

Zappelphilipps Gehirn: Funktioniert es anders? Reagiert es anders?

Das Aufmerksamkeitsdefizit- Hyperaktivitäts-Syndrom

Andrea G. Ludolph, Joachim Kirsch

Heidelberg, 15. März 2004

Phänomenologie

ADHD tritt bei 3% bis 5% der Schulkinder auf

Unaufmerksamkeit, und/oder Hyperaktivität-Impulsivität

Symptome treten mindestens in zwei unterschiedlichen settings auf (meist Schule und zu Hause)

Manifestation vor dem 7. Lebensjahr und Dauer von mindestens 6 Monaten

Nach DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual, American Psychiatric Association, 1994) gibt es 3 Subtypen:

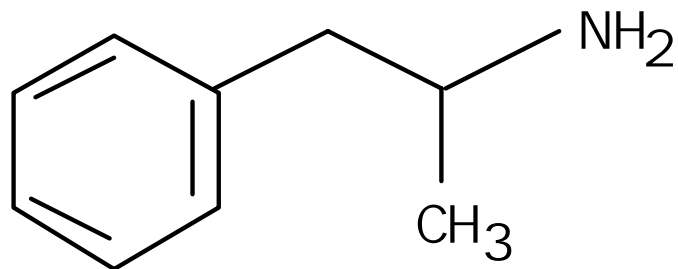
Der unaufmerksame Typ (IN), der hyperaktive-impulsive Typ (HI), der kombinierte Typ (CB)

CB entspricht am ehesten der Hyperkinetischen Störung nach ICD 10 (F 90)

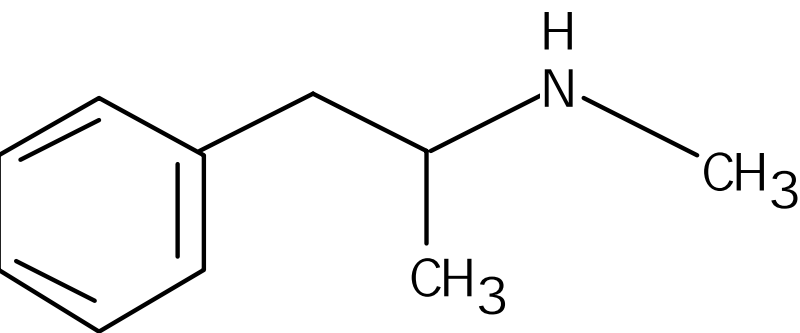
Kurzer historischer Überblick

- 1937 Charles Bradley, Arzt in Providence, Rhode Island, beobachtete, dass Benzedrin (D- und L-Amphetamin) einen beruhigenden Effekt auf das Verhalten von Kindern in einer Behandlungseinrichtung hatte
- 1971 Paul Wender postulierte in seinem Buch "Minimal Brain Dysfunction", dass die therapeutischen Effekte der Stimulanzien bei der ADHD auf Alterationen in der Neurotransmission der Katecholamine zurückzuführen sind.
- 1978 "Idea of a paradoxical effect was finally laid to rest"
Judith Rapoport (Science 1978) zeigte in einer Studie am NIMH, dass sowohl normale Kinder, normale Erwachsene als auch Kinder mit ADHD **alle** mit erhöhter Aufmerksamkeit und Reduktion von Impulsivität und Hyperaktivität reagierten.

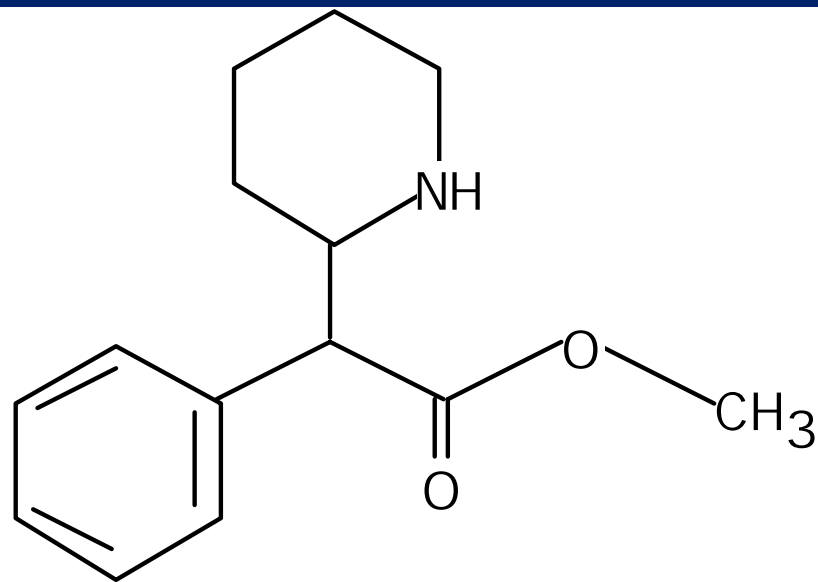
Charles Bradley, 1937, American Journal of Psychiatry
„Fourteen (out of 30) responded in a spectacular fashion.“



Amphetamin



Methamphetamin

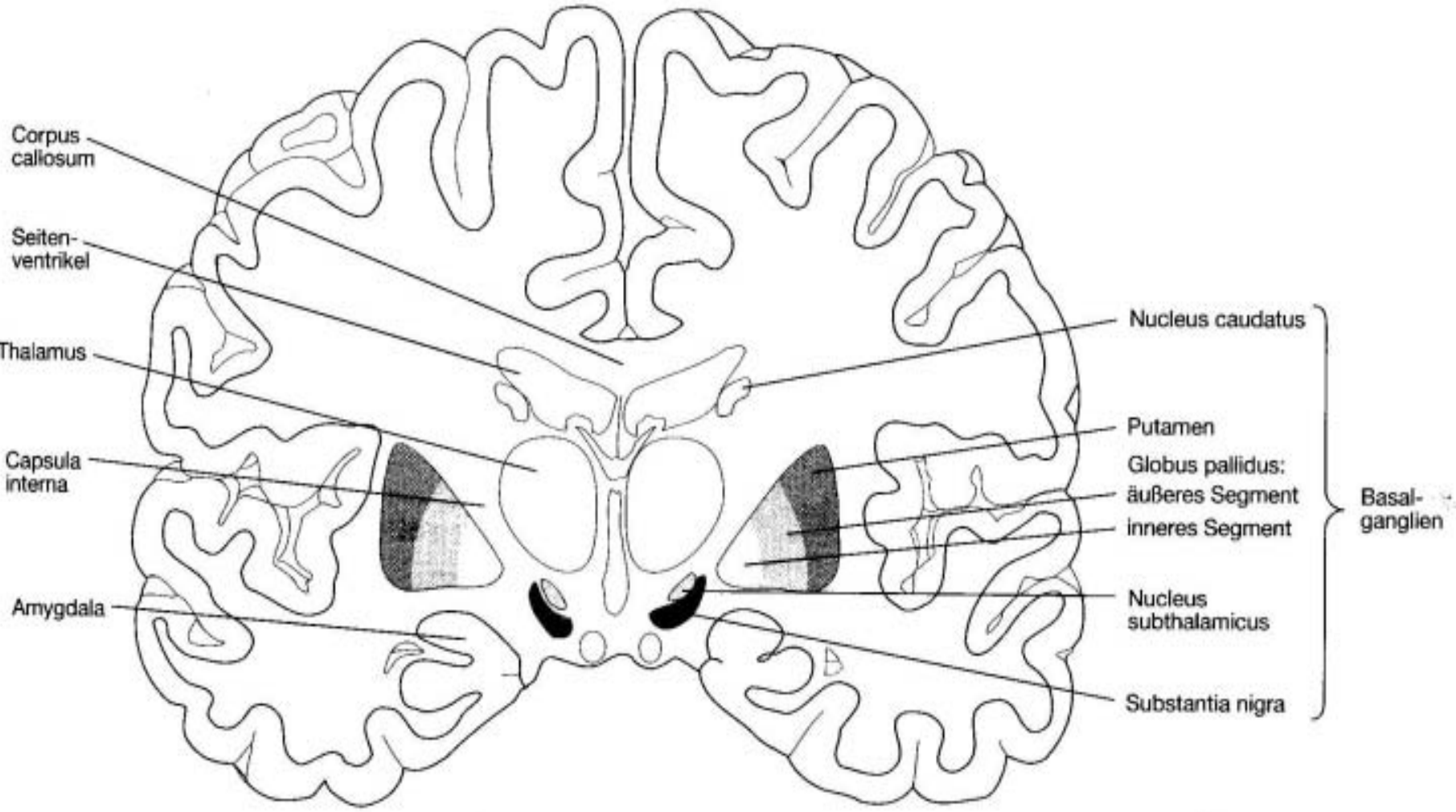


Methylphenidat

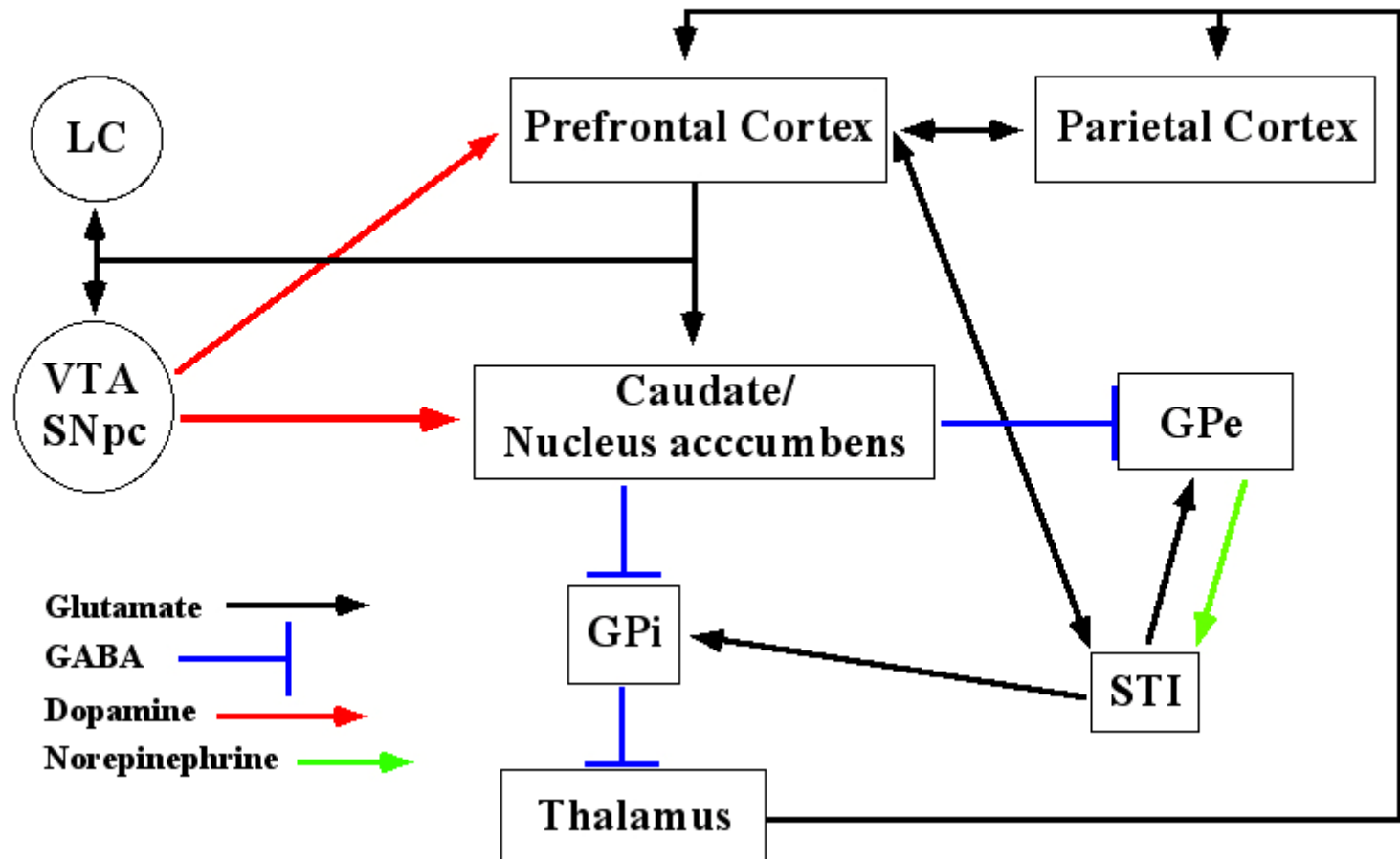
„I feel fine and can't seem to do things fast enough today.“
„I start to make my bed and, before I know it, it is done.“

- I. Das Monoaminerge Transmittersystem (Dopamin, Noradrenalin, Serotonin): Lokalisation und Funktion**
- II. Neurobiologische Befunde beim ADHD (Genetik; Bildgebung: MRT, fMRT, SPECT und PET)**
- III. Eigene zellbiologische Daten zur Wirkung von Methylphenidat**
- IV. Diskussion möglicher Langzeitwirkung von Psychostimulanzien**

I. Das Monoaminerge Transmittersystem (Dopamin, Noradrenalin, Serotonin): Lokalisation und Funktion



Monoaminergic efferents and the prefrontal-striatal-thalamo-cortical circuit

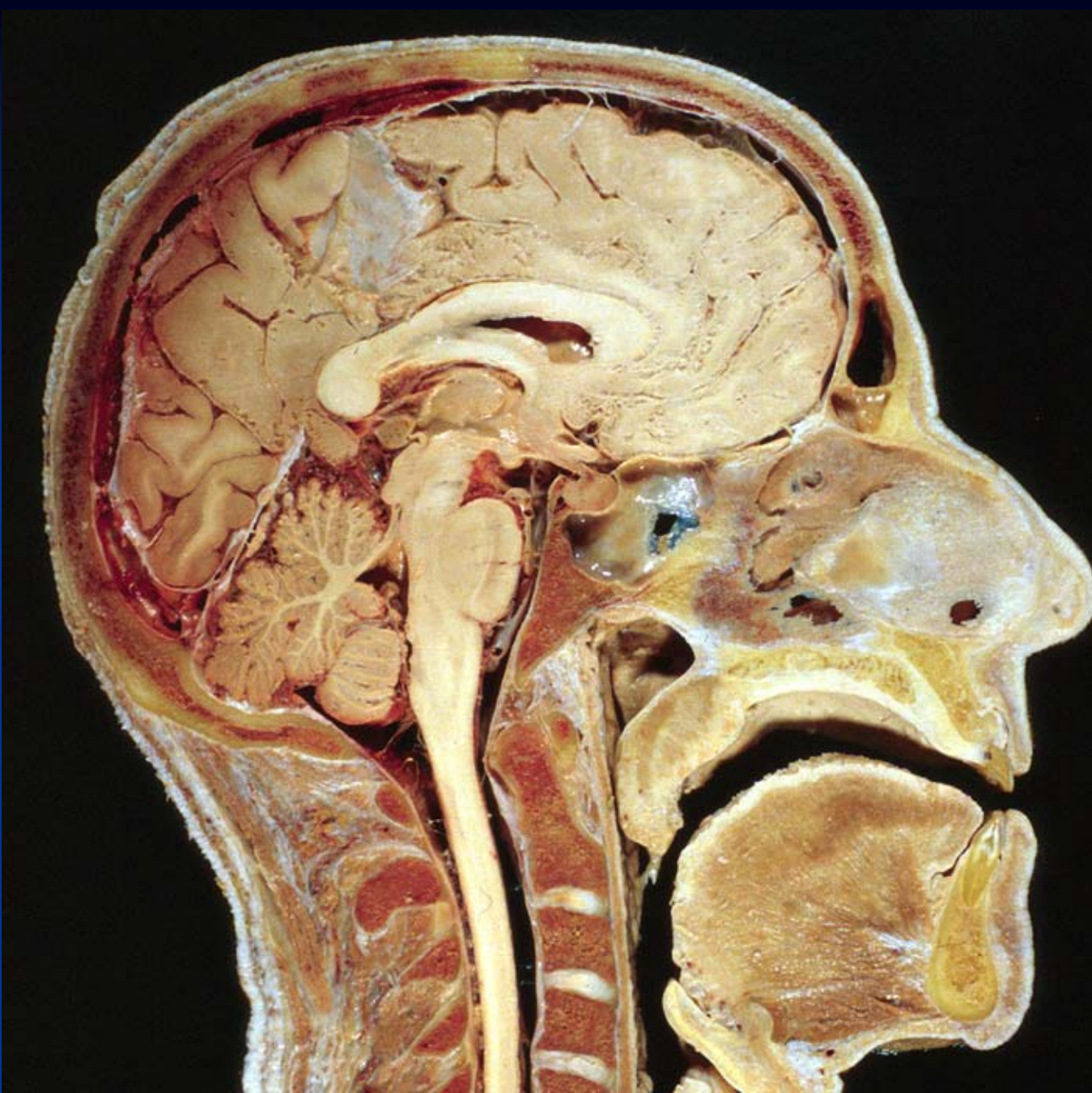


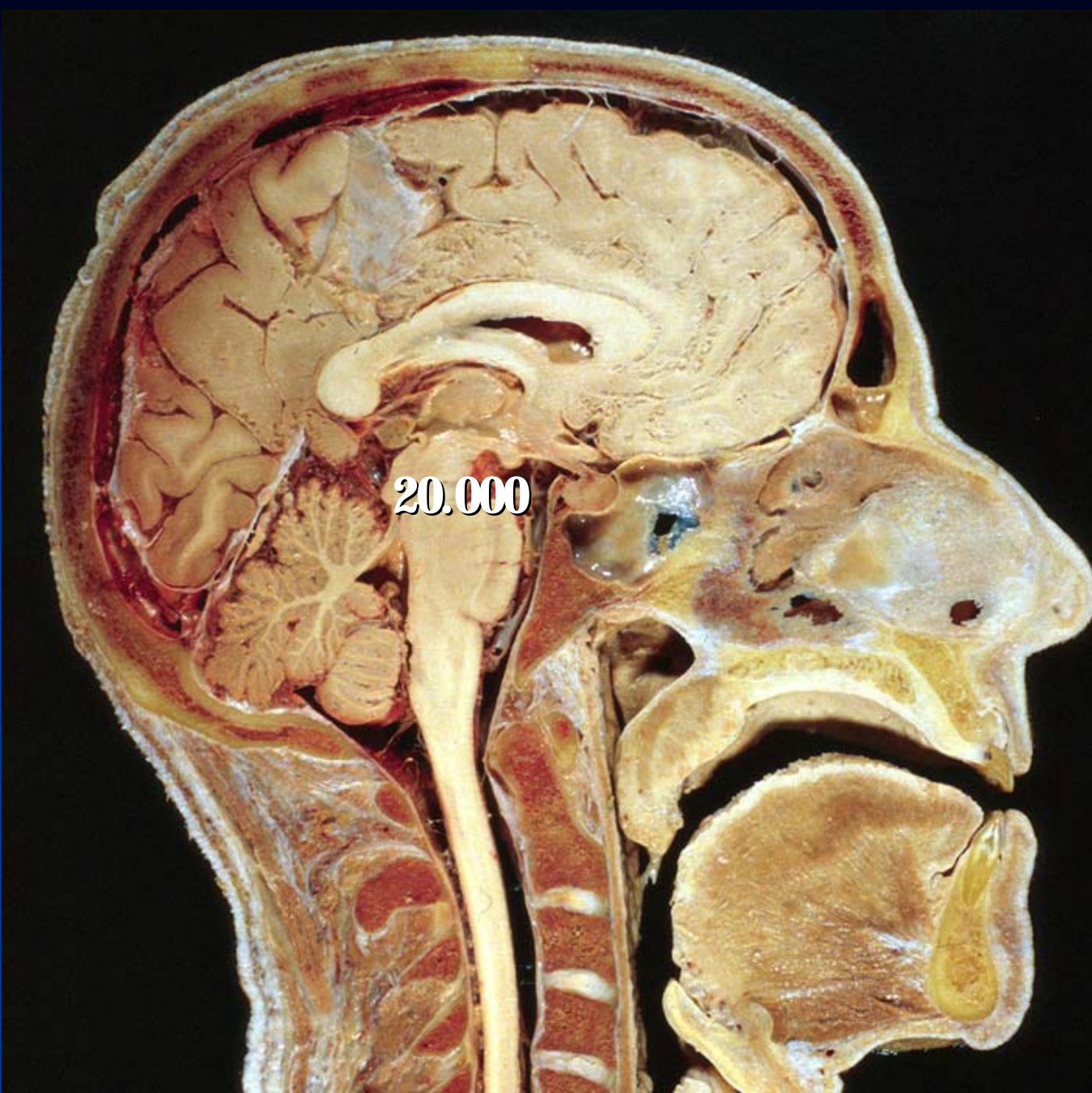
100 Milliarden Nervenzellen im Gehirn

Wieviele sind davon

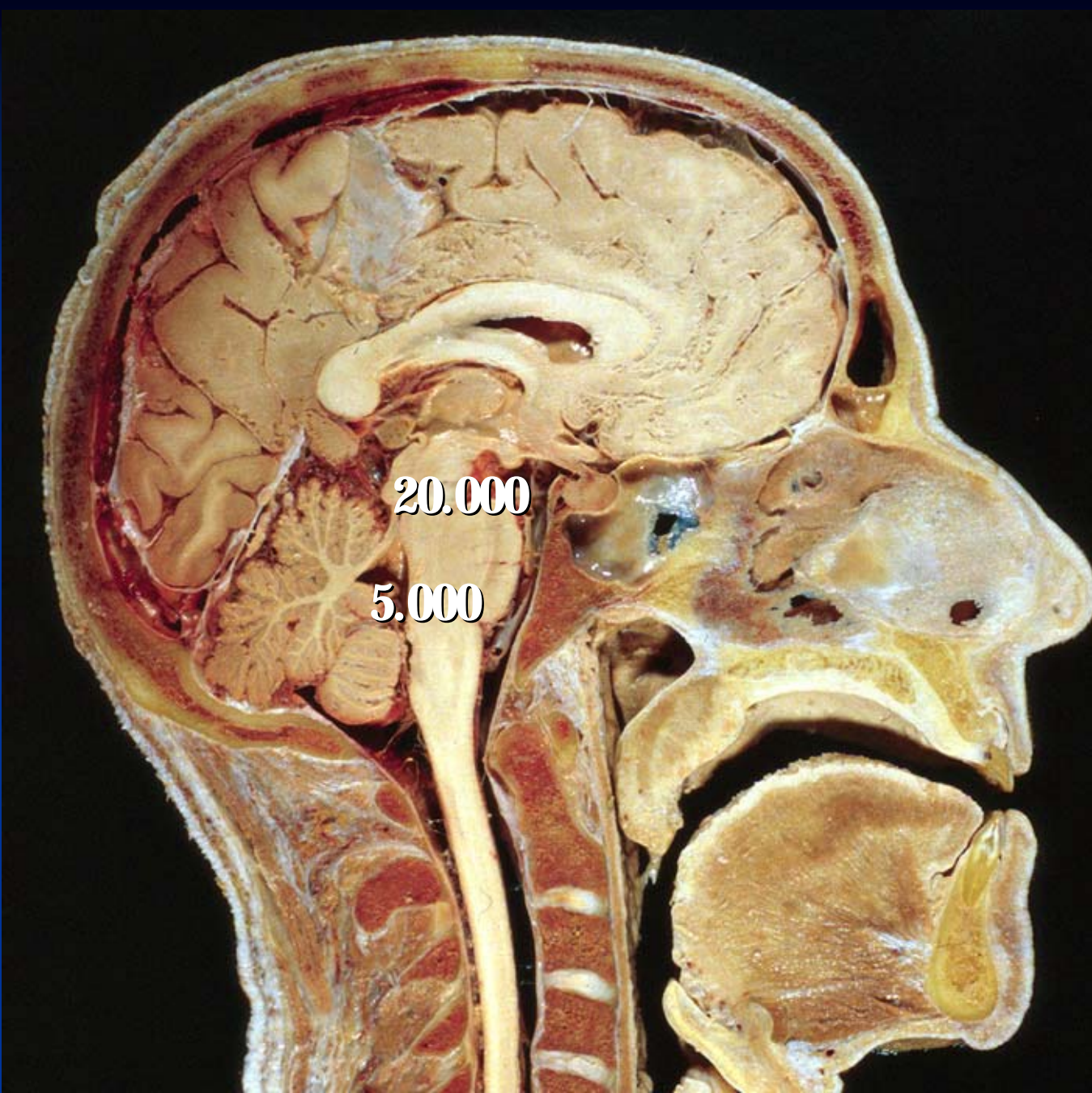
-dopaminerg oder

-noradrenerg





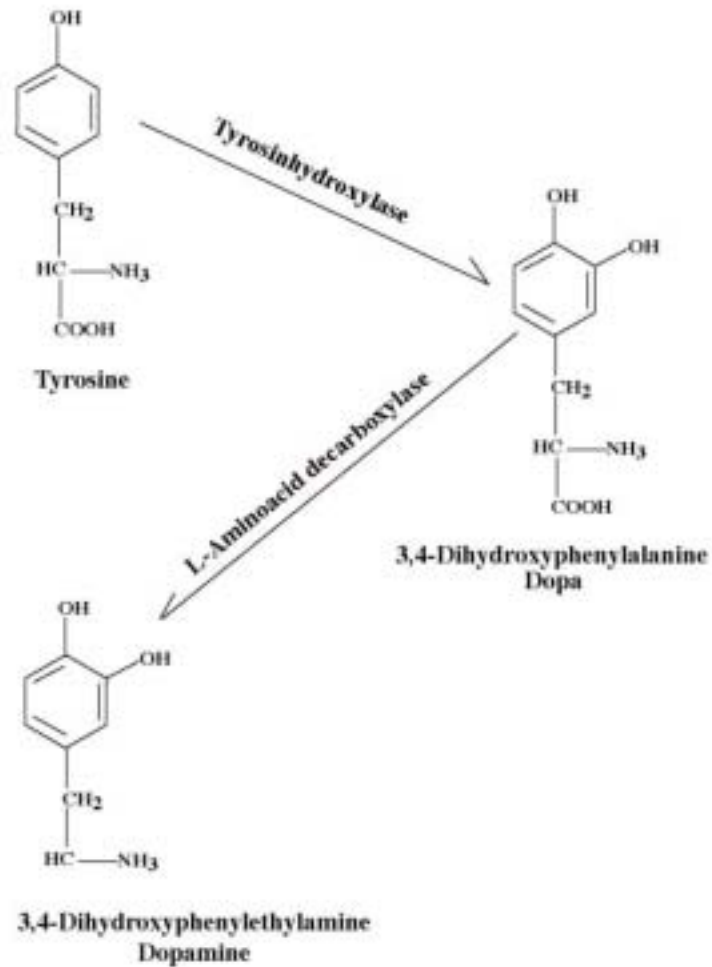
20.000

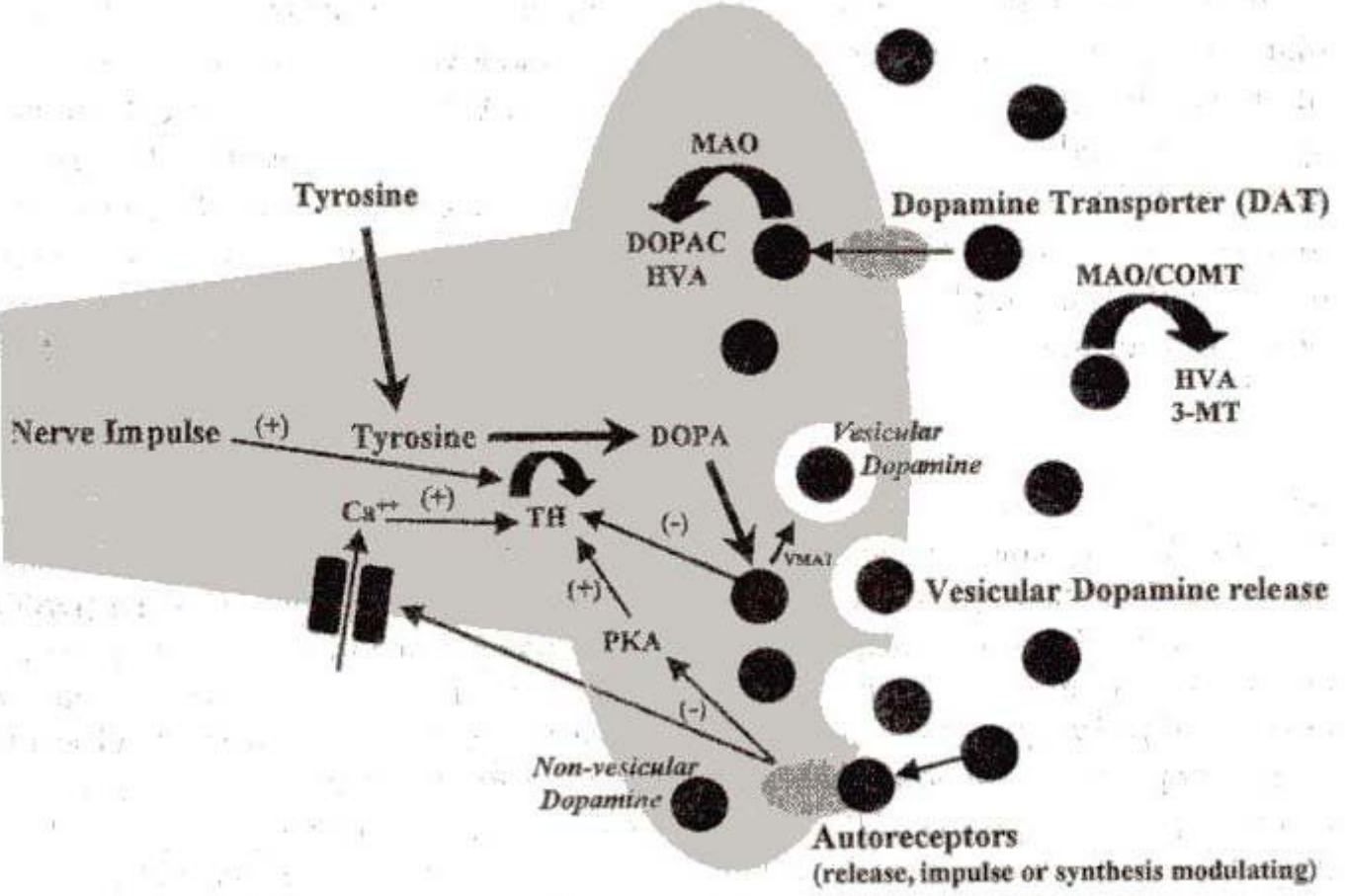


20.000

5.000

Neuronal dopamine biosynthesis pathway





Zusammenfassung:

Das Monoaminerge Transmittersystem:

- lokalisiert in den Basalganglien
 - Sehr geringe Zellzahl
 - Belohnungsverhalten (Motivation)
 - Steuerung unwillkürlicher Motorik
 - „Relaisstelle“ (*Nucleus accumbens*)
- „Motivation in Aktion“*
- „Emotion in Lokomotion“*

II. Neurobiologische Befunde beim ADHD:

- o Genetik**

- o Bildgebung:**

- MRT**

- fMRT**

- SPECT und**

- PET**

Genetik

Zahlreiche Zwillingsstudien weisen auf zumindest eine genetische Vulnerabilität hin, die einen erheblich grösseren Einfluss haben soll als die gemeinsame Entwicklungsumgebung.

Polymorphismen, die mit ADHD in Verbindung gebracht werden, sind 10-repeat Allele für den DAT und das 7-repeat Allele für den DRD4 Rezeptor.

Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder

Gefunden wurde eine 70%ige Erhöhung der DAT-Dichte in erwachsenen Patienten mit ADHD (4 Frauen, 2 Männer, Alter 24 – 51 Jahre)

Vergleich mit altersgematchten Kontrollen aus einer Datenbank von 30 gesunden Kontrollpersonen

Untersuchung mittels SPECT (Iod-123 labelled Altoprane, hochselektiver Ligand für DAT)

Therapeutic doses of Oral Methylphenidate Significantly Increase Extracellular Dopamine in the Human Brain

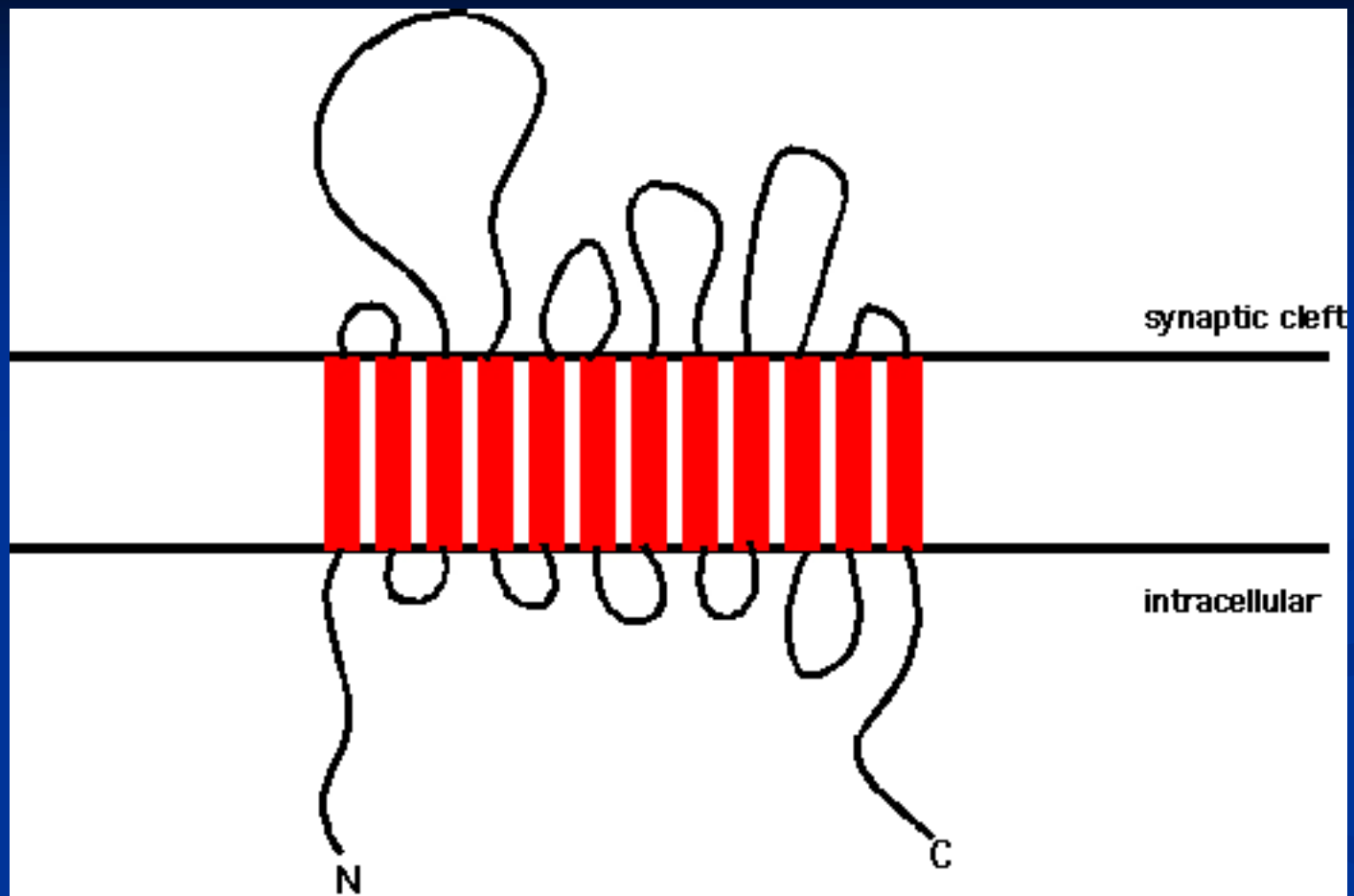
**Untersuchung erfolgte mittels PET und [¹¹C]
Racloprid, ein D2 Rezeptor Radioligand, der mit DA
am DAT konkurriert**

**MPH, oral in therapeutischer Dosis (0,8 – 1,0 mg/kg),
erhöhte extrazelluläres DA signifikant im Striatum,
gezeigt durch eine signif. Reduktion der B_{\max} von
Racloprid**

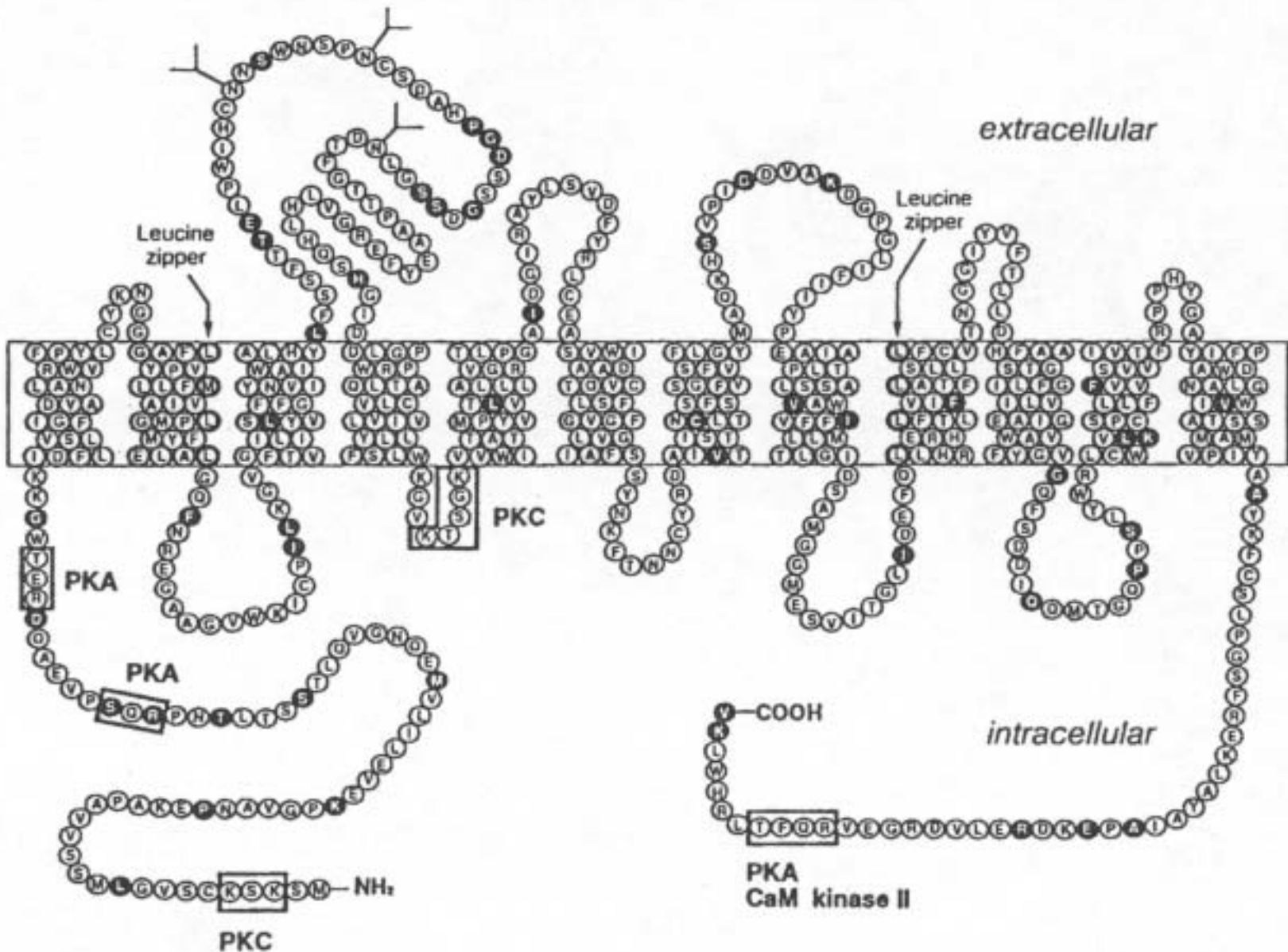
Die Bildgebungsbefunde zeigten

- im MR in Frontallappen und Striatum eine Volumenminderung von ca. 10 %
- in der SPECT zeigte sich eine verminderte Hirndurchblutung ebenfalls im Frontallappen und Striatum sowie eine vermehrte Durchblutung im Okzipitallappen
erhöhte Dopamintransporterdichte
- in der PET sah man
 - einen reduzierten Glukosemetabolismus im Frontallappen sowie
 - eine verminderte Dopa-Decarboxylase- Aktivität und
 - eine *vermehrte Dopamintransporterdichte* im Striatum

*Mittlerweile unbestritten,
dass das monoaminerge System involviert ist !*



Family: Na⁺/Cl⁻ Cotransporter
ionogenic at high substrate conc.
MW: ≈67 kDa
Dimer is functional



Molekulare Struktur des DATs

IV. Diskussion möglicher Langzeitwirkung von Psychostimulanzien

Early Methylphenidate Administration to Young Rats Causes a Persistent Reduction in the Density of Striatal Dopamine Transporters

MPH Gabe (2mg/kg/Tag), 2 Wochen lang,

- i) 25 Tage alte Ratten („Präpubertär“, Untersuchung Tag 45 und Tag 70),
- ii) 50 Tage alte Ratten („erwachsen“, Untersuchung Tag 70)

Uptake assays mit spezifischen Liganden für Serotonin-, Noradrenalin- u. Dopamintransporter

Bei den jungen Ratten, nur im Striatum, nur für den DAT wurde eine signifikante Reduktion der Transporterdichte gefunden (25% am Tag 45, weitere Reduktion um 50 % Tag 70 ohne weitere Administration von MPH)

Gunther H. Moll et al.

,Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology. 2001

Age-Related Decline in Dopamine Transporters

Analysis of Striatal Subregions, Nonlinear Effects, and Hemispheric Asymmetries

„...aging is associated with a relatively symmetric loss of DATs in the caudate and putamen in both hemispheres.“

„...implications not only for healthy aging but also for neurodegenerative disorders such as PD.“

126 gesunde Probanden, Alter 18-88 Jahre, linearer Abfall im Striatum über 46%, Messung mittels SPECT [123I]2 β -carbomthoxy-3 β -(4-iodophenyl)tropane ([123I]) β -CIT)

Christopher H. van Dyck et al,
Am J Geriatr Psychiatry 10:1, 2002

Andrea G. Ludolph, Klinik für Kinder- u. Jugendpsychiatrie, Ulm
Alexander Storch, Klinik für Neurologie, Abteilung Experimentelle Neurologie, Ulm
Eva Küppers, Abteilung Anatomie und Zelluläre Neurobiologie, Ulm
Tobias Boeckers, Abteilung Anatomie und Zellbiologie, Ulm
Joachim Kirsch, Abteilung Medizinische Zellbiologie, Heidelberg
Jörg M. Fegert, Klinik für Kinder- u. Jugendpsychiatrie, Ulm

