

Thomas Frodl

Neurobiologie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS): Besonderheiten im Erwachsenenalter

Neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): signs and symptoms in adults

Zusammenfassung

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ist eine häufige Erkrankung des Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalters. Die Diagnostik der Erkrankung und die Behandlung sind auch im Erwachsenenalter wichtig, da die Erkrankung zum Teil zu erheblichen Beeinträchtigungen in sozialen, familiären und beruflichen Bereichen führt. Nach dem derzeitigen Stand der Forschung handelt es sich bei der ADHS um eine komplexe, multifaktorielle Störung, bei der genetische Faktoren besonders ausgeprägt sind. Neuere Befunde aus Studien mit bildgebenden Verfahren weisen darauf hin, dass insbesondere frontostriatale Regelkreise betroffen sind. Neurochemisch spielt eine Störung im Dopamin- und Noradrenalinstoffwechsel eine zentrale Rolle in den pathophysiologischen Modellen der Erkrankung. Dadurch leitet sich auch ab, dass die Therapie mit Medikamenten, die die dopaminerge und noradrenerge Neurotransmission verstärken, diese neurobiologischen Auffälligkeiten günstig beeinflussen können und damit, wie in klinischen Studien gezeigt wurde, die Symptomatik der Erkrankung bessern.

Schlüsselwörter

ADHS bei Erwachsenen – Neurobiologie - Neuroimaging

Summary

Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) has a high prevalence in childhood as well as in adulthood. Diagnosis and therapy of ADHD are also important for adults, as this disorder causes prominent deficits in the social, familial and professional environment. ADHD is a complex, multifactorial psychiatric disease with prominent genetic factors. New findings from neuroimaging studies show that fronto-striatal circuits are altered. Neurochemically, both dopaminergic and noradrenergic systems play a major role in the pathophysiological models of the disease. These findings suggest that medication promoting dopaminergic and noradrenergic neurotransmission positively influences these neurobiological alterations and can therefore improve the disease as shown in clinical studies.

Keywords

adult ADHD – neurobiology - neuroimaging

■ Einführung

Von der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) sind 5-10 % unserer Kinder betroffen. Entgegen früheren Vorstellungen kommt die ADHS nicht ausschließlich im Kindesalter vor. In etwa der Hälfte der Fälle bleibt sie bis ins Erwachsenenalter bestehen, wobei dann noch ein Teil der Symptomatik oder das volle klinische Bild vorhanden ist. Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass 3-4 % der Erwachsenen unter ADHS leiden (Biederman und Faraone, 2005). Chronische Symptome bei erwachsenen ADHS-Patienten können signifikante Beeinträchtigungen im akademischen, sozialen, beruflichen und auch familiären Bereich mit sich führen (Murphy, 2005), die sich, vor allem ohne adäquate Bewältigungsstrategien, über die Zeit verschlimmern können (Safren, 2006).

■ Symptomatik

Die diagnostischen Kriterien basieren auf Studien, die bei 4- bis 17-jährigen Kindern und Jugendlichen durchgeführt wurden. Dies führt zu Schwierigkeiten bei der Diagnosestellung, da einige Kriterien nicht einfach auf Erwachsene übertragen werden können. So wird der typische Junge, der auf allen Gegenständen herumklettert, dies im Erwachsenenalter nicht tun. Die Beeinträchtigungen sind auch sehr unterschiedlich und betreffen verschiedene Bereiche. Bei den Erwachsenen mit ADHS können dies neben Schwierigkeiten in der Berufslaufbahn vor allem auch häufigere Verkehrsunfälle, niedrigeres Selbstwertgefühl, vermehrte Kontakte mit der Polizei und häufigerer Drogenkonsum sein. Außerdem verändern sich die Symptome von der Kindheit zum Erwachsenenalter in der Art, dass einige Symptome abnehmen, andere hinzukommen. Die

Ausprägung der Hyperaktivität und Impulsivität nimmt mit dem Alter schneller ab als die der Unaufmerksamkeit (Gilbertson et al., 2002). Oft sind auch die Symptome bei den Erwachsenen nicht so offensichtlich, da die Betroffenen gelernt haben, einen Teil ihrer Verhaltensweisen zu kontrollieren. Hauptsymptome der ADHS bei Kindern sind **Unaufmerksamkeit, Impulsivität und Hyperaktivität**. Im Erwachsenenalter verändern sich die Symptome, und **desorganisiertes Verhalten, Affektlabilität, Störung der Affektkontrolle, Impulsivität und emotionale Überreagibilität oder Stressintoleranz** werden zusätzlich zu den oft noch bestehenden Aufmerksamkeitsproblemen wichtiger (Carroll und Rounsaville, 1993). Nach den Wender-Utah-Kriterien kann dann eine ADHS im Erwachsenenalter diagnostiziert werden, wenn Aufmerksamkeitschwäche und Hyperaktivität neben zwei dieser zusätzlichen Symptome vorkommen (Affektlabilität, desorganisiertes Verhalten, Störung der Affektkontrolle, Impulsivität und emotionale Überreagibilität) (Ward et al., 1993).

Die Diagnostik der ADHS ist wichtig, da sonst Betroffene in ihren Möglichkeiten zurückbleiben, Erwartungen und Forderungen der Umwelt nicht erfüllt werden, im Erwachsenenalter häufig Fehldiagnosen von dissozialen, emotional-instabilen, histrionischen Persönlichkeitsstörungen gestellt werden und effiziente Behandlungsmöglichkeiten existieren, die ohne Diagnosestellung nicht in Anspruch genommen werden. Vor allem im Erwachsenenalter ist die Diagnostik sehr zeitaufwendig, da die Symptome beschrieben, die Symptomatik im Grundschulalter nachträglich eruiert und die diagnostischen Kriterien nach ICD-10 verifiziert werden müssen.

Ätiopathogenese

Bei der ADHS geht man von einer multifaktoriellen Genese aus, ebenso wie bei vielen anderen psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen. Man kennt genetische, psychosoziale und neurobiologische Faktoren, die zur Entstehung und Aufrechterhaltung der Krankheit beitragen.

Genetik

Die **genetische Komponente** ist bei der ADHS stark ausgeprägt. In Familienstudien wurde ein 2-8fach höheres Risiko bei Verwandten gefunden. Die Vererbarkeit lag im Durchschnitt bei 0,7 (Biederman und Faraone, 2005; Waldman und Gizer, 2006). Eine große Anzahl Studien wurde zu Kandidatengen vorgelegt. Die beiden am häufigsten untersuchten Gene betreffen die Neurotransmission von Dopamin, nämlich das Dopamintransporter Gen (DAT1) (Brookes et al., 2006; Cook et al., 1995) und das Dopaminrezeptor-Typ4-Gen (DRD4) (Brookes et al., 2006; LaHoste et al., 1996). Aber es wurden auch Assoziationen zu anderen genetischen Polymorphismen (DRD5, SNAP-25, HTR1B) beschrieben (Biederman und Faraone, 2005).

Umweltfaktoren und psychosoziale Faktoren

Es wurden auch Zusammenhänge zwischen ADHS und Rauchen während der Schwangerschaft sowie niedrigem Geburtsgewicht aufgezeigt. An psychosozialen Faktoren sind niedrige soziale Schicht, familiäre Probleme und psychiatrische

Erkrankungen bei den Eltern zu nennen (Biederman und Faraone, 2005).

Umweltfaktoren werden wiederum von genetischen Faktoren beeinflusst. In einer prospektiven Kohortenstudie mit 161 Kindern, die zwischen dem 6. Monat und dem 6. Lebensjahr kontinuierlich untersucht wurden, konnte eine Assoziation zwischen dem Rauchen der Mütter in der Schwangerschaft und dem Genotyp des Dopamintransporters (DAT), der ein Risikofaktor für ADHS darstellt, gefunden werden (Kahn et al., 2003).

Neurochemie

Es besteht eine komplexe Dysregulation des zentralnervösen Katecholaminstoffwechsels in denjenigen Hirnregionen, die bedeutsam sind für Aufmerksamkeitsfähigkeit, Impuls- und motorische Handlungskontrolle.

Dies wurde aufgrund der guten Wirksamkeit von Stimulanzien auf die Symptome der ADHS vermutet. Des Weiteren konnten Studien neurochemische Auffälligkeiten in Blut, Urin oder Liquor nachweisen, die allerdings aufgrund der sehr indirekten Messverfahren aus nicht zentralen Quellen sehr limitiert sind. Ergebnisse mit Erniedrigung der Homovanillinsäure (HVA), einem wesentlichen zentralen Metaboliten des Dopamins, im Liquor wurden nicht bestätigt (Zametkin et al., 1993). Am konsistentesten erschien eine Erniedrigung von 3-Methoxy-4-hydroxyphenethylenglycol (MHPG), dem dominierenden zentralen Metaboliten von Noradrenalin im Urin (Zametkin et al., 1993), aber auch dies wurde nicht von allen repliziert bestätigt. Neue tierexperimentelle Untersuchungen könnten aber dafür sprechen, dass auch Störungen im serotonergen System bei der ADHS vorliegen (Gainetdinov et al., 1999).

Nuklearmedizin

Direktere Untersuchungen des Katecholaminsystems sind mit nuklearmedizinischen Verfahren möglich. Das dopaminerge System lässt sich relativ gut beim Menschen untersuchen, da hier Radioliganden verfügbar sind, die dieses System darstellen können. Diese sind für das noradrenerge System derzeit noch in Entwicklung.

Mit nuklearmedizinischen Studien wurden die Dopamintransporter (DAT), Dopamin-D2-Rezeptoren, Dopaminsynthese und extrazelluläre Dopaminspiegel untersucht.

Einer der bedeutendsten Regulationsmechanismen der dopaminergen Funktion kommt über die Dopamintransporter (DAT) zustande (Jones et al., 1998). Die Studien zu den Dopamintransportern (DAT) zeigen keine ganz einheitlichen Ergebnisse. In vier unabhängigen Studien konnte eine höhere DAT-Dichte in den Basalganglien von Personen mit ADHD, verglichen mit gesunden Probanden, gefunden werden (Cheon et al., 2003; Dougherty et al., 1999; Krause et al., 2000; Larisch et al., 2006). Zwei weitere Studien zeigten jedoch keine signifikanten Veränderungen der DAT-Dichte in den Basalganglien (Jucaite et al., 2005; van Dyck et al., 2002), und eine 2007 erschienene Studie berichtete über eine Verminderung der DAT (Volkow et al., 2007a). Die letztgenannte Studie fand auch eine Assoziation der DAT im Putamen der Basalganglien zu der Schwere der Unaufmerksamkeit

sowohl bei ADHD-Patienten als auch bei gesunden Probanden. Daraufhin wurde postuliert, dass eine andere wichtige neurobiologische Auffälligkeit eine niedrigere Dopaminausschüttung bei den ADHS-Patienten sein könnte. Die niedrigere DAT-Dichte könnte dann als Herabregulierung der DAT verstanden werden, die eintritt, damit die reduzierte dopaminerge Neurotransmission kompensiert wird (Volkow et al., 2007a). Andere Faktoren, die diese Widersprüche erklären könnten, sind auch Unterschiede in den Patientenstichproben der Studien, z. B. hinsichtlich der Vorgeschichte mit Drogenmissbrauch, insbesondere mit Kokain, das an den DAT wirkt, oder eine Vorgeschichte mit früheren medikamentösen Behandlungen, Unterschiede hinsichtlich des Alters, das ebenfalls mit der DAT-Dichte assoziiert ist, oder Komorbidität. Die Verfügbarkeit der D2/D3-Rezeptoren war im Vergleich mit gesunden Probanden im linken Nucleus caudatus bei ADHS-Patienten vermindert. Eine nachfolgende Behandlung mit Methylphenidat führte zu weniger starker Dopaminausschüttung bei den ADHS-Patienten, die mit stärkerer Ausprägung von Unaufmerksamkeit verbunden war, im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden (Volkow et al., 2007b). Damit zeigen Patienten mit ADHD wahrscheinlich sowohl Veränderungen in der Dopaminausschüttung, die niedriger ist als bei gesunden Probanden, wie auch in der Dichte der Dopamintransporter und -rezeptoren.

Neurophysiologie

Die Elektroenzephalographie (EEG) ist eine nicht invasive Methode, um die Gehirnaktivität von Kindern und Erwachsenen zu untersuchen. Mit quantitativen EEG-Verfahren konnte gezeigt werden, dass bei ADHS-Patienten eine vermehrte Theta-Aktivität besonders in frontalen und zentralen Regionen vorliegt (Lazzaro et al., 1998; Mann et al., 1992). Es wurde auch festgestellt, dass sich die EEG-Aktivität bei Patienten mit einer kombinierten ADHS, d. h. mit Hyperaktivität und Unaufmerksamkeit, mit steigendem Alter der von gesunden Probanden annähert, das heißt sich normalisiert. Dagegen zeigte die EEG-Aktivität bei Patienten mit dem unaufmerksamen ADHS-Typ auch im höheren Alter weiterbestehende EEG-Unterschiede im Vergleich zu gesunden Probanden. Damit fand sich ein EEG-Korrelat zu der klinischen Beobachtung, dass die Hyperaktivität mit steigendem Alter abnimmt, während die Unaufmerksamkeit länger bestehen bleibt (Clarke et al., 2001).

Mit dem sogenannten Oddball Paradigma, das verwendet werden kann, um Aufmerksamkeitsprozesse zu untersuchen, können ereigniskorrelierte Potentiale aufgezeichnet werden. Dabei werden gelegentlich auftretende abweichende Signalstimuli inmitten gleichförmiger Grundstimuli dargeboten. Die in dem Oddball Paradigma messbare sogenannte P300, die als positive Welle nach etwa 300 ms auftritt, zeigt eine verlängerte Latenz und eine reduzierte Amplitude bei den Patienten mit ADHS im Vergleich zu gesunden Probanden (Barry et al., 2003).

Die frontale N200-Komponente wird normalerweise 200-400 ms nach einer Stimuluspräsentation gefunden, und sie ist größer bei erfolgreichen Nogo-Aufgaben als bei Go-Aufgaben (Jonkman et al., 2003). Die N200-Komponente wird mit ko-

gnitiver Kontrolle in Verbindung gebracht, ob sie Antwortinhibition oder Konfliktverarbeitung repräsentiert, wird derzeit noch diskutiert (Nieuwenhuis et al., 2003). Kinder mit ADHS zeigen eine reduzierte Amplitude dieser N200-Komponente im Vergleich zu gesunden Vergleichsprobanden (Pliszka et al., 2000). Bei erwachsenen ADHS-Patienten konnte dies kürzlich repliziert werden (MacLaren et al., 2007). Die Ergebnisse, dass die Amplituden der N200 mit dem Alter kleiner werden, könnten mit einer Abnahme der kortikalen Dicke (z. B. O'Donnell et al., 2005) oder einer Abnahme der grauen Substanz (z. B. Gogtay et al., 2004) zu tun haben. Detailübersichten über neurophysiologische Auffälligkeiten bei ADHS-Patienten finden sich bei di Michele et al. (2005) oder Barry et al. (2003).

Neuropsychologie

Aufmerksamkeit ist eine der wichtigen kognitiven Funktionen und spielt bei den normalen kognitiven, emotionalen und sozialen Entwicklungsprozessen eine entscheidende Rolle. Aufmerksamkeitsdefizite sind bei der ADHS von großer Relevanz. Einige Autoren haben vorgeschlagen, dass die Symptome der ADHS primär spezifischen Domänen der exekutiven Dysfunktionen zugeordnet werden müssten. Dieses sind vor allem Probleme in der Antwortinhibition, in Arbeitsgedächtnisaufgaben oder auch in einer Schwäche der exekutiven Kontrolle (Barkley, 1997; Castellanos und Tannock, 2002). Mithilfe einer Metaanalyse von 83 Studien, die exekutive Funktionen bei Patienten mit ADHS untersuchten, konnte bestätigt werden, dass insbesondere Störungen bei Prüfungen der Antwortinhibition, dem Arbeitsgedächtnis, des Planungsvermögens und der Vigilanz vorliegen (Willcutt et al., 2005).

Kernspintomographie

Mit den neueren technischen Untersuchungsmöglichkeiten der bildgebenden Verfahren konnten bei ADHS-Patienten mit der **strukturellen Kernspintomographie** volumetrische Unterschiede im dorsolateralen präfrontalen Cortex, dem dorsalen anterioren Gyrus cinguli sowie in den Basalganglien gefunden werden (Castellanos und Tannock, 2002). Eine reduzierte fraktionierte Anisotropie (FA), das heißt eine Auffälligkeit in den Faserverbindungen, wurde mit der **diffusionsgewichteten Bildgebung (DTI)** ebenfalls im präfrontalen Cortex sowie in den Basalganglien, aber auch im Kleinhirn gefunden und weist auf gestörte präfrontal-striatäre Regelkreise hin (Ashtari et al., 2005).

Patienten mit ADHS (N=30) hatten ebenso wie ihre unbeeinträchtigten Geschwister (N=30) reduzierte Volumina des rechten präfrontalen Cortex, so dass Veränderungen des präfrontalen Cortex die Vulnerabilität für ADHS erhöhen könnten (Durston et al., 2004). Interessanterweise wurde seine Größe durch die Polymorphismen des DRD4-Gens bestimmt, das hauptsächlich im präfrontalen Cortex exprimiert wird. Dagegen waren die Polymorphismen des DAT1-Gens, das hauptsächlich in den Basalganglien exprimiert wird, mit der Größe des Nucleus caudatus assoziiert (Durston et al., 2005). Bestimmte Hirnregionen, z.B. der orbitofrontale Cortex, werden mehr durch genetische Faktoren beeinflusst. Dies konnte in einer Zwillingsstudie gezeigt werden, in der Veränderungen bei den für ADHS-Symptomatik konkordanten

monozygoten Zwillingen im Vergleich zu diskordanten Zwillingen gefunden wurden. Veränderungen in anderen Hirnregionen wie dem dorsolateralen präfrontalen Cortex scheinen dagegen mehr durch Umweltfaktoren zustande zu kommen (van 't Ent et al., 2007).

Mit der **funktionellen Kernspintomographie (fMRT)** ist es erfolversprechend, Aufmerksamkeitsprozesse zu untersuchen, die bei ADHS-Patienten gestört sind. Die konsistentesten Befunde bei ADHS-Patienten sind, verglichen mit gesunden Probanden, eine geringere Aktivierung der Basalganglien (Paloyelis et al., 2007). In einigen Studien wurden auch Auffälligkeiten im Frontallappen beschrieben (Makris et al., 2007; Seidman et al., 2006). Eine kürzlich publizierte Studie, die die funktionelle Kernspintomographie mit der Diffusionstensorbildgebung (DTI) kombinierte, fand heraus, dass die Auffälligkeit der Faserverbindungen im rechten präfrontalen Cortex mit der funktionellen Aktivität im Frontallappen und im Nucleus caudatus der Basalganglien korrelierte. Dieses Ergebnis spricht für eine Störung der frontostriatalen Verbindungen als eine mögliche neurobiologische Erklärung für das ADHS (Casey et al., 2007).

Zusammenfassend ergeben sich damit mehrere Störungen, Regelkreise zwischen präfrontalem Cortex und anderen Hirnregionen (Basalganglien, parietaler Cortex, Kleinhirn) – diese werden stark durch Dopamin, aber auch durch Noradrenalin moduliert. Neue Information wird an den präfrontalen Cortex gemeldet, so dass dieser entscheiden kann, ob die Information tatsächlich neu und wichtig ist oder ob sie ignoriert werden kann. Im Falle einer Beeinträchtigung dieser Regelkreise, würde es u. a. zu einer leichten Ablenkbarkeit kommen.

MR-Spektroskopie

Untersuchungen mit der Kernspintomographie-Spektroskopie haben Hinweise erbracht, dass insbesondere das glutamaterge präfrontal-striatale System bei der ADHS betroffen ist.

So wurden erhöhte N-acetylaspartat/Kreatin-Quotienten im präfrontalen Cortex (Fayed et al., 2007; Courvoisie et al., 2004) und erniedrigte N-acetylaspartat/Kreatin-Quotienten in den Basalganglien (Dautry et al., 2000; Jin et al., 2001) gefunden. Das Verhältnis von Glutamat/Kreatin war im präfrontalen Cortex ebenfalls erhöht (MacMaster et al., 2003; Courvoisie et al., 2004; Carrey et al., 2007), im anterioren Gyrus cinguli dagegen reduziert (Perlov et al., 2007). Es gibt zunehmend Hinweise darauf, dass eine glutamaterge/dopaminerge Interaktion im Striatum der Basalganglien besteht. So stimuliert Glutamat über die Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate (AMPA)-Rezeptoren die Ausschüttung von Dopamin im Striatum (Russell, 2003).

■ Schlussfolgerung

ADHS ist eine sehr beeinträchtigende Störung auch des Erwachsenenalters. Da die Betroffenen hinter ihren möglichen beruflichen, familiären und sozialen Leistungsvermögen zurückbleiben, ist eine Behandlung dringend abzuwägen.

Nach dem derzeitigen Stand der Forschung handelt es sich bei der ADHS um eine komplexe, multifaktorielle Erkrankung. Eine genetische Komponente ist dabei sehr ausgeprägt. Insbesondere ist der Dopamin- und Noradrenalinstoffwechsel vor allem in frontostriatalen Regelkreisen betroffen. Dadurch leitet sich auch ab, dass die Therapie mit Medikamenten, die den Dopamin- und Noradrenalinstoffwechsel stärken, d. h. mit Stimulanzien wie Methylphenidat, Amphetamin, mit Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern wie Atomoxetin oder mit Bupropion oder anderem, diese Defizite günstig beeinflussen kann.

Personen mit ADHS sind oft sehr begeisterungsfähig, haben viel Energie, sind offen für Neues, sind häufig sehr kreativ, haben eine große Begabung zum Multitasking und sind Improvisationstalente. In einem multimodalen Therapiekonzept wird neben der medikamentösen Behandlung sehr viel Wert auf die Informationsvermittlung und Beratung der Betroffenen gelegt, aber auch auf die Psychotherapie, da im Laufe der Jahre oftmals ausgeprägte Selbstwertprobleme entstanden sind. Die künftige Forschung sollte mehr einen integrativen Forschungsansatz, bestehend aus genetischen, multimodalen Bildgebungsverfahren und neuropsychologischen Methoden, verfolgen.

■ Literatur

- Ashtari M, Kumra S, Bhaskar SL, Clarke T, Thaden E, Cervellione KL, Rhinewine J, Kane JM, Adelman A, Milanaik R, Maytal J, Diamond A, Szeszko P, Ardekani BA (2005): Attention-deficit/hyperactivity disorder: a preliminary diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry* 57:448-455
- Barkley RA (1997): Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull* 121:65-94
- Barry RJ, Johnstone SJ, Clarke AR (2003): A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: II. Event-related potentials. *Clin Neurophysiol* 114:184-198
- Biederman J, Faraone SV (2005): Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 366:237-248
- Brookes K, Xu X, Chen W, Zhou K, Neale B, Lowe N, Anney R, Franke B, Gill M, Ebstein R, Buitelaar J, Sham P, Campbell D, Knight J, Andreou P, Altink M, Arnold R, Boer F, Buschgens C, Butler L, Christiansen H, Feldman L, Fleischman K, Fliers E, Howe-Forbes R, Goldfarb A, Heise A, Gabriels I, Korn-Lubetzki I, Johansson L, Marco R, Medad S, Minderaa R, Mulas F, Muller U, Mulligan A, Rabin K, Rommelse N, Sethna V, Sorohan J, Uebel H, Psychogiou L, Weeks A, Barrett R, Craig I, Banaschewski T, Sonuga-Barke E, Eisenberg J, Kuntsi J, Manor I, McGuffin P, Miranda A, Oades RD, Plomin R, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Steinhausen HC, Taylor E, Thompson M, Faraone SV, Asherson P (2006): The analysis of 51 genes in DSM-IV combined type attention deficit hyperactivity disorder: association signals in DRD4, DAT1 and 16 other genes. *Mol Psychiatry* 11:934-953
- Carrey NJ, MacMaster FP, Gaudet L, Schmidt MH (2007): Striatal creatine and glutamate/glutamine in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 17:11-17
- Carroll KM, Rounsaville BJ (1993): History and significance of childhood attention deficit disorder in treatment-seeking cocaine abusers. *Compr Psychiatry* 34:75-82

- Casey BJ, Epstein JN, Buhle J, Liston C, Davidson MC, Tonev ST, Spicer J, Niogi S, Millner AJ, Reiss A, Garrett A, Hinshaw SP, Greenhill LL, Shafritz KM, Vitolo A, Kotler LA, Jarrett MA, Glover G (2007): Frontostriatal connectivity and its role in cognitive control in parent-child dyads with ADHD. *Am J Psychiatry* 164:1729-1736
- Castellanos FX, Tannock R (2002): Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci* 3:617-628
- Cheon KA, Ryu YH, Kim YK, Namkoong K, Kim CH, Lee JD (2003): Dopamine transporter density in the basal ganglia assessed with [¹²³I]IPT SPET in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30:306-311
- Clarke AR, Barry RJ, McCarthy R, Selikowitz M (2001): Age and sex effects in the EEG: differences in two subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Neurophysiol* 112:815-826
- Cook EH, Jr., Stein MA, Krasowski MD, Cox NJ, Olkon DM, Kieffer JE, Leventhal BL (1995): Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene. *Am J Hum Genet* 56:993-998
- Courvoisie H, Hooper SR, Fine C, Kwock L, Castillo M (2004): Neurometabolic functioning and neuropsychological correlates in children with ADHD-H: preliminary findings. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 16:63-69
- Dautry C, Vaufray F, Brouillet E, Bizat N, Henry PG, Conde F, Bloch G, Hantraye P (2000): Early N-acetylaspartate depletion is a marker of neuronal dysfunction in rats and primates chronically treated with the mitochondrial toxin 3-nitropropionic acid. *J Cereb Blood Flow Metab* 20:789-799
- di Michele F, Prichep L, John ER, Chabot RJ (2005): The neurophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Int J Psychophysiol* 58:81-93
- Dougherty DD, Bonab AA, Spencer TJ, Rauch SL, Madras BK, Fischman AJ (1999): Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 354:2132-2133
- Durston S, Fossella JA, Casey BJ, Hulshoff Pol HE, Galvan A, Schnack HG, Steenhuis MP, Minderaa RB, Buitelaar JK, Kahn RS, van Engeland H (2005): Differential effects of DRD4 and DAT1 genotype on fronto-striatal gray matter volumes in a sample of subjects with attention deficit hyperactivity disorder, their unaffected siblings, and controls. *Mol Psychiatry* 10:678-685
- Durston S, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Buitelaar JK, Steenhuis MP, Minderaa RB, Kahn RS, van Engeland H (2004): Magnetic resonance imaging of boys with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 43:332-340
- Fayed N, Modrego PJ, Castillo J, Davila J (2007): Evidence of brain dysfunction in attention deficit-hyperactivity disorder: a controlled study with proton magnetic resonance spectroscopy. *Acad Radiol* 14:1029-1035
- Gainetdinov RR, Wetsel WC, Jones SR, Levin ED, Jaber M, Caron MG (1999): Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. *Science* 283:397-401
- Gilbertson MW, Shenton ME, Ciszewski A, Kasai K, Lasko NB, Orr SP, Pitman RK (2002): Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nat Neurosci* 5:1242-1247
- Jin Z, Zang YF, Zeng YW, Zhang L, Wang YF (2001): Striatal neuronal loss or dysfunction and choline rise in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a 1H-magnetic resonance spectroscopy study. *Neurosci Lett* 315:45-48
- Jones SR, Gainetdinov RR, Jaber M, Giros B, Wightman RM, Caron MG (1998): Profound neuronal plasticity in response to inactivation of the dopamine transporter. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:4029-4034
- Jonkman LM, Lansbergen M, Stauder JE (2003): Developmental differences in behavioral and event-related brain responses associated with response preparation and inhibition in a go/nogo task. *Psychophysiology* 40:752-761
- Jucaite A, Fernell E, Halldin C, Forsberg H, Farde L (2005): Reduced midbrain dopamine transporter binding in male adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: association between striatal dopamine markers and motor hyperactivity. *Biol Psychiatry* 57:229-238
- Kahn RS, Khoury J, Nichols WC, Lanphear BP (2003): Role of dopamine transporter genotype and maternal prenatal smoking in childhood hyperactive-impulsive, inattentive, and oppositional behaviors. *J Pediatr* 143:104-110
- Krause KH, Dresel SH, Krause J, Kung HF, Tatsch K (2000): 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* 285:107-110
- LaHoste GJ, Swanson JM, Wigal SB, Glabe C, Wigal T, King N, Kennedy JL (1996): Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 1:121-124
- Larisch R, Sitte W, Antke C, Nikolaus S, Franz M, Tress W, Müller HW (2006): Striatal dopamine transporter density in drug naive patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nucl Med Commun* 27:267-270
- Lazzaro I, Gordon E, Whitmont S, Plahn M, Li W, Clarke S, Dosen A, Meares R (1998): Quantified EEG activity in adolescent attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Electroencephalogr* 29:37-42
- MacLaren VV, Taukulis HK, Best LA (2007): Inhibition in adults with attention deficit/hyperactivity disorder: event-related potentials in the stop task. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 32:155-162
- MacMaster FP, Carrey N, Sparkes S, Kusumakar V (2003): Proton spectroscopy in medication-free pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 53:184-187
- Makris N, Biederman J, Valera EM, Bush G, Kaiser J, Kennedy DN, Caviness VS, Faraone SV, Seidman LJ (2007): Cortical thinning of the attention and executive function networks in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Cereb Cortex* 17:1364-1375
- Mann CA, Lubar JF, Zimmerman AW, Miller CA, Muenchen RA (1992) Quantitative analysis of EEG in boys with attention-deficit-hyperactivity disorder: controlled study with clinical implications. *Pediatr Neurol* 8:30-36
- Murphy K (2005): Psychosocial treatments for ADHD in teens and adults: a practice-friendly review. *J Clin Psychol* 61:607-619
- Nieuwenhuis S, Yeung N, van den Wildenberg W, Ridderinkhof KR (2003): Electrophysiological correlates of anterior cingulate function in a go/no-go task: effects of response conflict and trial type frequency. *Cogn Affect Behav Neurosci* 3:17-26
- Paloyelis Y, Mehta MA, Kuntsi J, Asherson P (2007): Functional MRI in ADHD: a systematic literature review. *Expert Rev Neurother* 7:1337-1356
- Perlov E, Philipson A, Hesslinger B, Buechert M, Ahrendts J, Feige B, Bubl E, Hennig J, Ebert D, Tebartz van Elst L (2007): Reduced cingulate glutamate/glutamine-to-creatine ratios in adult patients with attention deficit/hyperactivity disorder – a magnet resonance spectroscopy study. *J Psychiatr Res* 41:934-941
- Pliszka SR, Liotti M, Woldorff MG (2000): Inhibitory control in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: event-related potentials identify the processing component and timing of an impaired right-frontal response-inhibition mechanism. *Biol Psychiatry* 48:238-246

- Russell VA (2003): Dopamine hypofunction possibly results from a defect in glutamate-stimulated release of dopamine in the nucleus accumbens shell of a rat model for attention deficit hyperactivity disorder—the spontaneously hypertensive rat. *Neurosci Biobehav Rev* 27:671-682
- Safren SA (2006): Cognitive-behavioral approaches to ADHD treatment in adulthood. *J Clin Psychiatry* 67 Suppl 8:46-50
- Seidman LJ, Valera EM, Makris N, Monuteaux MC, Boriell DL, Kelkar K, Kennedy DN, Caviness VS, Bush G, Aleari M, Faraone SV, Biederman J (2006): Dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex volumetric abnormalities in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder identified by magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry* 60:1071-1080
- van 't Ent D, Lehn H, Derks EM, Hudziak JJ, Van Strien NM, Veltman DJ, De Geus EJ, Todd RD, Boomsma DI (2007): A structural MRI study in monozygotic twins concordant or discordant for attention/hyperactivity problems: evidence for genetic and environmental heterogeneity in the developing brain. *Neuroimage* 35:1004-1020
- van Dyck CH, Quinlan DM, Cretella LM, Staley JK, Malison RT, Baldwin RM, Seibyl JP, Innis RB (2002): Unaltered dopamine transporter availability in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 159:309-312
- Volkow ND, Wang GJ, Newcorn J, Fowler JS, Telang F, Solanto MV, Logan J, Wong C, Ma Y, Swanson JM, Schulz K, Pradhan K (2007a): Brain dopamine transporter levels in treatment and drug naive adults with ADHD. *Neuroimage* 34:1182-1190
- Volkow ND, Wang GJ, Newcorn J, Telang F, Solanto MV, Fowler JS, Logan J, Ma Y, Schulz K, Pradhan K, Wong C, Swanson JM (2007b): Depressed dopamine activity in caudate and preliminary evidence of limbic involvement in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 64:932-940
- Waldman ID, Gizer IR (2006): The genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Psychol Rev* 26:396-432
- Ward MF, Wender PH, Reimherr FW (1993): The Wender Utah Rating Scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 150:885-890
- Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone SV, Pennington BF (2005): Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biol Psychiatry* 57:1336-1346
- Zametkin AJ, Liebenauer LL, Fitzgerald GA, King AC, Minkunas DV, Herscovitch P, Yamada EM, Cohen RM (1993): Brain metabolism in teenagers with attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 50:333-340

■ Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Frodl
Leiter der Forschungsgruppe und Spezialambulanz ADHS
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Ludwig-Maximilians-Universität
Nussbaumstr. 7, 80336 München
Thomas.Frodl@med.uni-muenchen.de