

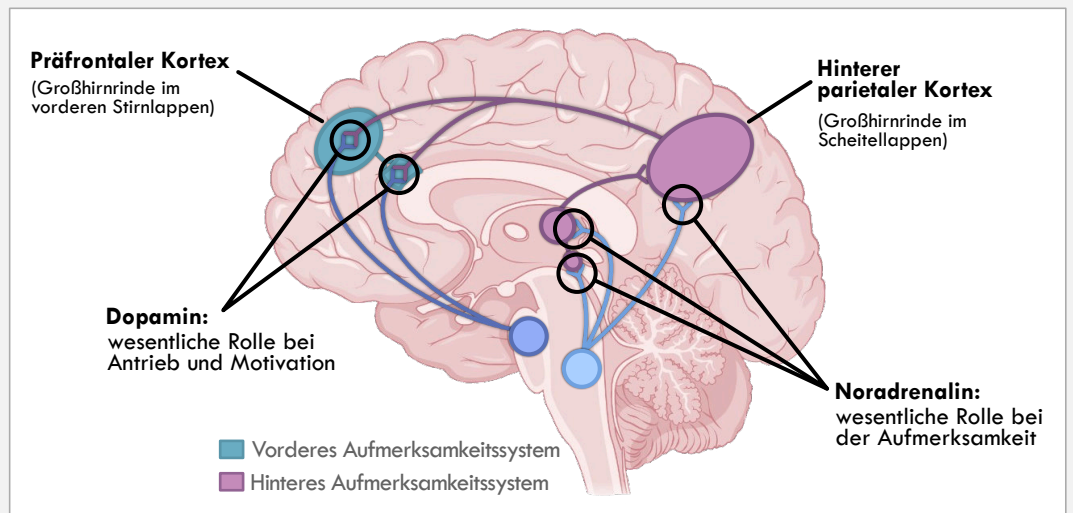
# Was läuft anders im ADHS-Gehirn?

## Pathomechanismen bei ADHS

Die Symptome von Erwachsenen mit ADHS sind den meisten bekannt. Dazu zählen im allgemeinen z.B. Unaufmerksamkeit und Impulsivität, doch das Krankheitsbild ist deutlich komplexer, als die allseits bekannten Charakteristika. Doch was genau sorgt eigentlich dafür, dass ADHS-Patienten diese Symptome haben? Was läuft im ADHS-Gehirn anders als im neurotypischen Gehirn und wie sorgen Medikamente für eine Reduktion der Symptome?

### Das Gehirn<sup>1</sup>

Das Gehirn lässt sich anhand von unterschiedlichen Gewebe- und Zellstrukturen in verschiedene funktionelle Bereiche unterteilen. Dazu gehören auch die in der Abbildung beschrifteten Kortex-Areale. Hier sind unter anderem Bereiche, welche eine Rolle bei der Aufmerksamkeit spielen. Aber wie kommunizieren diese Sektionen des Gehirns miteinander? Dies geschieht über Synapsen, also Verbindungen zwischen Nervenzellen (Neuronen). An Synapsen werden Signale



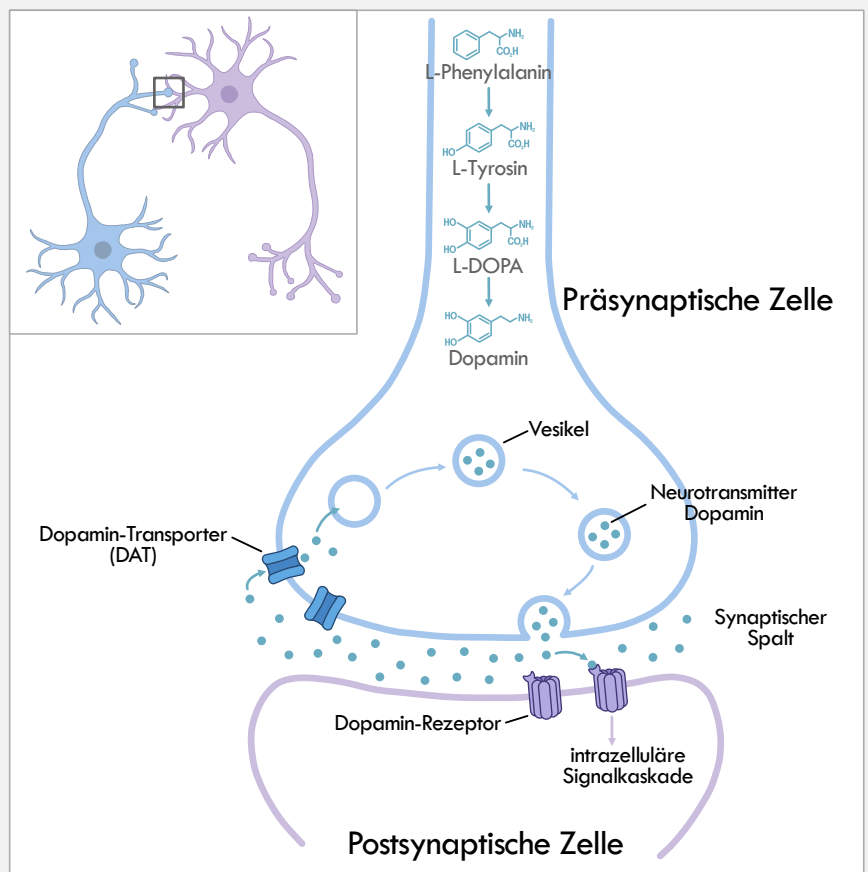
Verändert aus: Pliszka et al. (1996) und Himmelstein et al. (2001).

von einer Gehirnzelle an eine andere übertragen. Dafür braucht es Botenstoffe, die auch als Neurotransmitter bezeichnet werden. Die wichtigsten Botenstoffe für die Prozesse, die im Zusammenhang mit der Aufmerksamkeit stehen, sind Dopamin und Noradrenalin. Diese winzig kleinen Moleküle sind in der Lage die eine Zelle zu verlassen und einen Prozess in einer anderen Zelle zu starten.

### Was sind Neurotransmitter?

Wir wissen nun, dass Neurotransmitter für die Kommunikation der verschiedenen Areale im Gehirn zuständig sind. Und wir wissen, dass Dopamin und Noradrenalin offenbar eine Rolle bei ADHS-Patienten spielen. Aber was genau läuft da denn anders, als im neurotypischen Gehirn einer Person ohne ADHS? Um das im Detail zu verstehen, werfen wir einen genaueren Blick auf die Synapse, die Verbindung zwischen zwei Nervenzellen im Gehirn.

In einer Synapse trifft eine Nervenzelle auf eine andere und ermöglicht die Weiterleitung eines Signals. Trifft ein Aktionspotential, also eine elektrische Spannung im Endbereich der präsynaptischen Zelle ein, setzt dies eine Reihe von Prozessen in Gang, die dazu führen, dass sogenannte Vesikel mit Neurotransmittern (z.B. Dopamin) sich Richtung Zellmembran bewegen. Die Vesikel verschmelzen mit der Zellmembran und geben so die Neurotransmitter in den synaptischen Spalt frei. Auf der



Zellmembran der postsynaptischen Zelle befinden sich Rezeptoren, an welche die Neurotransmitter binden können. Im Fall von Dopamin sind dies die Dopamin-Rezeptoren. Bindet Dopamin an diese Rezeptoren, setzt dies wiederum eine sogenannte intrazelluläre Signalkaskade in Gang. Dies bedeutet, dass aneinander gekettete zelluläre Prozesse ablaufen, welche unterschiedliche Ziele haben. Das kann unter anderem das ein- oder ausschalten bestimmter Gene sein. In Fall von Dopamin sorgen diese intrazellulären Kaskaden dafür, dass wir letztlich Motivation und Antrieb empfinden<sup>2</sup>. Die Neurotransmitter binden jedoch nur über einen kurzen Zeitraum an ihre Rezeptoren. Dann lösen sie sich wieder und werden schließlich über Dopamin-Transporter (DAT) wieder in die präsynaptische Zelle aufgenommen und entweder abgebaut oder erneut in Vesikel gebracht.

Bei ADHS gibt es verschiedene Faktoren, die die Signalübertragung durch Dopamin behindern können. Zum einen kann es sein, dass nicht ausreichend Dopamin vorhanden ist, also die Produktion von Dopamin aus den Aminosäuren Phenylalanin und Tyrosin gehemmt ist. Andererseits können auch zu viele Dopamin-Transporter auf der Präsynapse vorhanden sein, wodurch das Dopamin zu schnell aus dem synaptischen Spalt wieder aufgenommen wird und die postsynaptische Signalweiterleitung dadurch verringert ist. Ein weiterer Faktor können veränderte Dopamin-Rezeptoren sein, wodurch der Neurotransmitter nicht immer an den Rezeptor binden kann.

## Genetischer Hintergrund<sup>2</sup>

Die Symptome von ADHS entstehen also durch eine verringerte Produktion von Neurotransmittern, Veränderungen der Struktur von Rezeptoren oder die zu schnelle Wiederaufnahme der Transmitter in die Präsynapse durch Transporter. Doch wieso ist das so? Die Grundlage dafür sind genetische Veränderungen, also Mutationen in Genen, die die Produktion von Neurotransmittern, Rezeptoren oder Transportern steuern. Das Zusammenspiel von Genen ist generell sehr komplex, wodurch es schwer ist, einzelne Gene als Auslöser festzulegen, einige Dopamin-spezifische Gene konnten jedoch bereits relativ sicher bestimmt werden. Dazu gehören *DRD4*, *DRD5*, *SLC6A4* (*DAT1*) und *COMT*.

### Dopamin D4 Rezeptor Gen (*DRD4*)

Das *DRD4*-Gen befindet sich auf dem Chromosom 11p15.5. Der D4 Rezeptor bindet sowohl Dopamin als auch Noradrenalin. Studien haben eine Mutation auf diesem Gen identifiziert, welches die Fähigkeit des Rezeptors Dopamin/Noradrenalin zu binden reduziert.

### Dopamin D5 Rezeptor Gen (*DRD5*)

Das *DRD5*-Gen befindet sich auf dem Chromosom 4p15.1-15.3. Mutationen des Gens konnten vor allem bei Personen des inaktiven ADHS-Typs identifiziert werden.

### Dopamin Transporter Gen (*SLC6A3* oder *DAT1*)

Das *SLC6A3*-Gen befindet sich auf dem Chromosom 5p13.3 und wurde ursprünglich für den wahrscheinlichsten ADHS-Auslöser gehalten. Der Transporter ist für die Wiederaufnahme von Dopamin aus dem synaptischen Spalt zuständig und der Ort, an welchem Stimulanz-Medikamente wirken.

### Catecholamin-O-Methyltransferase (*COMT*)

Das *COMT*-Gen befindet sich auf dem Chromosom 22q11.2. *COMT* ist ein Enzym, das für den Abbau von Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin zuständig ist. Eine Mutation des entsprechenden Gens sorgt für einen Anstieg der Aktivität des Enzyms und somit für einen erhöhten Abbau der Neurotransmitter. Darüber hinaus konnte diese spezielle Genmutation auch mit der Angst- und Panikstörung in Verbindung gebracht werden<sup>3</sup>.

#### Normale *COMT*-Sequenz

—//— CAC CTA CTG CGA GCA GAA GGA GTG —//—  
Val Asp Phe Ala Gly Val Lys Asp

#### Mutierte *COMT*-Sequenz

—//— CAC CTA CTG CGA GCA AAA GGA GTG —//—  
Val Asp Phe Ala Gly Met Lys Asp

Die Abbildung zeigt einen Ausschnitt der Nukleotid-Sequenz des *COMT*-Gens. Bei der Mutation, die mit ADHS in Verbindung gebracht werden konnte, findet man anstelle von Guanin, ein Adenin. Dies führt dazu, dass statt der Aminosäure Valin nun Methionin bei der sogenannten Translation (Übersetzen der Nukleotid-Abfolge in eine Aminosäure-Kette) eingebaut wird. Im nächsten Schritt faltet sich die produzierte Aminosäure-Kette und das Enzym

*COMT* entsteht. Die veränderte Aminosäure führt dazu, dass das Enzym nicht mehr wie vorgesehen funktioniert und dessen Aktivität ansteigt. Das hier beschriebene Beispiel lässt sich vom Prinzip her auch auf andere Genmutationen übertragen. Ein verändertes Nukleotid in der DNA führt ggf. zu einer veränderten Aminosäure, was zu einem veränderten Protein (in diesem Fall Enzym) führt.

## Medikation

### Methylphenidat

Methylphenidat ist unter anderem bekannt unter den Handelsnamen Medikinet, Ritalin, Concerta. Es handelt sich um einen Wirkstoff aus der Gruppe der Phenylethylamine und wird als Stimulanz zur Behandlung bei ADHS aber auch Narkolepsie eingesetzt. Methylphenidat wirkt als Wiederaufnahmehemmer für Dopamin und Noradrenalin. Es wirkt also direkt an den jeweiligen Transporter in der Zellmembran der Präsynapse und sorgt infolgedessen für eine verlängerte Anwesenheit der Neurotransmitter im synaptischen Spalt. Dadurch können die Transmitter länger an die Rezeptoren an der Postsynapse binden und die Signalweiterleitung erhöhen.<sup>4,5</sup>

### Amphetamin

Amphetamine sind ebenfalls Stimulanzien, die zur Behandlung von ADHS eingesetzt werden. Bekannte Handelsnamen sind z.B. Attentin oder Elvanse. Die verschiedenen Präparate unterscheiden sich leicht in ihrem chemischen Aufbau. Elvanse beinhaltet den Wirkstoff Lisdexamphetamin, bei dem es sich um eine synthetisch hergestellte Prodrug handelt. Prodrugs sind Arzneistoffe, die in ihrer verabreichten Form inaktiv oder wenig aktiv sind. Erst durch die Verstoffwechselung im Körper wird daraus der aktive Wirkstoff. Dieses Prinzip sorgt dafür, dass Medikamente ihren gewünschten Zielort erreichen können und erst dort wirksam werden und somit die sogenannte Bioverfügbarkeit verbessert wird.

Lisdexamphetamin ist eine Verbindung aus Dex(tro)amphetamin (D-Amphetamin) und der Aminosäure L-Lysin. Es wird vom Magen-Darm-Trakt absorbiert/aufgenommen und gelangt in den Blutkreislauf. Dort wird an den Erythrozyten (rote Blutzellen) das L-Lysin vom Dexamphetamin abgespalten und der Wirkstoff wird aktiv. Amphetamine sorgen dann für vermehrte Freisetzung von Dopamin und Noradrenalin in den synaptischen Spalt, wodurch die Signalweiterleitung verbessert wird.<sup>4,6</sup>

### Atomoxetin

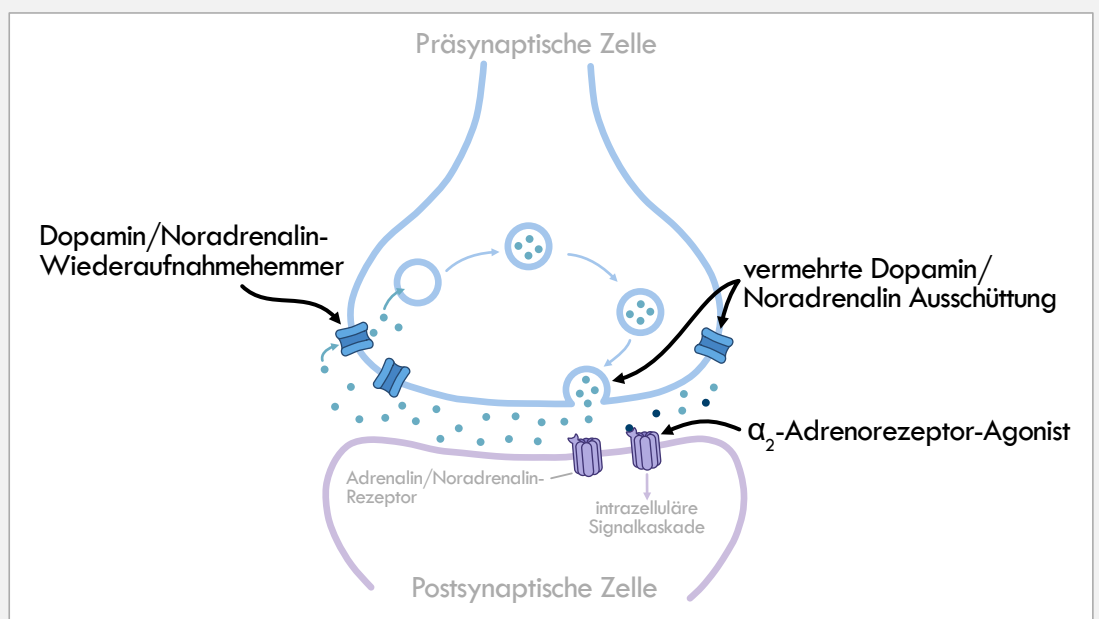
Atomoxetin ist ein Wirkstoff zur ADHS-Behandlung, der hauptsächlich unter dem Handelsnamen Strattera bekannt ist. Das Medikament wurde 2005 eingeführt und wurde ursprünglich als Antidepressivum entwickelt, hatte dahingehend jedoch keine ausreichende Wirksamkeit. Das Medikament ist ein Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer. Es wirkt also direkt auf die Noradrenalin-Transporter der präsynaptischen Zelle und sorgt dafür, dass der Neurotransmitter länger im synaptischen Spalt verbleibt und die Signalweiterleitung verbessert wird.<sup>4</sup>

### Guanfacin

Guanfacin ist ein Arzneistoff aus der Gruppe der Anti-Sympathotonika. Diese Gruppe wirkt auf das sympathische Nervensystem, welches in allgemeinen überall im Körper eine aktivierende Rolle erfüllt. Guanfacin wirkt hemmend auf dieses System und wird deshalb bei ADHS-Patienten eingesetzt. Ursprünglich wurde das Medikament zur Behandlung von Bluthochdruck entwickelt, konnte jedoch nur unzureichende Ergebnisse erzielen. Es fungiert als Agonist (Ersatzstoff für Neurotransmitter) an  $\alpha_2$ -Adrenorezeptoren, welche vorwiegend hemmende Funktionen haben. Der Wirkmechanismus bei ADHS ist nicht vollständig geklärt.<sup>4</sup>

### Weitere Medikamente

Neben den bereits beschriebenen Wirkstoffen gibt es noch weitere, die auf denselben Mechanismen beruhen. Sie unterscheiden sich in ihrer chemischen Struktur und können dadurch individuell bei unterschiedlichen Personen besser oder weniger wirksam sein. Da die zugrunde liegenden Verstoffwechselungsvorgänge sehr komplex sind, gibt es auch minimale individuelle Unterschiede, die die Wirksamkeit bei leicht unterschiedlichem chemischem Aufbau von Wirkstoffen beeinflussen.



Wirkmechanismus	Wirkstoff	Handelsnamen	Stimulanz
Wiederaufnahmehemmer	Atomoxetin	Atomoxetin, Atomoxe, Agakalin, Strattera	nein
	Bupropion	Elontril, Zyban Retard	ja
$\alpha_2$ -Adrenorezeptor-Agonist	Guanfacin	Intuniv, Afken, Estulic, Tenex	nein
	Clonidin	Catapresan, Haemiton, Isoglaucon, Paracefan	nein
vermehrte Freisetzung	Methylphenidat	Medikinet Adult, Ritalin Adult	ja
	Amphetamin	Elvanse Adult, Attentin	ja

#### **Quellen:**

1. Purves *et al.*, 2006. Biologie.
2. A. Thapar and E. Stergiakouli, 2008. An Overview on the Genetics of ADHD.
3. Domschke *et al.*, 2007. Meta-Analysis of COMT val158met in Panic Disorder.
4. Wikipedia
5. Kimko *et al.*, 1999. Pharmacokinetics and Clin Effectiveness of Methylphenidate.
6. Sulzer *et al.*, 2005. Mechanisms of Neurotransmitter Release by Amphetamines.

Sina Düser  
Studentin in: M.Sc.  
Molecular Biomedicine  
Universität Oldenburg



#### **Mehr erfahren:**

1. Bonvicini *et al.*, 2016. ADHD in adults: A systematic review and meta-analysis of genetic, pharmacogenetic and biochemical studies.
2. Klein *et al.*, 2018. Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases.
3. Wilens, 2003. Drug Therapy for Adults with ADHD.
4. Wilens *et al.*, 2004. ADHD in Adults.