisher zur Aufklärung der mit dieser Störung assoziierten neurobiologischen und molekulargenetischen

Auffälligkeiten und der insbesondere durch medikamentöse Behandlungen auslösbaren therapeutischen Effekte bei ADS-Patienten gemacht wurden, stehen in eklatanten Mißverhältnis zu den bisherigen Bemühungen, geeignete präventive Maßnahmen zur Verhinderung der Manifestation dieses Störungsbildes zu erarbeiten, einzusetzen und im Rahmen präventiver Interventionsprogramme wissenschaftlich im Hinblick auf ihre Effizienz zu überprüfen. Ursache hierfür ist einerseits das klassische alte Reparaturdenken, das bisher die Praxis, die Forschung und die Theoriebildung in der Medizin bestimmt hat und noch immer weitgehend bestimmt. Andererseits wurde die Vorstellung eines „Dopamindefizits“ im Hirn hyperkinetischer und aufmerksamkeitsgestörter Kinder automatisch mit der Annahme verbunden, dass diese Veränderung des dopaminergen System nur genetisch bedingt sein könne. Solange aber eine genetisch verursachte „Stoffwechselstörung“ für die Ausbildung dieses Störungsbildes auf der Verhaltensebene verantwortlich gemacht wurde, mußte jeder Versuch, die Manifestation dieser Verhaltensstörungen durch präventive Maßnahmen zu verhindern, als nutzloses Unterfangen erscheinen. Das einmal entwickelte Bild über die Ursache der Störung war also zu einer denk- und handlungsleitenden inneren Orientierung geworden, die nun selbst alle weiteren Forschungsstrategien und therapeutischen Bemühungen bestimmte. Wenn also in Zukunft verstärkt nach geeigneten präventiven Maßnahmen gesucht werden soll, die zur Verhinderung der Manifestation von hyperkinetischen und Aufmerksamkeitsstörungen führen, so wird das nur gelingen, wenn wir uns von dem bisherigem Bild über die organisch, genetisch oder neurobiologisch begründeten Ursachen dieser Verhaltensstörungen verabschieden.

Erst wenn ein neues, entwicklungsneurobiologisch orientiertes Konzept die alten Modelle abgelöst hat, kann auch gezielt nach Möglichkeiten gesucht werden, die in diesen Kindern liegenden Potenziale, ihre Begabungen und besonderen Fähigkeiten zur Entfaltung zu bringen. Erst dann kann die Umsetzung erfolgreicher Präventivmaßnahmen in den Mittelpunkt der Anstrengungen um das Wohl und Wehe von auffälligen Kindern gerückt werden, bevor diese eine ADS-Symptomatik ausbilden.

Literatur

Anand, KJS., Scalzo, FM. (2000): Can adverse neonatal experiences alter brain development and subsequent behavior? *Biol Neonate* 77, 69-82.

Arnsten, AFT. (1998): Catecholamine modulation of prefrontal cortical cognitive function. *Trends in Cognitive Sci* 2 (11).

Buznikov, GA., Shmukler, YuB., Lauder, JM. (1999): Changes in the physiological roles of neurotransmitters during individual development. *Neurosci Behav Physiol* 29, 11-21.

Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Threlkeld PG, Heiligenstein JH, Morin SM, Gehlert DR, Perry KW (2002) Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 27: 699-711.

Clarke, AS., Hedeker, DR., Ebert, MH., Schmidt, DE., McKinney, WT., Kraemer, GW. (1996): Rearing experience and biogenic amine activity in infant rhesus monkeys. *Biol Psychiatry* 40, 338-352.

Crabbe, JC., Phillips, TJ. (2003): Mother nature meets mother nature. *Nature neuroscience* 6, 440-442.

Cresi, F., Wright, IK., Möbius, C. (1992): Isolation rearing of rats alters release of 5-hydroxytryptamine and dopamine in the frontal Kortex: an in vivo electrochemical study. *Exp Brain Res* 88, 495-501.

Dawirs, RR., Teuchert-Noodt, G., Kacza, J. (1992): Naturally occurring degrading events in axon terminals of the dentate gyrus and stratum lucidum in the spiny mouse (*Acomys cahirinus*) during maturation, adulthood and aging. *Dev Neurosci* 14, 210-220.

Francis, DD., Szegda, K., Campbell, G., Martin, WD., Insel, TR. (2003): Epigenetic sources of behavioral differences in mice. *Nature neuroscience* 6, 445-446.

Fulford, AJ., Marsden, CA. (1997): Effect of isolation-rearing on noradrenaline release in rat hypothalamus and hippocampus in vitro. *Brain Res* 748, 93-99.

Garris, PA., Ciolkowski, EL., Pastore, P., Wightman, RM. (1994): Efflux of dopamine from the synaptic cleft in the nucleus accumbens of the rat brain. *J Neurosci* 14, 6084-6093.

Gerasimov MR, Franceschi M, Volkow ND, Gifford A, Gatley SJ, Marsteller D, Molina PE, Dewey SL (2000) Comparison between intraperitoneal and oral methylphenidate administration: A microdialysis and locomotor activity study. *J Pharmacol Exp Ther* 295: 51-57.

Goldman-Rakic, PS., Brown, RM. (1982): Post-natal development of monoamine content and synthesis in the cerebral Kortex of Rhesus monkey. *Dev Brain Res* 4, 339-349.

Hall, FS. (1998): Social deprivation of neonatal, adolescent, and adult rats has distinct neurochemical and behavioral consequences. *Crit Rev Neurobiol* 12, 129-162.

Huff JK, Davies ML (2002) Microdialysis monitoring of methylphenidate in blood and brain correlated with changes in dopamine and rat activity. *J Pharm Biomed Anal* 29: 767-777.

Hüther, G. (1998): Stress and the adaptive self-organization of neuronal connectivity during early childhood. *Int J Dev Neurosci* 16, 297-306

Hüther, G. (2001): Kritische Anmerkungen zu den bei ADHD-Kindern beobachteten neurobiologischen Veränderungen und den vermuteten Wirkungen von Psychostimulanzien (Ritalin®). *Analyt Kinder- u. Jugendlichenpsychother* 32, 471-486.

Jones, GH., Marsden, CA., Robbins, TW. (1991): Behavioural rigidity and rule-learning deficits following social isolation in rats: neurochemical correlates. *Behav Brain Res* 43, 35-50.

Joseph, R. (1999): Environmental influences on neural plasticity, the limbic system, emotional development and attachment: a Review. *Child Psych and Human Dev* 29 (3), 189-208.

Juckel G, Sass L, Heinz A (2003) Anhedonia, self-experience in schizophrenia, and implications for treatment. *Pharmacopsychiatry* 36, Suppl 3:S176-80.

Kuczenski R, Segal DS (1997) Effects of methylphenidate on extracellular dopamine, serotonin, and norepinephrine: comparison with amphetamine. *J Neurochem* 68: 2032-2037.

Kuczenski R, Segal DS (2002) Exposure of adolescent rats to oral methylphenidate: preferential effects on extracellular norepinephrine and absence of sensitization and cross-sensitization to methamphetamine. *J Neurosci* 22: 7264-7271.

Lehmann, K., Teuchert-Noodt, G., Dawirs, RR. (2002): Postnatal rearing conditions influence ontogeny of adult dopamine transporter (DAT) immunoreactivity of the striatum in gerbils. *J Neural Transm* 109, 1129-1137.

Lewis, DA., Sesack, SR., Levey, AI., Rosenberg, DR. (1998): Dopamine axons in primate pre-frontal cortex: specificity of distribution, synaptic targets and development. *Adv Pharmacol* 42, 703-706.

Ljungberg, T., Apicella, P., Schultz, W. (1992): Responses of monkey dopamine neurons during learning of behavioral reactions. *J Neurophysiol* 67, 154-163.

Marsteller D, Gerasimov MR, Schiffer WK, Geiger JM, Barnett CR, Borg JS, Scott S, Ceccarelli J, Volkow ND, Molina PE, Alexoff DI, Dewey SL (2002) Acute handling stress modulates methylphenidate-induced catecholamine

overflow in the medial prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 27: 163-170.

Matsukawa, M., Ogawa, M., Nakadate, K., Maeshima, T., Ichitani, Y., Kawai, N., Okado, N. (1997): Serotonin and acetylcholine are crucial to maintain hippocampal synapses and memory acquisition in rats. *Neurosci Lett* 230, 13-16.

Mattson, MP., Kater, SB. (1989): Excitatory and inhibitory neurotransmitters in the generation and degeneration of hippocampal neuroarchitecture. *Brain Res* 478, 337-348.

Moll, GH., Hause, S., Rüter, E., Rothenberger, A., Hüther, G. (2001): Early methylphenidate administration to young rats causes a persistent reduction in the density of stratal dopamine transporters. *J of Child and Adolescent Psychopharm* 11, 15-24.

Moll, GH., Mehnert, C., Wicker, M., Bock, N., Rothenberger, A., Rüter, E., Hüther, G. (2000): Age-associated changes in the densities of presynaptic monoamine transporters in different regions of the rat brain from early juvenile life to late adulthood. *Behav Brain Res* 119, 251-257.

Morgan, MJ., Eison, DF., Nicholas, D. (1975): The effects of isolation rearing on behavioural inhibition in the rat. *Q J Exp Psychol* 27, 615-634.

Morgensen, J. (1991): Influences of rearing conditions on functional properties of the rat's prefrontal system. *Behav Brain Res* 5, 375-386.

Neddens, J., Brandenburg, K., Teuchert-Noodt, G., Dawirs, RR. (2001): Differential environment alters ontogeny of dopamine innervation of the orbital prefrontal cortex in gerbils. *J of Neurosci Res* 63, 209-213.

Nieoullon, A. (2002): Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Progress in Neurobiology* 67, 53-83.

Park, GAS., Pappas, BA., Murtha, SM., Ally, A. (1992): Enriched environment primes forebrain choline acetyltransferase activity to respond to learning experience. *Neurosci Lett* 143, 259-262.

Peters, DA. (1984): Prenatal stress: effect on development of rat brain adrenergic receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 21, 417-422.

Peters, DA. (1986): Prenatal stress: effect on development of rat brain serotonergic neurons. *Pharmacol Biochem Behav* 24, 1377-1382.

Restani, P., Corsini, E., Galimberti, R., Galli, CL. (1990): Post-natal ontogenesis of dopaminergic and serotonergic system in rat caudate nucleus. *Pharmacol Res* 22, 343-350.

Rosenzweig, MR., Bennet, EL. (1996): Psychobiology of plasticity: effects of training and experience on brain and behavior. *Behav Brain Res* 78, 57-65.

Seeman, P., Machias, BK. (1998): Anti-hyperactivity medication: methylphenidate and amphetamine. *Molecular Psych* 3, 386-396.

Solanto, MV. (1998): Neuropsychopharmacological mechanisms of stimulant drug action in attention-deficit hyperactivity disorder: a review and integration. *Behav Brain Res* 94, 127-152.

Van Dyck, H., Seibl, JP., Malison, RT., Laruelle, M., Wallace, E., Zoghbi, SS., Zea-Ponce, Y., Baldwin, RM., Charney, DS., Hoffer, PB., Innis, RB. (1995): Age-related decline in striatal dopamine transporter binding with iodine-123- β -CIT SPECT. *J Nucl Med* 36, 1175-1181.

Vaughn, JE. (1989): Review: Fine structure of synaptogenesis in the vertebrate central nervous system. *Synapse* 3, 255-285.

Walters, JR., Ruskin, DN., Allers, KA., Bergstrom, DA. (2000): Pre- and post-synaptic aspects of dopamine-mediated transmission. *TINS* 23, 41-47.

Winterfeld, KT., Teuchert-Noodt, G., Dawirs, RR. (1998): Social environment alters both ontogeny of dopamine innervation of the medial prefrontal cortex and maturation of working memory in gerbils (*Meriones unguiculatus*). *J Neurosci Res* 52, 201-209.

Zhang, LX., Levine, S., Dent, G., Zhan, Y., Xing, G., Okimoto, D., Kathleen, Gordon. M., Post, RM., Smith, MA. (2002): Maternal deprivation increases cell death in the infant rat brain. *Dev Brain Res* 133, 1-11.