

Gerald Hüther

Kritische Anmerkungen zu den bei ADHD-Kindern beobachteten neurobiologischen Veränderungen und den vermuteten Wirkungen von Psychostimulantien (Ritalin)

1. Übersicht

Vor allem mit Hilfe bildgebender Verfahren ist es in den letzten Jahren gelungen, eine ganze Reihe charakteristischer Veränderungen verschiedener neurobiologischer Parameter im Gehirn von ADHD-Patienten nachzuweisen. Diese „Anomalien“ werden häufig als biologisches Substrat der Erkrankung betrachtet und in eine neurobiologisch begründete Argumentationskette eingereiht, die bei einer genetisch bedingten Defizienz der dopaminergen Signalübertragung beginnt und bei der Notwendigkeit zur Korrektur dieses Defizits durch Ritalin-Behandlung endet. In dem vorliegenden Beitrag werden neue Befunde vorgestellt und alte Interpretationen früher erhobener Befunde kritisch hinterfragt. Anschließend wird ein zugleich entwicklungsbiologisch und entwicklungspsychologisch begründetes Modell vorgestellt. Viele der im Gehirn von ADHD-Patienten gefundenen neurobiologischen Veränderungen lassen sich danach als sekundäre Anpassung an veränderte Nutzungsbedingungen einordnen. Das neue Modell ermöglicht darüber hinaus prädikative Aussagen über den Verlauf der Erkrankung, über die damit einhergehenden neurobiologischen Veränderungen, insbesondere des dopaminergen Systems, über die Bedeutung angeborener Vulnerabilitäten und den Einfluss frühkindlicher Entwicklungsbedingungen sowie über Wirkungen und mögliche Gefahren der Ritalin-Behandlung.

2. Vorbemerkungen

Das heute als ADHD (im deutschen ADHS) bezeichnete Syndrom wurde in der wissenschaftlichen Literatur erstmals als eine Verhaltensstörung beschrieben, die beim sog. Still-Syndrom, einer rheumatischen Erkrankung im Kindesalter auftrat. Bereits damals wurde eine organische Basis der für dieses Störungsbild typischen Schlüsselsymptome Überaktivität, Aufmerksamkeitsdefizit und mangelnde Impulskontrolle vermutet (Still 1902). Begriffe wie postenzephalitische Verhaltensstörungen, „Minimal Brain Damage“, „Minimal Cerebral Dysfunktion (MCD)“ und „psychoorganisches Syndrom“ wurden im weiteren verwendet, um die vermutete hirnorganische Ursache dieser Verhaltensstörungen zu beschreiben. Unterstützt wurde dieses Konzept durch die Beobachtung ähnlicher Symptome bei Patienten mit Frontalhirnläsionen. Später stellte sich jedoch heraus, daß es sich bei der MCD um keine klar abgrenzbare Krankheitsidentität handelt (Laucht et al. 1986), und daß die Verhaltensstörung auch bei Kindern auftrat, bei denen es keinerlei Hinweise auf hirnorganische Veränderungen gab. Deshalb wurde die Bezeichnung ADHD in das Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) unter Verzicht auf die Annahme struktureller Hirnveränderungen, aber mit der Forderung nach Entwicklung objektiver Verfahren zur Absicherung der Validität der ADHD-Kriterien aufgenommen.

Seitdem bemühen sich Forscher und Kliniker intensiv und mit Hilfe neurochemischer, elektrophysiologischer, molekularbiologischer und bildgebender Verfahren, ADHD-

spezifische, organische, d.h. neurobiologische Veränderungen im Gehirn von Kindern nachzuweisen, die diese Verhaltensstörungen zeigen. Bisher ist das sichtbarste Resultat dieser Bemühungen eine kaum noch überschaubare Zahl von Arbeiten, in denen über bestimmte, bei ADHD-Patienten gefundene Veränderungen einzelner neurobiologischer Parameter berichtet wird. Viele Autoren sind beim Abfassen ihrer Berichte der Versuchung erlegen – und suggerieren dem unbefangenen Leser, dass es möglich ist – einen ursächlichen Zusammenhang zwischen den gefundenen neurobiologischen Veränderungen und den auf der Verhaltensebene beobachtbaren Symptomen herzustellen. So wird nicht nur der (falsche) Eindruck erweckt, als seien die Ursachen dieser Störungen – und damit der für diese Störungen verantwortlichen Erkrankung – in Form objektiv messbarer Veränderungen der Arbeitsweise des Gehirns der betreffenden Patienten bekannt. Es wird auch die (ebenso falsche) Vorstellung geweckt und verbreitet, daß es nur durch eine biologische (pharmakologische) Korrektur dieser neurobiologischen Störungen möglich sei, die bei diesen Patienten auftretenden Verhaltensstörungen zu beseitigen. Wenn nun noch, wie im Fall von ADHD, durch Verabreichung von Methylphenidat (Ritalin) eine medikamentöse Therapie gefunden und erfolgreich eingesetzt werden kann, um die Verhaltensstörungen zu normalisieren, so schließt sich die (nach wie vor falsche) Argumentationskette zu einem festen (fatalen) Ring, der später nur noch schwer aufzubrechen ist.

So lange nichts weiter passiert, kein neues Wissen hinzukommt, und kein Glied aus der Kette fällt, bleibt dieser Argumentationsring stabil und bestimmend für das, was innen, in der klinischen Praxis, in Forschungseinrichtungen, in Pharmaunternehmen, in Universitäten, auf Kongressen und Schulungen, und nicht zuletzt in den Medien geschieht. Nichts, was sich entwickelt, kann jedoch ewig so bleiben, wie es bisher geworden ist. Das gilt auch und vor allem für unser Wissen und für unsere Vorstellungen über uns selbst und über das, was in unserem Gehirn geschieht, wenn wir es immer wieder auf die gleiche Weise benutzen oder (im Fall von ADHD-Kindern) zu benutzen gezwungen sind (Hüther 2001). Immer wieder kommt neues Wissen dazu, das nicht mehr in die alte Argumentationskette paßt, erst einzelne Glieder und schließlich den ganzen Ring lockert, erweitert und so lange umgestaltet, bis auch dieses neue Wissen und diese neuen Erkenntnisse vollständig integrierbar sind. Ganz so weit ist es, was die gegenwärtigen Vorstellungen über ADHD und die Ritalin-Behandlung angeht, noch nicht, aber etwas Licht ist am Ende des Tunnels bereits sichtbar. Und in diesem Licht erscheinen die im Gehirn von ADHD-Kindern bisher gemessenen neurobiologischen Veränderungen durchaus schon deutlich anders als bisher.

3. Die bisherige Befundlage

Die bisher beobachteten Veränderungen einzelner neurobiologischer Parameter im Gehirn von Kindern, Jugendlichen - und in letzter Zeit auch Erwachsenen - mit ADHD sind als „Anomalien“ auf verschiedenen Ebenen beschrieben worden:

- (1) Anomalien auf der Ebene einzelner Transmittersysteme (Untersuchungen mit Hilfe neurochemischer, molekularbiologischer und bildgebender Verfahren)
 - erniedrigte Konzentration von HVA (Dopaminmetabolit) im Liquor und von MHPG (Noradrenalinmetabolit) im Urin (beides in Nachuntersuchungen nicht bestätigt)
 - verminderter Umsatz von F-18-DOPA im präfrontalen Cortex (fragwürdige

PET-Untersuchungen)

– Erhöhte Dichte von Dopamintransportern im Striatum

(2) Anomalien auf morphologischer Ebene (Untersuchungen mit Hilfe bildgebender Verfahren, i.e. Computertomographie, Kernspintomographie)

- Volumenverringering des Frontallappens (besonders rechtsseitig), des Corpus callosum, der Basalganglien (besonders Nc. caudatus, rechtsseitig), des Globus pallidus und des Cerebellums

(3) Anomalien auf der Ebene der Wahrnehmung und Verarbeitung sensorischer Reize (neurophysiologische Untersuchungen)

- erhöhte frontale Beta-Aktivität
- verlangsamte Aktivität über frontalem Cortex
- erniedrigte Amplituden von ereigniskorrelierten Potentialen
- motorisches Inhibitionsdefizit
- verminderte Wahrnehmungsfähigkeit von optischen Reizen im linken visuellen Feld
- Schwierigkeiten bei optischen, räumlich-konstruktiven und perzeptiven Leistungen
- Störungen bei der Wahrnehmung akustischer Reize

(4) Anomalien auf der Ebene der globalen neuronalen Aktivität einzelner Hirnregionen (Untersuchungen mit Hilfe bildgebender Verfahren, i.e. f-NMR, PET, SPECT)

- verringerte Aktivierbarkeit verschiedener Hirnregionen (präfrontaler Cortex, besonders linksseitig, Basalganglien, Parietallappen) durch Teststimuli, die inhibitorische Reaktionen auslösen sollen
- veränderte Aktivierbarkeit verschiedener Regionen nach akuter Methylphenidatgabe bei ADHD-Patienten gegenüber gesunden Kontrollen

(5) Anomalien auf der Ebene der Verhaltenssteuerung (neuropsychologische Untersuchungen)

- vermehrt impulsiv begangene Fehler bei Aufmerksamkeitstest
- längere Reaktionszeiten bei erzwungenen Entscheidungen
- Defizite der kognitiven Flexibilität, des Arbeitsgedächtnisses, der Interferenzkontrolle und des (motorischen) Inhibitionsvermögens bei Verhaltenstests für exekutive Funktionen

Auf eine ausführliche Darstellung dieser bisher beschriebenen und hier nur kurz zusammengestellten Befunde wird an dieser Stelle aus Gründen, die in den weiteren Abschnitten sehr offenkundig werden, verzichtet. Interessierte Leser finden die Originalangaben in den einschlägigen, in den letzten Jahren publizierten Übersichtsarbeiten (Faraone und Biederman 1998, Krause et al. 2000).

4. Die bisherige Argumentationskette

Das gegenwärtig von der Mehrzahl „biologisch“ orientierter Kinder- und Jugendpsychiater vertretende Erklärungsmodell für ADHD führt die Leitsymptomatik (Hyperkinese, Aufmerksamkeitsdefizit, mangelnde Impulskontrolle) zunächst auf eine gestörte Steuerung und Kontrolle zielgerichteter und/oder flexibler Verhaltensreaktionen, vor allem kognitiver und motorischer Prozesse, zurück („defizitäre Verhaltensinhibition“). Hierfür wird eine Dysfunktion frontokortikaler und

striataler Regelsysteme verantwortlich gemacht, die sich als Inhibitionsdefizit kognitiver und motorischer Verarbeitungsprozesse äußert, und mit Störungen frontallhirnsensitiver exekutiver Funktionen einhergeht. Verantwortlich hierfür, so wird weiter argumentiert, sei eine verminderte Aktivität bzw. eine defizitäre Ausbildung des dopaminergen Systems, oder eine an den dopaminergen Präsynapsen stattfindende Verminderung der Dopamin-Ausschüttung (Rezeptordefekte) bzw. eine Verstärkung der Dopamin-Wiederaufnahme (Transporterdefekte). All diese vermuteten Veränderungen führen, so wird weiter geschlossen, zu einer mangelhaften Freisetzung (oder zu rascher Rückresorption) von Dopamin im Cortex (mesocorticales dopaminerges System, beteiligt an der Regulation von motorischer Aktivität, Neugier und der Entwicklung von Handlungsstrategien), in limbischen Hirnregionen (mesolimbisches dopaminerges System, beteiligt an der Regulation von Motivation und Emotionalität) sowie im Striatum (mesostriatales dopaminerges System, beteiligt an der Regulation von Aufmerksamkeit, Reaktionsbereitschaft und stereotypen Verhaltensweisen).

Als letztlich „biologische“ Ursache dieser vermuteten dopaminergen Aktivitäten wird ein genetischer Defekt (eines Dopaminrezeptor- oder Dopamin-Transportergens) vermutet. Da dieser Defekt (noch) nicht behoben werden könne, so wird weiter argumentiert, bliebe also keine andere Möglichkeit, als die defizitäre Dopaminausschüttung durch Verabreichung eines Medikamentes zu korrigieren, das die Freisetzung von Dopamin stimuliert und seine Wiederaufnahme hemmt. Und genau das macht Methylphenidat, also Ritalin.

So weit, so gut. Solange keine weiteren Erkenntnisse hinzukommen, ist diese Argumentationskette logisch und in sich geschlossen.

5. Neue Befunde

Das bisherige Konzept zeichnet sich neben seiner inneren Logik vor allem durch zwei Merkmale aus: (1) Es ist mechanisch und offenkundig von dem Bemühen geleitet, eine einfache, monokausale Ursache - Wirkungs - Beziehung herzustellen, und (2), es ist statisch und läßt die Dynamik der während der Hirnentwicklung ablaufenden Prozesse und deren Anpassungsfähigkeit an veränderte (auch an „krankhaft veränderte“) Nutzungsbedingungen weitgehend außer acht. Bezeichnenderweise beschreiben fast alle diesem Konzept zugrundeliegende Befunde nicht die im Anfangsstadium der Erkrankung (also bei Kleinkindern) auftretenden Veränderungen, sondern die nach mehr oder weniger langer Erkrankungsdauer (bei Jugendlichen oder gar – im Fall des Einsatzes bildgebender Verfahren – bei Erwachsenen) noch nachweisbaren Abweichungen einzelner Messparameter im Vergleich zu einer gleichaltrigen Kontrollgruppe. Die für eine adäquate Interpretation dieser ein-Punkt-Messungen erforderlichen Verlaufsuntersuchungen (Längsschnittstudien) sind bisher bei ADHD-Patienten so gut wie nie durchgeführt worden.

Neben diesen prinzipiellen Schwachpunkten gibt es einige Befunde, die sich nur schwer in die bisher entwickelte und propagandisierte Argumentationskette einfügen lassen und drei, für die Tragfähigkeit des Konzeptes entscheidende Fragen aufwerfen.

Die erste Frage lautet: Welche der im Gehirn von ADHD-Patienten nachgewiesenen

Veränderungen neurobiologischer Parameter sind tatsächlich primär (im Sinne einer Ursache der Erkrankung) vorhanden, welche sind erst sekundär (als Reaktion auf eine primär vorhandene Störung) in Form adaptiver Modifikationen bestimmter neuronaler Verschaltungen entstanden und strukturell verankert worden? Oder einfacher: Was ist die Ursache und was ist lediglich eine zwangsläufige Folge der Erkrankung?

Als das ursprüngliche Konzept der neurobiologischen Grundlagen von ADHD entwickelt worden ist, war die Vorstellung noch weit verbreitet, daß die Herausformung neuronaler Verschaltungen im sich entwickelndem Gehirn quasi automatisch (durch ein genetisches Programm gesteuert) erfolgt. Inzwischen ist deutlich geworden, in welchem hohem Maß die im Gehirn angelegten neuronalen Verbindungen und synaptischen Verschaltungen durch die jeweiligen, individuell vorgefundenen Nutzungsbedingungen herausgeformt und stabilisiert werden. Vor allem mit Hilfe bildgebender Verfahren konnte sogar bei Erwachsenen gezeigt werden, daß es durch veränderte Nutzungsbedingungen zu bis dahin unvorstellbaren Reorganisationsprozessen (z.B. somatosensorischer Projektionsfelder im Cortex nach Extremitätenamputationen) zu unerwarteten morphologischen Anpassungen (z.B. nutzungsabhängige Vergrößerung des Hippocampus), zu Änderungen der synaptischen Dichte, der neuronalen Konnektivität und der globalen metabolischen Aktivität in einzelnen Verarbeitungszentren (z.B. in spezifischen corticalen Regionen) kommt, wenn diese besonders häufig und intensiv aktiviert, d.h. benutzt werden (Übersicht in Hüther et al., 1999). Derartige adaptive Modifikationen neuronaler Verschaltungen sind um so leichter auslösbar, werden um so rascher stabilisiert und strukturell verankert und beeinflussen die weitere Nutzung und Ausformung anderer neuronaler Netzwerke um so nachhaltiger, je weniger ausgereift, gefestigt und gebahnt die im Gehirn bereits angelegten Verschaltungen sind. Sehr früh während der Individualentwicklung auftretende Störungen oder Veränderungen der bisherigen Nutzungsbedingungen können daher zu ganz erheblichen funktionellen, strukturellen, ja sogar morphologischen Anpassungen der neuronalen Matrix führen, die im späteren Verlauf des Entwicklungsprozesses oftmals nur schwer durch nunmehr entsprechend modifizierte Nutzungsbedingungen korrigierbar sind (Übersicht in Hüther 1998). Die Bedeutung und das Ausmaß dieser erfahrungs- bzw. nutzungsabhängigen Plastizität („experience-dependent-plasticity“) des sich entwickelnden Gehirns ist vor allem in tierexperimentellen Untersuchungen deutlich geworden. Das Spektrum beeindruckender Beispiele reicht von der Vergrößerung der synaptischen Dichte des Dendritenbaumes, ja sogar der Dicke des Cortex von Ratten, die in sog. „enriched environments“ aufgezogen wurden (vgl. Hüther 1998) bis hin zu charakteristischen Unterschieden in der Ausbildung des Hippocampus der Nachkommen von besonders „sensiblen“ oder besonders „unachtsamen“ Rattenmüttern (Liu et al. 2000).

Wer die prinzipielle Übertragbarkeit dieser Befunde auf die Entwicklung des kindlichen Hirns bestreiten wollte, müßte behaupten, die Herausbildung des menschlichen Gehirns sei stärker genetisch determiniert und weniger durch individuell gemachte Erfahrungen bestimmt, als das bei Ratten der Fall ist. Unter Berücksichtigung der enormen Plastizität des menschlichen Hirns und der bisherigen Kenntnis des Ausmaßes und der Bedeutung nutzungsabhängiger adaptiver Modifikationen seiner Struktur und Funktionen läßt sich die Eingangs gestellte Frage präzisieren: Auf welcher Ebene sollte man keine „Anomalien“ im Gehirn von ADHD-Patienten finden, nachdem diese ihr Gehirn oftmals bereits jahrelang offensichtlich ganz anders als „normale“ Kinder und Jugendliche benutzt haben?

Dass all diese „Anomalien“, nachdem sie einmal entstanden und stabilisiert worden sind, anschließend ihrerseits an der Aufrechterhaltung des „anormalen“ Verhaltens (der ADHD-Symptomatik) beteiligt sind, ändert wenig an der Schlussfolgerung, dass hier Glieder in eine kausale Argumentationskette eingefügt worden sind, die dort sehr wahrscheinlich nicht hingehören.

Die Suche nach den primären Störungen bei ADHD führt zwangsläufig zur zweiten Frage:

Wie sind die bisherigen Befunde über ein unzureichend entwickeltes oder unzureichend aktives Dopamin-freisetzendes System im Hirn von ADHD-Kindern zu bewerten?

Der jüngste, aber wohl auch am besten und mehrfach abgesicherte Hinweis auf eine Veränderung des dopaminergen Systems bei ADHD-Patienten ist eine unerwartet deutliche Zunahme der Dichte von Dopamin-Transportern (Dougherty et al. 1999, Dresel et al. 1998). Da diese Transporter für die Wiederaufnahme des ausgeschütteten Dopamins zuständig sind, so der einfache, von der „Dopamin-Mangel-Hypothese“ geleitete Interpretationsversuch, müsse die verstärkte Expression von Dopamintransportern dazu führen, dass das ausgeschüttete Dopamin rascher als normalerweise in die dopaminergen Präsynapsen zurücktransportiert wird und damit extrazellulär im Gehirn von ADHD-Patienten zu wenig Dopamin verfügbar ist. Diese Vermutung hat gleich zwei Schwachstellen: Erstens wirkt Dopamin stimulierend auf all das, was unter Beteiligung des dopaminergen Systems von striatalen, limbischen und cortikalen Bereichen des Gehirns gesteuert wird. Bekanntermaßen hat die Stimulation der Dopaminfreisetzung (durch Amphetamine) einen antriebssteigernden, wachmachenden und wachhaltenden Effekt. Das weiß jeder Konsument von Psychostimulantien. Eine Verringerung der Dopaminfreisetzung (wie sie nach der durch Amphetamine ausgelösten Entspeicherung bis zur Wiederauffüllung der Vesikel auftritt und von Speed-Konsumenten nach dem kurzen „high“ als gefürchtetes „flat“ erlebt wird) führt zu Abgeschlagenheit, Lustlosigkeit und Schlappeheit. Darüber klagen die Eltern von ADHD-Kindern (trotz des vermuteten Dopaminmangels) auffallend wenig. Hier paßt also etwas nicht so recht.

Zweitens, und das mag evtl. im soeben erzeugten Erklärungsnotstand abhelfen, kann eine verstärkte Dichte von Dopamintransportern ebenso gut auch Ausdruck einer erhöhten dopaminergen Innervationsdichte in den Zielgebieten dopaminergere Projektionen sein (PET- und SPECT-Messungen funktionieren bisher nur dort, wo diese Innervation am dichtesten ist, also im Striatum). Dann freilich würden immer dann, wenn die dopaminergen Kerngebiete feuern (und das tun sie immer dann, wenn etwas Neues, Anregendes, bisher noch nicht Dagewesenes wahrgenommen wird), mehr dopaminerge Präsynapsen ihr Dopamin in dem jeweiligen Zielgebiet freisetzen. Ein Kind, das ein solches, besonders dicht ausgebildetes dopaminerges Projektionssystem besitzt, müßte immer dann, wenn etwas Neues passiert, ganz besonders angeregt, aktiviert und „unter Strom gestellt“ werden, fast so, als hätte es eine Dosis Speed verschluckt. Diese Vermutung deckt sich weitaus besser mit dem, was die meisten Eltern von ihren ADHD-Kindern berichten, oder woran sie sich noch erinnern, als es noch kleiner und so „enorm aufgeweckt“ war.

Noch ein Argument spricht dafür, die mit bildgebenden Verfahren festgestellte Erhöhung der Dopamin-Transporterdichte im Striatum von ADHD-Patienten als Ausdruck einer verstärkten Ausprägung des dopaminergen Projektionsbaumes und

einer größeren Dichte dopaminerger Präsynapsen in den betreffenden Zielgebieten zu bewerten: Neurochemiker benutzen Messungen der Dichte präsynaptischer lokalisierter Transporter bereits seit langem recht erfolgreich, um anhand festgestellter Veränderungen dieses „Markers“ Aussagen über Veränderungen der monoaminergen Innervationsdichte in einer bestimmten Hirnregion zu machen, beispielsweise zur Untersuchung des Einflusses pharmakologischer Behandlungen (Wegerer et al. 1999, Moll et al. 2001,), oder zur Erstellung von Entwicklungsprofilen (Moll et al. 2000). Dabei ist nicht nur deutlich geworden, dass bestimmte Behandlungen die Ausreifung des dopaminergen Systems beeinflussen können, sondern dass die dopaminerge Innervation (hier des Striatums von Ratten) bis zur Pubertät enorm ansteigt und anschließend kontinuierlich bis zum Erreichen der Altersgrenze abfällt. Diese bemerkenswerte Dynamik bei der Ausreifung dieses Systems (das noradrenerge und serotonerge System zeigen dem gegenüber nur geringe Veränderungen im Entwicklungsverlauf) legt die Vermutung nahe, dass die dopaminerge Innervation in einzelnen Zielgebieten während der Phase dieses schnellen Wachstums besonders leicht durch äußere Faktoren beeinflussbar ist (Phase erhöhter Vulnerabilität). Tatsächlich existieren bereits tierexperimentelle Befunde, die auf eine verstärkte Ausbildung der dopaminergen mesokortikalen Projektionen durch „stimulierende“ Aufzuchtbedingungen, bzw. eine retardierte Ausreifung dieses Systems durch „deprivierende“ Entwicklungsbedingungen hindeuten (Winterfeld et al. 1998). Wie bei allen Entwicklungsprozessen sind auch für die Geschwindigkeit, mit der sich das dopaminerge System ausbreitet und für die Innervationsdichte, die es in seinen Zielgebieten erreicht, genetische Prädispositionen von Bedeutung. So zeichnet sich beispielsweise eine Rattenausuchtlinie (SPR, spontan hypertensive Ratten), die als Tiermodell für hyperkinetische Störungen verwendet wird, durch eine bereits nach dem Abstillen nachweisbare, vermehrte Dichte von Dopamintransportern (dopaminergen Präsynapsen) im Striatum aus, die bis in Erwachsenenstadium erhalten bleibt (Hüther et al., noch unveröffentlichte Befunde).

Wenn nun das dopaminerge System bei ADHD-Kindern ebenfalls - und aus Gründen, die noch genauer zu beleuchten sind - dichter und intensiver ausgebildet ist und mehr Dopamin in den Zielgebieten freigesetzt wird, so ist damit die Dopaminmangel-Hypothese eigentlich auf den Kopf gestellt. Die letzte und entscheidende Frage lautet deshalb: Wie wirkt Ritalin?

Wie alle anderen Amphetamine wird auch Methylphenidat über den Dopamintransporter in die dopaminergen Präsynapsen aufgenommen und führt dort zur Freisetzung der vesikulären Dopaminspeicher sowie zur Hemmung der Wiederaufnahme des in den extrazellulären Raum freigesetzten Dopamins. Das, so wurde bisher argumentiert, verstärkt die Dopamin-modulierte neuronale Aktivität in den jeweiligen Zielgebieten und trage auf diese Weise zur Korrektur des „Dopamindefizits“ und der daraus resultierenden Auswirkungen auf der Ebene des Verhaltens bei.

Geht man jedoch davon aus, dass ADHD-Kinder bereits eine zu starke dopaminerge Innervation dieser Zielgebiete aufweisen, so kann Ritalin die dort ohnehin schon erhöhte Dopaminfreisetzung nur noch weiter steigern. Vermutlich merkt das betreffende Kind davon jedoch nicht viel, da es ohnehin schon bis zur Grenze des Erträglichen stimuliert ist („Ceiling effect“). Wie bei allen Amphetaminen kommt es durch die plötzliche massive Dopaminfreisetzung jedoch rasch zu einer Entleerung der Dopamin-Speichervesikel in den dopaminergen Präsynapsen. Der „Kick“ kommt

schnell und dauert nur kurz, höchstens eine Stunde an, danach sind die Speicher leer und können nur sehr langsam und allmählich mit neu synthetisiertem Dopamin aufgefüllt werden. Das dauert erheblich länger (ca. ½ Tag). So lange bleibt die Dopaminfreisetzung vermindert. Ein Speed-Konsument (mit einer normalen dopaminergen Innervationsdichte) hängt dann so lange durch, wird lust- und antriebslos. ADHD-Kinder jedoch, so wäre zu vermuten, erleben für ein paar Stunden wie es ist, wenn ihrem überentwickeltem Antriebssystem sozusagen die Puste ausgegangen ist. Sie kommen zur Ruhe, können sich endlich auf eine Sache konzentrieren und reagieren nicht auf jeden Reiz wie „von der Tarantel gestochen“. Sobald die Dopaminspeicher jedoch wieder aufgefüllt sind (nach ca. 4 – 6 Stunden), ist der alte Zustand wieder erreicht und macht sich erneut entsprechend bemerkbar.

Soweit so gut, könnte man meinen und die nächste Pille empfehlen, gäbe es da nicht einen sonderbaren Befund, der dabei zu berücksichtigen ist: Die chronische Verabreichung von Ritalin an junge Ratten führt zu einer permanenten, bis ins Erwachsenenstadium fortbestehenden Reduktion der Dichte von Dopamintransportern (von dopaminergen Präsynapsen) im Striatum (Moll et al. 2001). Wer die Ritalin-Behandlung also übertreibt, oder gar Kinder mit Ritalin behandelt, die gar kein überstark ausgebildetes dopaminerges System besitzen, läuft Gefahr, die Voraussetzungen für die spätere Manifestation eines Krankheitsbildes zu verbessern, das durch eine unzureichende Aktivität des nigrostriatalen dopaminergen Systems gekennzeichnet ist: Das Parkinson-Syndrom.

6. Ein neues entwicklungsbiologisch und entwicklungsphysiologisch begründetes Modell

Alle Krankheitsmodelle sind immer Vereinfachungen meist sehr komplexer und individuell sehr unterschiedlich ablaufender Prozesse. Sie zeichnen sich also durch unzulässige Verallgemeinerungen, durch Überbetonungen einzelner Aspekte und redaktionistische Vernachlässigungen anderer Aspekte des Prozesses aus, der zu dem Zustand führt, den wir als spezifische Erkrankung abgrenzen. Dennoch brauchen wir solche Modelle, um den krankmachenden Prozess verstehen, rechtzeitig erkennen und gegebenenfalls korrigieren zu können. Da die Korrektur eines solchen Prozesses um so leichter fällt, je früher sie erfolgt, sind vor allem solche Krankheitsmodelle von besonderem Wert, aus denen sich präventiv nutzbare, diagnostische und therapeutische Handlungsstrategien ableiten lassen.

Auf der Grundlage der inzwischen hinzugekommenen neueren Befunde und der inzwischen möglich gewordenen Neubewertung bereits vorhandener Resultate kann nun versucht werden, eine Modellvorstellung des Prozesses zu entwerfen, der zur Ausbildung einer Symptomatik führt, die gegenwärtig als Krankheitsentität verstanden und als ADHD bezeichnet wird. Im Gegensatz zu der bisher verwendeten, inzwischen aber recht fragwürdig gewordenen Argumentationskette zeichnet sich dieses neue Denkmodell dadurch aus, dass es den gegenwärtigen Erkenntnisstand nicht nur auf dem Gebiet der neurobiologischen ADHD-Forschung, sondern auch dem der Entwicklungsbiologie und Entwicklungspsychologie entspricht und sich daraus ableiten läßt.

Dieses Modell geht davon aus, dass es Kinder gibt, die bereits als Neugeborene und während ihrer Kleinkindphase erheblich wacher, aufgeweckter, neugieriger und leichter stimulierbar sind als andere. Weshalb das so ist, ob diese Kinder zum

Zeitpunkt ihrer Geburt bereits ein stärker ausgebildetes dopaminerges, ihren Antrieb verstärkendes System besitzen, ob dieses Merkmal genetisch bedingt oder erst während der intrauterinen oder frühen postnatalen Entwicklung entstanden ist, kann zunächst offen bleiben. Wichtiger als diese mitgebrachte besondere „Begabung“ ist das, was das Kind im weiteren Verlauf seiner Entwicklung während der ersten Lebensjahre daraus macht, bzw. machen muss. Da die weitere Ausreifung des dopaminergen Projektionsbaumes offenbar davon abhängt, wie häufig das dopaminerge System durch die Wahrnehmung neuer Stimuli und Reize aktiviert wird, laufen Kinder, die mit dieser besonderen Wachheit und Stimulierbarkeit in unsere Welt hineinwachsen, all zu leicht Gefahr, in einen Teufelskreis zu geraten:

Da sie bereits besonders aufgeweckt und all zu leicht durch neue Stimuli stimulierbar sind, wird ihr dopaminerges System wesentlich häufiger als das von anderen, „normalen“ Kindern aktiviert und zu verstärktem Auswachsen seiner axonalen Fortsätze angeregt. Weil sich ihr dopaminerges, antriebssteuerndes System so immer besser entwickelt und damit auch wirkungsvoller arbeitet, lassen sich diese Kinder immer leichter durch alle möglichen neuartigen Reize stimulieren und anregen. Gelingt es jetzt nicht, diesen Teufelskreis zu durchbrechen, so ist es nur noch eine Frage der Zeit, wann ein derartiges Kind durch seinen überstarken Antrieb, seine enorme innere Unruhe, seine ständige Suche nach neuen Stimuli, also durch seine Ablenkbarkeit und mangelnde Konzentrationsfähigkeit auffällig wird. Aus sich selbst heraus ist ein solches Kind außer Stande, seinen überstarken Antrieb zu kontrollieren, es muss gewissermaßen ständig herumzappeln und ständig Neues entdecken und sich darüber begeistern, anstatt sich auf eine Sache zu konzentrieren. Und es wird nun auch zunehmend zu einer Belastung für Spielgefährten, die es ablehnen, für Eltern und Erzieher, die nicht damit umgehen können und seine weitere Entwicklung (spätestens mit dem Schuleintritt) gefährdet sehen.

So gerät das Kind zwangsläufig in einen zweiten Circulus vitiosus: Durch die besonders häufige und intensive Nutzung der in seinem Gehirn angelegten und für die Steuerung seiner ungerichteten Motorik, seiner unselektiven Wahrnehmung und seiner ungezielten Aufmerksamkeit zuständigen Nervenzellverschaltungen sind diese komplexen Verschaltungsmuster im Laufe der Zeit immer besser, immer effektiver - und andere, weniger intensiv benutzte neuronale Verschaltungen entsprechend weniger stark - entwickelt und ausgebaut worden. Wenn das Kind nun durch sein Verhalten zunehmend in psychosoziale Konflikte gerät und emotional verunsichert wird, kommt es im Zuge der dadurch ausgelösten Stressreaktion zu einer vermehrten Ausschüttung von bestimmten Transmittern und Hormonen, die ihrerseits nun noch zusätzlich dazu beitragen, diejenigen neuronalen Verschaltungen und synaptischen Verbindungen zu stabilisieren und zu bahnen, die das Kind zur Wiederherstellung seines emotionalen Gleichgewichtes aktiviert (Hüther 1998). Versucht es das durch Zappeln, so wird es zu einem immer „besseren“ Zappelphilipp und entwickelt womöglich sogar noch einen motorischen Tic. Versucht es das durch Stören, wird es zu einem immer „besseren“ Störenfried und entwickelt sich zu einem ungeliebten Außenseiter. Versucht es das durch Weghören, wird es zunächst auf einem, womöglich gar auf beiden Ohren „taub“.

Wenn sich irgendwann keiner mehr anders zu helfen weiß, bekommt es Ritalin verordnet. Und wie es dann weitergeht, ist weiter oben bereits beschrieben worden.

Ob die hier entwickelte Modellvorstellung sich in Zukunft als tragfähig und zumindest

in groben Zügen als zutreffend erweist, hängt nicht von der Art der Veränderungen ab, die sich im Hirn eines ADHD-Kindes abspielen, sondern von dem heuristischen Wert, den dieses Konzept besitzt, und der nun durch gezielte Untersuchung und möglichst frühe therapeutische Interventionen geprüft werden kann und überprüft werden muss. Entscheidend ist, ob es gelingt, solchen Kindern, die sich bereits sehr früh durch außergewöhnliche Aufgewecktheit und Stimulierbarkeit auszeichnen, durch vorausschauende erzieherische Maßnahmen (sichere Bindungen, Strukturierung des Tagesablaufes, Schaffung eines ruhigen und gehaltenen Entwicklungsumfeldes) aus dem Teufelskreis der Selbststimulation und der dadurch verursachten emotionalen Verunsicherung herauszuführen. Auch wie ihr dopaminerges System und alle anderen „Anomalien“ in ihrem Gehirn sich dann entwickeln, bleibt – bis zur empirischen Bestätigung dessen, was dieses neue Modell vorhersagt – abzuwarten.

7. Schlussfolgerungen und Konsequenzen

1. Wir müssen lernen, uns Prozesse genauer anzuschauen und Fehlentwicklungen früher als bisher zu erkennen.
2. Wir dürfen nicht alles glauben, was uns von Spezialisten erzählt wird.
3. Wir müssen Fehler machen, nur aus Fehlern kann man lernen.
4. Wir dürfen die Zuversicht nicht verlieren, dass Änderungen möglich sind.
5. Wir müssen den Mut haben, das als Richtig erkannte auch durchzusetzen.
6. Wir müssen immer wieder Fragen stellen, die uns helfen, die hinter den vordergründigen Phänomenen verborgenen Zusammenhänge zu erkennen, und das gilt nicht nur für die bei ADHD-Kindern beobachteten neurobiologischen Veränderungen.

Literaturverzeichnis:

Dougherty, DD., Bonab, AA, Spencer, T.J., Rauch, SL, Madras, BK., Fischman, AJ: Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 354 (1999) 2132-2133.

Dresel, SHJ., Kung, MP., Plössl, K., Meegalla, SK., Kung, HF: Pharmacological 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.

Faraone, SV., Biederman, J.: Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol. Psychiatry* 44 (1998) 951-958.

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

Hüther, G.: Bedienungsanleitung für ein menschliches Gehirn. Vandenhoeck & Ruprecht, 2001.

Hüther, G., Adler, L., Rüther, E.: Die neurobiologische Verankerung psychosozialer Erfahrungen. *Zsch. Psychosom. Med.* 45 (1999) 2 – 17.

Krause, K-H., Dresel, St., Krause, J.: Neurobiologie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. *Psycho* 26 (2000) 199-208.

Laucht, M., Eisert, HG., Esser, G.: Minimale cerebrale Dysfunktion: Ende eines Mythos? In: G. Neuhäuser (ed.) Entwicklungsstörungen des Zentralnervensystems. Stuttgart (Kohlhammer) 1986, 189-198.

Liu, D., Diorio, J., Day, JC., Francis, DD., Meaney, MJ.: Maternal care, hippocampal synaptogenesis and cognitive development in rats. *Nature Neuroscience* 3 (2000) 799 – 806.

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

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

Still, GF.: The Culostian lectures on some abnormal psychical conditions in children. *Lancet* i. (1902) 1008-1012

Wegerer, V., Moll, GH., Bagli, M., Rothenberger, A., Rüter, E., Hüther, G.: Persistently increased density of serotonin transporters in the frontal cortex of rats treated with fluoxetine during early juvenile life. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 9 (1999) 13 – 24.

Winterfeld, KT., Teuchert-Noodt, G., Dawirs, RR.: 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 (1998) 201 - 209.