

# WORLD CONGRESS ADHD GLASGOW

FY 2015

*28. - 31. Mai*

# TABLE OF CONTENTS

Eröffnungsveranstaltung	1
Prof. Peter McGuffin (UK)	2
Schwellenmodell der Ausprägungsstärke einer Erkrankung – Falconer & Geddes, 1965	3
„Genom Wide Association Studies“	6
Epigenetik	6
Lancet 2013: „Cross Disorder GWAS analysis“:	7
„Genome Wide Complex Trait Analysis (GCTA)“ (Tansey et al., 2013)	7
Guilherme Polanczyk aus Brasilien stellte die Frage, ob ADHS „nur“ eine „neurodevelopmental“ Disorder ist.	8
Übersetzung der Erkenntnisse aus der Neurogenetik in biologischen Mechanismen der ADHS durch Tiermodelle	10
KLAUS-PETER LESCH, UNI WÜRZBURG	10
Ein Maus-Modell mit „Cadherin-13 deficiency“	10
Komorbiditäten bei Erwachsenen mit ADHS	12
Fred Reimherr, früher Universität Utah, School of Medicine	12
Fettleibigkeit bei ADHS	15
Samuele Cortese – mittlerweile University of southhamptom sowie New york	15
Schlafstörungen bei ADHS	17
Sandra Kooij, Nijmegen	17
Neurofeedback	22
Fallgatter, Tübingen	22
Prof. Katya Rubia, London	23
Martijn Arns aus Nijmegen	23
Neurokognitive Ergebnisse bezüglich der Autismus-Spektrums-Störung und ADHS – Überlappung oder spezifische Muster?	29
„Disentangling reward dysfunction in ADHD vs. ASD“	29

# TABLE OF CONTENTS

G.Kohls, aachen	29
Aufmerksamkeitssteuerung bei ADHS (beide Subtypen) und Autismus-Spektrumsstörung (ASD)	32
Julia Volkert, Uni Aachen	32
ADHS und Krebserkrankungen (induziert durch Stimulantientherapie – eine Gefahr?)	36
HC. Steinhausen, Barhus	36
Fortschritte der neurobiologischen Forschung bezüglich ADHS	37
S. Faraone, USA	37
X. Castellanos, New york	38
Wissenschaft soll Fragen beantworten – aber welche fragen?	38
approaching detectability of a spation resolution	40
das implizite Paradigma	40
Wash-le-Minnesota-Oxford-Consortium (Zwillingsstudie)	41
Welche hirnorte sind interessant?	41
Grenzen der Neuropsychologie bei ADHS: 7 wichtige Themen	42
Edmund Sonuga-Barke, Southhampton, UK	42
Was haben wir seit 1997 so alles dazugelernt?	42
Eine „Glanznummer“ – Ein diagnostisches Interview des 21-jährigen JFK (gespielt durch einen jungen Wissenschaftler Ryan Kennedy) durch Prof. Thomas Brown (Yale University)	44
Vigilanz	46
Ulrich Hegerl, Leipzig und M. Romanos, Würzburg, waren Chairs:	46
Vigilanzregulation bei Erwachsenen mit ADHS	47
M. Strauß, Lepizig	47
Ergebnisse der internationalen multicenter iSPOT-A Studie bei ADHS. EEG-Voraussagen der Behandlungsergebnisse mit MPH.	49
Martijn Arns – Utrecht/Nijmegen	49
Julia Geissler/Würzburg	50
Fortschritte bezüglich der Behandlung von ADHS:	51
J. Halperin, älterer Psychologe aus New York	51

# TABLE OF CONTENTS

Gehen wir einer weltweiten ADHS-Epidemie entgegen? _____	52
Eric Taylor, UK _____	52
Relevanz der "vorgeburtlichen Umgebung" und dem damit verbundenem Risiko ADHS zu entwickeln _____	54
Coghill, Schottland _____	54
Mark Bellgrove von der Monash Universität Australien (School of Psychological Science) _____	57
Fortschritte in der Entwicklung von Behandlungsansätzen – „Wohin soll die Reise gehen?“ _____	59
Jeffrey Halperin, New York _____	59
M. Solanto, New York _____	62
Was kam raus? _____	62
Neurofeedback – NF ist eine Behandlungsform, die an der Verursachung von ADHS ansetzt? _____	63
Jan Buitelaar, Donders Institute Nijmegen, Radboud Uni Nijmegen _____	63

## Eröffnungsveranstaltung

Bei der Eröffnungsveranstaltung mahnt **Andrea Bilbow (UK)** als Präsidentin des „**ADHD-Europe**“ an, dass es immer mehr junge Erwachsene mit ADHS gibt, die ab irgendeinem Zeitpunkt nicht mehr klarkommen (v.a., wenn man ihnen die Medies nicht mehr gibt, obwohl sie sie brauchen!) und sich dann suicidieren.

Sean Bone nahm sich mit 21 das Leben, nachdem man ihm willkürlich mit 16 die Medies genommen hatte er müsse jetzt „so“ damit klarkommen - „**I just can't live with the burden of ADHD**“ war seine Aussage.

Es wurde die **Sean Bone – Foundation** gegründet.

PROF. PETER MCGUFFIN (UK) referierte eingangs mit dem Titel

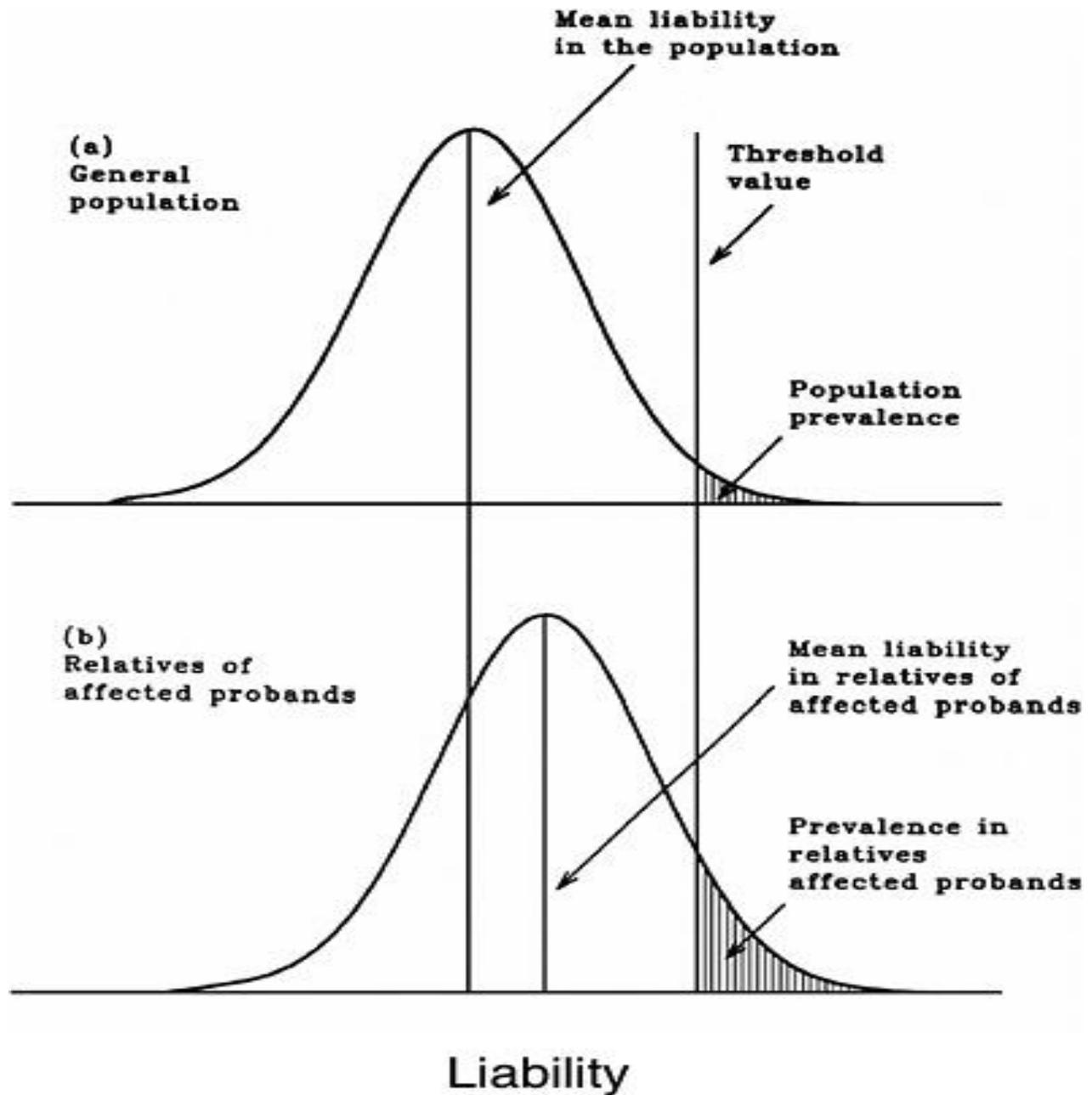
*„What psychiatric genetics has taught us about the nature of psychiatric disorders and what there is left to learn“*

- **Wender** sagte bereits 1975: *ADHS verschwindet nicht!*

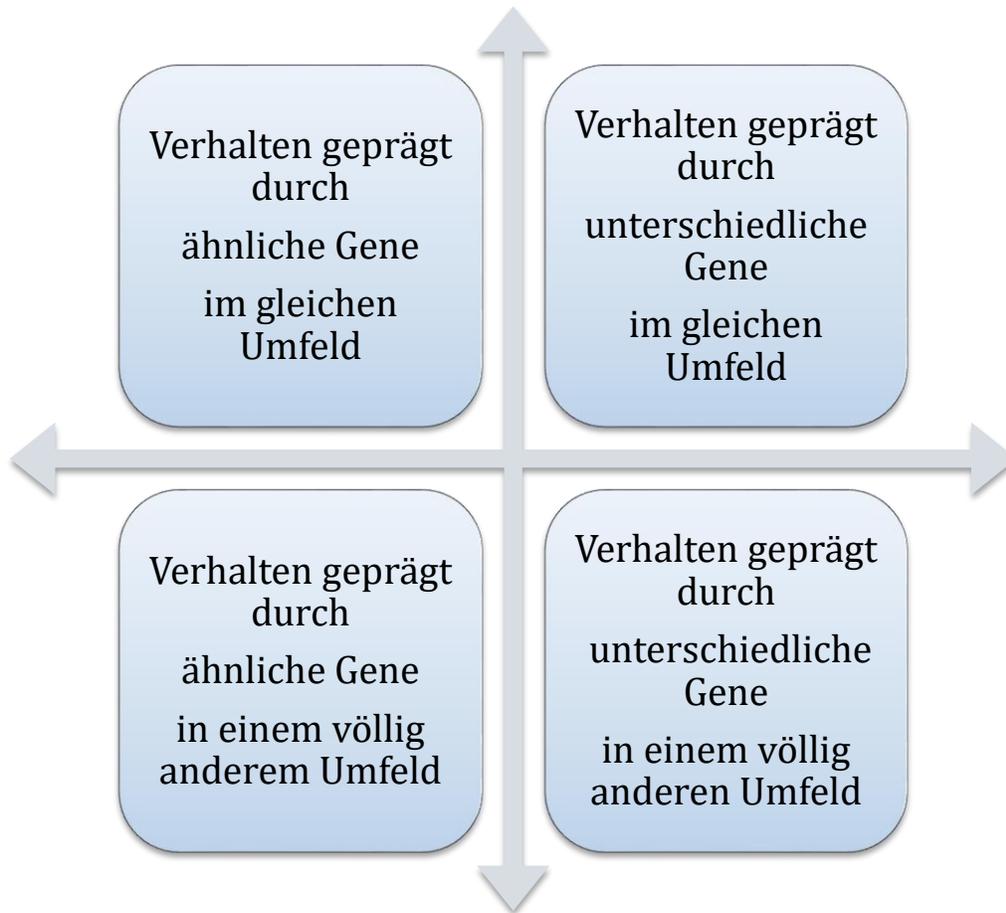
Es ist nicht mehr zu diskutieren, was halt nun mal an Erkrankungen genetisch bedingt auftritt:

1. Morbus Huntington, Phenylketonurie, Morbus Alzheimer, Schizophrenie, ADHS – **ebenso dominant wie auch der IQ vererbt wird**. „Erblich“ sei es auch, Medizin zu studieren...
2. ADHS wird zu den **komplexen „Wesensarten“, respektive Störungen** gezählt, wie Asthma, Diabetes, Schizophrenie, Depression und LRS.
3. Häufig anzutreffende und leicht einzuschätzende Störungen seien dagegen Morbus Alzheimer, Autismus (!?!?!?) und emotionale Störungen (Major Affective Disorder) (!?!?!?).

## SCHWELLENMODELL DER AUSPRÄGUNGSTÄRKE EINER ERKRANKUNG – FALCONER & GEDDES, 1965



„Normal“ und „abnormal“  $\equiv$  betroffen liegen auf einem Kontinuum



So gibt es z. B. einen Zusammenhang zwischen der Symptomatik der Schizophrenie und der manisch-depressiven Erkrankung. Ebenso gibt es einen Zusammenhang zwischen Depression und ADHS.

Es gilt als anerkannt, dass dieselben Gene viele Störungen „beeinflussen“.

Arten der „Genumgebung“:

## "Coactions"

- Phänotyp

## "Correlation"

- genetische Beeinflussung bei Konfrontation mit unterschiedlichen Umgebungsbedingungen

## "Interaction"

- genetische Kontrolle der Sensibilität bezüglich unterschiedlicher Umgebungsbedingungen

Z. B. Ursache einer depressiven Erkrankung

- Familiäre Belastung
- Belastende Lebensereignisse
- Vor dem Hintergrund z. B. auch von dysfunktionalen Kontrollüberzeugungen und „familiären Haltungen“, Einstellungen, „Beliefs“
- Drohende/aktuelle Gefahr etc.,

Es gibt „**erbliche Selbstdarstellungen**“ bedingt durch Genetik – z.B. bezüglich der Beeinflussbarkeit/Sensibilität durch/gegenüber Ereignissen.

d.h. die Natur beeinflusst die „Unterfütterung“ durch unterschiedliche Widerstände/Offenheit/Sensibilitäten und damit unsere Reaktionen (die

„Persönlichkeit“ beeinflusst die Reaktionen auf Ereignisse, die den Geschwisterkindern passieren)

Z. B. bei Zwillingen (wenn die getrennt aufwachsen und Eltern nichts erzählen: „das doppelte Lottchen“ von Erich Kästner!)

Es gibt jetzt sogenannte

„GENOM WIDE ASSOCIATION STUDIES“

→ Sehr relevant:

## EPIGENETIK

Neben einem profunderen Verständnis der funktionellen Elemente des menschlichen Genoms

(v. a. CNVS: Copy Number Variants)

Am besten beforscht ist die Schizophrenie

## **LANCET 2013: „CROSS DISORDER GWAS ANALYSIS“:**

ADHS, Autismus Spektrumsstörung, Schizophrenie, manisch-depressive Erkrankung (bipolar Disorder) und MDD (Mood Dysregulation Disorder = Emotionale Instabilität) ist genetisch bedingt.

## **„GENOME WIDE COMPLEX TRAIT ANALYSIS (GCTA)“ (TANSEY ET AL., 2013)**

Zum ersten Mal konnte damit gezeigt werden, dass es einige ererbte Wesenszüge gibt, wie z. B. stabil zu sein bei ausgeprägter Belastung.

## **„Molecular pleiotropy“**

Etwas kann ererbt sein oder neu dazukommen – wenn weniger CNVs auftreten, bedeutet das z. B. dass etwas weniger stark auftritt (z. B. ADHS subklinisch)

Zum „besseren Verständnis“ ein „Vergleich“ mit der Musik:

<b>Genotyp</b>	<b>Endophänotyp</b>	<b>Phänotyp</b>
„Das Notenblatt“	„Das korrigierte Notenblatt“	„Orchester“

*Oh je – Diese Wissenschaft!*

Die beiden typischen Befürchtungen der Vertreter der Hypothese, dass alles nur „umfeldbedingt“ entsteht (Psychoanalytiker, Konstruktivistische Systemiker..)

1. „Diese „Genetiker“ („Geneticists“) wollen beweisen, dass die Genetik das Verhalten bestimmt“
2. „Möglicherweise haben sie ja Recht“

## **Das heißt nicht Anlage versus Umfeld!**

Genetik ist ein sehr komplexes Thema, es gibt sehr viele Gene, viele „Überlappungen“, vieles ist noch nicht richtig differenziert.

**GUILHERME POLANCZYK AUS BRASILIEN STELLE DIE FRAGE, OB ADHS „NUR“ EINE „NEURODEVELOPMENTAL“ DISORDER IST.**

*Daniel Weinberger 1987 (anhand von Schizophrenie) sprach von einer „Läsion“ seit frühen Kindertagen*

*J. Rappaport 2005 von einer „Aberration“*

➔ Die Interaktion von Anlage und Umwelt (-veränderungen) bestimmen Gesundheit/Krankheit

Es wurde dann diskutiert, ob der „Childhood onset“ sein muss bei ADHS.

Definitiv **NEIN** – wenn gute Begabung, nette Leute, stabile Umgebung bei leichtem Ausprägungsgrad lange protektiv wirken konnten.

**CAVE auch: ADHS ist nicht „identisch“ mit ADHS!**

**Dieser Kongress war sehr geprägt von der Betonung der intraindividuellen Variabilität.**

Es gibt die „Dunedin-Längsschnitt-Studie“ seit 1972 ⇒ 2050 an 1037 Leuten aus Neuseeland. Bei Erstvorstellung waren die Leute 38 Jahre alt.

(Interviewers are blind to data!)

Prävalenz 6% in Neuseeland 78% der Teilnehmer sind männlich.

➔ Nur wenige hatten kräftige Symptome vor dem 12. Lebensjahr (die haben ein sehr konservatives und unterstützendes Schulsystem!)

**Allerdings: die Hälfte der Teilnehmer konsumieren Substanzen!**

Frage: Gibt es ADHS, das man sozusagen erst spät bekommt?

Th. Brown.: Manche Leute kriegen halt den „Kidsstuff“ gut hin!

## Übersetzung der Erkenntnisse aus der Neurogenetik in biologischen Mechanismen der ADHS durch Tiermodelle

KLAUS-PETER LESCH, UNI WÜRZBURG

Die Erbllichkeit der ADHS ist gut belegt.

Erst kürzlich zeigten sich in einer umfassenden Risiko-Gen-Analyse (genome-wide risk gene analyse) Adhäsions-Moleküle an der Synapse, wie z.B. Cadherin 13 (CDC 13), Atrophilin-3 (LPHN3).

Ebenso spielen Glutamatrezeptoren (z.B. metabotropha Glutamatreceptor-5, GRM5) eine Rolle und „Mediatoren“ intrazellulär signalgebender Pathways (z.B. nitric oxide synthase-1. NOS1)

Diese Gene enkodieren prinzipielle Komponenten der „molekularen Maschinerie“, die prä- und postsynaptische Neuronen verbindet, ermöglichen Glutamat-Transmission, modulieren die „Interaction“ zwischen den GABA-, Dopamin- und Glutamatsystemen, kontrollieren die synaptische Plastizität und ermöglichen die Unterbrechung neuraler „circuits“, um Informationen zu verarbeiten und zu verbessern.

EIN MAUS-MODELL MIT „CADHERIN-13 DEFICIENCY“

**Cadherin 12 (CHD13)** ist ein Risiko-Gen bei ADHS, bei Depression, Substanzmissbrauch, Autismus-Spektrum-Störung, Gewalt-Verhalten

- ⇒ CNV analogy bei Autismus und Schizophrenie
- ⇒ Working Memory
- ⇒ Expression in Amygdala und Hippocampus

Mechanismus:



**Es gibt g x g Interaktion**

**Und**

**g x g x Umfeld-Interaktion**

mit Veränderungen während der Entwicklung in den jeweiligen Projektionsbahnen.

Bei der Maus spielt CHD13 mRNA eine Rolle bei der Balance der Aktivität des Hippocampus an den inhibitorischen Interneuronen (ebenso wie bei ADHS reduziert), glutaminerg.

Das heißt:

Wenn CDH13 Mangel besteht, bedeutet das elektrophysiologisch eine verstärkte inhibitorische Funktion ( $\Rightarrow$  Defizite bezüglich Lernen und Gedächtnis) mit Unfähigkeit „dran zu bleiben“, kognitiv eher unflexibel, motorisch unruhig)...

Zu wenig Atrophilin 3 (LPHN3) (im Zebrafischmodell) verursacht eine Reduktion und Fehlentwicklung Dopamin-positiver Neuronen im ventralen Diencephalon  $\Rightarrow$  impulsiv-hyperaktiver Phänotyp.

## Komorbiditäten bei Erwachsenen mit ADHS

FRED REIMHERR, FRÜHER UNIVERSITÄT UTAH, SCHOOL OF MEDICINE

Daten aus mehreren Studien zu generalisierter Angststörung, Depression sowie Persönlichkeitsstörungen wurden in zwei klinischen Studien zur Einschätzung von Komorbiditäten bei ADHS herangezogen.

Ebenso ist die emotionale Dysregulation bei ADHS in Bezug auf Komorbiditäten bei ADHS sehr gut untersucht.

### **57% der Betroffenen mit ADHS haben eine Persönlichkeitsstörung**

Cluster A 11%

Cluster B 20%

Cluster C 35%

Passive aggressive 13%

Dies korrelierte jeweils hoch mit der emotionalen Dysregulation bei ADHS, klinisch-statistisch signifikant!

(ADHS wurde eingeschätzt mit der Wender Utah Rating Scale „WURS“, in der die emotionale Dysregulation gut beschrieben wird!)

WRAADDs (Wender-Reimherr-Adult-Attention Defizit-Disorder-Scale) ist eine Weiterentwicklung der WURS) ⇒ Selbstreportversion

**Cumyn & Hechtmann** wiesen bei einer Stichprobe von n=447 Patienten nach, dass 47% eine Achse I, Zusatzerkrankung hatten (Angst, Depression, Substanzmissbrauch) und 51% eine Achse II Zusatzerkrankung (Persönlichkeitsstörung).

**Christian Jacob** belegte 2014, dass bei Männern als Cluster B-Comorbidität der Narzissmus dominiert, bei Frauen die histrionische Persönlichkeitsstörung (Ach, nee...?)

Als Comorbiditäten dominierten als Achse I Zusatzerkrankungen im Utah Clinic Sample (mit 20 J follow up)

Angststörungen mit 20%

Depressionen mit 24%

Bipolare Erkrankungen mit 7%

Substanzmißbrauch mit 21 %

Reimherr stellte beeindruckend dar, welche Rolle der Ausprägungsgrad der emotionalen Dysregulation bei ADHS spielt.

	<b>Niedrige emotionale Dysregulation</b>	<b>Hohe emotionale Dysregulation</b>
Depression	19%	43%
Angst	13%	38%
Substanzmissbrauch	13%	33%
2 oder mehr Comorbiditäten	6%	43%
Persönlichkeitsstörungen	43%	57%

*Also scheint die typische Affektlabilität doch „recht entscheidend“ zu sein? 😊*

Man untersuchte die Leute mit den Persönlichkeitsstörungen/ohne Persönlichkeitsstörungen im Gegenzug bezüglich emotionaler Dysregulation.

	<b>Niedrige emotionale Dysregulation</b>	<b>Hohe emotionale Dysregulation</b>
Keine Persönlichkeitsstörung	67%	33%
Persönlichkeitsstörung	24%	66%

Reimherr sieht in der emotionalen Labilität ein „core symptom“ bei ADHS und dies vor allem als Basis der Komorbiditätentwicklung.

Emotionale Labilität bei Kindern gehört bei ihm zur ADHS – nicht zur „Komorbidität“

**→ D.h. bei „emotionaler Störung im Kindesalter immer erst mal ADHS abklären!!**

## Fettleibigkeit bei ADHS

SAMUELE CORTESE – MITTLERWEILE UNIVERSITY OF SOUTHAMPTON SOWIE NEW YORK

Er berichtet über eine Meta-Analyse (die insgesamt 42 Studien einschloss mit 728 136 Personen, von denen 48 161 ADHS hatten, entsprechend 679 975 Controls.

Er schaute 6 000 Papers durch (!)

➔ Es gibt einen signifikanten Zusammenhang zwischen ADHS und Fettleibigkeit!

Dies völlig unabhängig vom Studiendesign, der Studienqualität, den angewendeten Diagnosemethoden zur Erfassung der ADHS, der Definition der Fettleibigkeit, Alter, Geschlecht, etc.

Das Risiko des Übergewichts im Sinn einer Fettleibigkeit liegt bei

- Kindern bei 40%
- Erwachsenen bei 70%

mit Signifikanz ohne Medikation!

**Mit Medikation ist das Risiko der Fettleibigkeit bei Kindern Null!**

Medikation stellt in dieser Hinsicht einen Protektorfaktor da!

*So geht Wissenschaft! 😊*

Alle Studien sind Querschnittsstudien, es gab keine Langzeitstudie!

Aber: Khalife et al. 2014:

Wer mit 8 Jahren übergewichtig ist, ist es mit 16 immernoch!

Was steckt dahinter?

Impulsivität im Sinne einer Impulskontrollstörung bei dysregulierten Essverhaltensmustern

Kombiniert mit Medienkonsum

Unsportlichkeit

Und – wer hätte das gedacht?

**Ein „Reward-Deficiency-Syndrom“**

Wenn übergewichtige Patienten nach Gewichtsreduktion rückfällig werden (bis zu 15.05 kg weniger) haben ca. 32% ADHS.

Tja, und wie behandelt man solche Patienten?

Training mit Selbstinstruktion oder neuropsychologisches Üben zur Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses bringen ja nichts....

➔ Man brauche ein systematischeres Verständnis für das zentrale Nervensystem und seine Erkrankungen... **Qureshi, 2013**

## Schlafstörungen bei ADHS

SANDRA KOOIJ, NIJMEGEN

### „Schlafen und ADHS unter besonderer Berücksichtigung der Stimmung, Gesundheit und des Auges“

Allgemein: ADHS bei Kindern und Erwachsenen bedeutet oft Probleme mit dem Schlafen (können) bis hin zur Schlafstörung.



Schlafmangel ist über lange Zeit hinweg andauernd mit Gesundheitsproblemen assoziiert, wie

- Übergewicht
- Diabetes
- Herz-Kreislaufkrankungen
- Krebs

Bekannt ist bei ADHS:

- Spätes Einschlafen
- Kürzere Schlafdauer
- Keine größeren Unterschiede bzgl. der Schlafarchitektur (?)
- Höhere Rate von Betroffenen mit Schlafapnoe und Restless Legs
- Geringerer slow-wave-sleep
- Verzögerte Reaktion auf Dämmerung/Dunkelheit bezüglich der Produktion und Ausschüttung von Melatonin.

In einer Studie mit 120 Erwachsenen mit ADHS hatten

78% Einschlafschwierigkeiten

70% Probleme, rechtzeitig ins Bett zu gehen

50% Durchschlafschwierigkeiten

70% Probleme, morgens rauszukommen

60% Tagesmüdigkeit

Insgesamt hatten 75% einen verzögerten circadianen Rhythmus

Ätiologisch bewirken Genetik, Umfeldbedingungen und verzögerte Melatoninfreisetzung damit eine Einschlafverzögerung

**bei Kindern von 45 min**

**und**

**bei Erwachsenen von 105 min**

**Nur 20% in dieser Studie waren „frühe Vögel“!**

Ein Syndrom des „späten Einschlafens“ (Delayed Sleep Phase Syndrom, DSPS) führt zu einem „verzögerten“ Chronotyp mit einem chronifizierten Muster von spätem Einschlafen, spätem Aufwachen mit nachfolgender Tagesmüdigkeit.

In der Studie hatten Probanden:

- 75% DSPS
- 30% Winterdepression – seasonal mood disturbance
- 10% manisch-depressive Erkrankung

(*Übergewicht?*)

Dazu van Veen 2010

Schlafschwierigkeiten bei ADHS, bei

- 94% des „combined type“
- 44% des „inattentive type“

Normalerweise hat man um 19 Uhr die höchste Körpertemperatur, schüttet um 21 Uhr Melatonin aus

**„Dim light melatonin onset“ (DLMO)**

**Bei ADHS um 23:15Uhr**

**Bei Controls um 21:34Uhr**

**Nach DLMO braucht man noch 2 Stunden, bis man einschläft!**

Das ist problematisch, da sich dies auch auf die Körpertemperatur auswirkt  
(viele brauchen Bettsocken, wenn sie einschlafen wollen!)



- ➔ Leptin (Sättigungshormon) wird gesenkt in seiner Ausschüttungsmenge bereit bei 2 Stunden weniger Schlaf
- ➔ Ghrelin (Hungerhormon)

**In S. Kooij's Studie hatten die meisten DSPS**

**Ansonsten 26% DSPS in ADHD - 2% DSPS in Controls**

S. Kooij fiel auf, dass viele ihrer Patienten häufig eine Sonnenbrille tragen!

Photophobie wurde bei einer Studie (n = 495) bei 68% der Leute mit ADHS festgestellt, vs. 28% Controls

Mit Sonnenbrille kann keine Synchronisation von UV Licht auf der Retina erfolgen (Retinazellen produzieren Dopamin und Melatonin!)

→ **Der nucleus supra-chiasmaticus ist die „zentrale biologische Uhr“**

Kinder mit ADHS haben oft Schwierigkeiten mit „visual acuity“



(Visual acuity braucht man aber auch für Tiefenwahrnehmung und für die Wahrnehmung des Spektrumsfarbe Blau)

Kooij stellte fest, dass mehr Patienten mit ADHS Sehprobleme haben, entsprechend auch versorgt werden müssen.

## Neurofeedback

FALLGATTER, TÜBINGEN

### **NIRS-Neurofeedback in ADHD**

*Das war ehrlich gesagt nur peinlich.*

Das „Nah-Infrarot-Spectographie-Neurofeedback“ kann alles!

Man ist damit flexibel, hat hervorragende Ergebnisse!

Zur „Verbesserung“ ihrer Hirnaktivität zählen die Kinder, wiederholen lateinische Wörter...

### **Warum manche nicht reagieren?**

“Die haben eben etwas anderes als ADHS!”

**Achja: Ute Strehl gehört zur “Birbaumer-Group”....**

Man will NIRS-Neurofeedback jetzt in der Schulklasse unter „realen Bedingungen“ durchführen.

Es sei halt nicht ganz so gut wie fMRI-Biofeedback, aber die neurokognitiven Funktionen verbessern sich durchaus!

NIRS-Neurobiofeedback helfe auch bei Alzheimer!

PROF. KATYA RUBIA, LONDON

FMRI-Neurofeedback bei Jugendlichen mit ADHS

*„tiefe Regionen“ des Hirns interessieren, die Insula funktioniert nicht so gut bei ADHS und der Hippocampus sei ja nicht in ADHS „verwickelt“(?)*

25, männliche Probanden

bekamen auf dem Bildschirm eine Rakete gezeigt, die sie steigen lassen sollten durch fMRI-NF des rechten parahippocampalen Gyrus in 14 „Sitzungen“ à 8 Minuten (anlässlich 4 „Sitzungen“ im Labor). Steigt die Rakete, gibt's 10€! Gemessen wurde „prä-post“ mit „kognitiven“ und „fMRI Stroop tasks“.

Die sollten dann Zuhause auch mit einem Computerspiel trainieren...

Es „lernten“ mal wieder nur die Hälfte - die Controls profitierten auch (etwas abgeschwächter halt)

Im abstract heißt es aber:

- Vorläufige Daten zeigen, dass Jugendliche mit ADHS in relativ wenigen NF-Sitzungen spezifisch die Hirnaktivierung regulieren können, mit Verringerung der ADHS-Symptome und Verbesserung bezüglich der kognitiven Aufmerksamkeit und Aktivierung.

MARTIJN ARNS AUS NIJMEGEN

Spricht super Englisch, berichtet über eine Metaanalyse und „future perspective“ – aber eigentlich bringt er auch nichts „Neues“ darüber als Brandeis.

## EEG Neurofeedback - Prof. Daniel Brandeis – Exkurs Solothurn 2015

(KJP Zürich, Zentrum für integrative Humanphysiologie  
Leiter Brainmapping, Uni Zürich/Uni Heidelberg, Mannheim)

Verweist auf GEO April 2015  
und Spiegel-Artikel vom 14.04.2015

SCP slow cortical potentials  
(langsame ereignisbezogene Hirnpotentiale – nicht ultralangsame  
Schwankungen)  
werden untersucht.

Aktuell wird bildgebend dazu die Sauerstoffsättigung (O<sub>2</sub>Hb) mit NIRS  
untersucht  
(NIRS: Near-Infrared-Spectroscopy: Nah-Infrarot-Spektroskopie)  
oder  
mit fMRI (funktionelles Magnetresonanztomogram)

Unaufmerksamkeit beruht auf langsamerer Hirnaktivität v. a. der Netzwerke  
frontal (-parietal, und in den Basalganglien)

Das Belohnungs- und Motivationssystem (Nucleus accumbens) ist bekanntlich  
beeinträchtigt.

→ Feedback als „Belohnung“ zur verbesserten „Selbstregulation“ (als Ziel  
der EEG Neurofeedbackbehandlung)

(Tja, das EEG erfasst Hirnaktivität maximal 2-3cm unter der Schädeldecke)  
Brandeis: Es gebe zunehmend Bedarf an nicht-medikamentöser  
Behandlung (wegen der NW, Langzeitplastizität, dem Wunsch, selbst die  
Kontrolle übernehmen zu können ...)

Heilung (?) durch Gedanken – „Brain-tuning“ (?)

→ EEG-Neurofeedback als Training der Selbstregulation durch Feedback unbewusster physiologischer Signale mit Konditionierung und Transfer

Die Kinder sollen selbst „entdecken“, wie z.B. eine Figur auf dem Bildschirm vorwärts kommt – es gebe keine Instruktion, wenn es nicht „klappe“, könne man schon „Hilfe geben“ (Brandeis ließ sich nicht dazu bewegen zu sagen, wie das geht!! Alle (!) waren hier sehr skeptisch und erstaunt!)

*? Die Kinder sollten „das“ später auch ohne Feedback können!*

Es gibt im Wesentlichen zwei „Protokolle“:

Ein langsames Ruhe-EEG steht für Unteraktivität/Unreife

→ Frequenztraining zur Verminderung langsamer Theta/Beta-Wellen und zur Verbesserung der „Regulation“

→ Training der Slow Cortical Potentials zur Verbesserung der Aktivierung/Regulation (dopaminsensitiv)

macht angeblich effektiv (0.8) die Aufmerksamkeit besser (nur nach ELTERNURTEIL eingeschätzt!)

### **Achtung:**

**Es sind immer in dieser Forschung sehr kleine Stichproben! (n=10)**

„Gemessen“ wird das Elternurteil (nach meist 25 Sitzungen) wobei die Effekte immer deutlich schlechter sind, wenn man „unbeteiligte“ Leute fragt, wie z.B. Lehrer!

Aber: es gab 2013 eine „Metaanalyse“.

Drechsler 2007:

Es gebe „gute Regulierer“ (bei denen dann auch das Lernen besser klappe!) – aber 50% „schlechte Regulierer“ (d.h. Kinder, bei denen es nichts bringt!)

Es gebe „spezifische“ und „unspezifische“ Effekte (?!?!?!)

Und: Holtmann & Strehl haben bei n = 144 Kids nachgewiesen, dass NF besser wirkt als EMG (Elektromyogram) (im Elternurteil – beim Lehrerurteil ergab sich kein Unterschied)

Früher habe man pauschal gedacht, dass bei ADHS immer die frontale Thetaaktivität erhöht sei – die Physiologie der ADHS sei jedoch heterogener, evtl. ein bis zwei Fünftel hätte diese erhöhte Thetaaktivität (?!).

Außerdem reduziere sich die Thetaaktivität, die einer „Unreife“ entspricht, wenn die Kinder älter werden.

Es gebe da schon gewisse Kontroversen

(Strehl <-> Sonuga-Barke)

und beim „Placebo-Training“ sei es irrelevant, ob man mit Kids trainiere, die „reines ADHS“ haben

**Liechi et al.** hätte herausgefunden, dass die Kids beim NF „ruhiger dasitzen“

Neurofeedback, so Brandeis, sei Verhaltenstherapie

→ Immer erforderlich?

Brink et al. 2015

Duvic et al. 2015



**NF bringt wenig „Zusatznutzen“**

NF oder VT Selbstmanagement?

NF könne evtl. beim Einschlafen helfen!

(HALLO?! Es soll doch helfen, dass man sich besser konzentrieren kann!)

Also: Was ist ein gutes NF?!

(das wurde nicht beantwortet!)

Die IV (Invalidenversicherung/CH) bezahlt NF derzeit nicht.

Kosten: 5000 sfr./anno

Eine Falldarstellung eines jungen Mannes, der die Diagnostische Einschätzung von ADHS haben wollte (inklusive Behandlung und eines Attests für Nachteilsausgleich bezüglich eines Aufnahmetests)

## “Dubioser Fall”

L. Rhode aus Brasilien zeigte dabei ein 15 minütiges Video, bei dem der Patient deutlichst darstellte, wie stark er beeinträchtigt ist und leidet!!

26; m; liiert mit w, 24; keine Kinder

Weißer Südamerikaner, Mormone, arbeitet in einer Telefongesellschaft, bildet sich viel fort und weiter. Eltern geschieden als er in der Pubertät war.

Vater ist Sporttrainer, musste ins Ausland für einige Monate, als der Patient 9 Jahre alt war (Pat ist Einzelkind).

Patient war in der GS gut von 1.-3. Klasse, Einbruch in der 4. Klasse;

Schaffte aber immer alle Klassen und Prüfungen (mit sehr viel Aufwand!) Ist viel am PC.

Symptome: Er muss alles x-mal lesen, bis er es erfasst. Gedanken schweifen ständig ab vergisst „alles“, fängt etwas an, kriegt's nicht fertig, ist immer langsam, nimmt abends Arbeit mit nach Hause, weil er sonst blöde Fehler machen würde. Kann immer nur alles kurz vor knapp. Probleme mit Time-Management.

Wochenende: Ständig Wellenreiten, das geht seiner Frau auf den Keks!

Diagnostik: IQ 106, kein extrem zackelndes Profil (WAIS III).  
Neuropsychologische Tests unauffällig (ist viel am PC!!!!)

Der Patient: Keine Symptome der Impulsivität oder der Hyperaktivität seien zu erkennen gewesen, oder hätten erfragt werden können!

Mit Frageböden abgeklärt: Keine Angst, keine Depression, kein Zwang

*Worauf nicht geachtet wurde:*

Der Patient ist sehr offen, freundlich, affektiv gut schwingungsfähig, stellt sich ohne Probleme mit dem Video der breiten (!) Öffentlichkeit, bedankt sich 1000mal, hofft (!) auf Diagnose ADHS und Medikation... *SEIN LEIDEN SPRANG EINEN AN!*

Implizite Frage: Hat er ADHS oder will er nur „cognitive enhancement“?

**Der Fall wurde diskutiert von:**

Eric Taylor: Ja, eindeutige Diagnose der ADHS – musste x-mal lesen, macht dennoch Fehler, langsam

Josef Biedermann: Ja, eindeutig ADHS er konnte als Kind bis zu 3. Klasse kompensieren – egal, ob der Vater da war oder nicht!

Ein Arzt aus Dubai fragt, ob er evtl. bisschen Angst und Zwang haben könnte....

**Die große Frage hier:**

**„Disability“ (Behinderung) oder „Impairment“ (Beeinträchtigung)?**

Taylor: Ich würde ihm ein Gutachten zum Nachteilsausgleich schreiben und mich dabei wohl fühlen – ich werde aber gar nicht in UK nach so etwas gefragt!

Biedermann: Ja, würde ist auch tun. Aber es ist die Frage, ob die Behörde dieses Gutachten anerkennt (tat sie nicht)

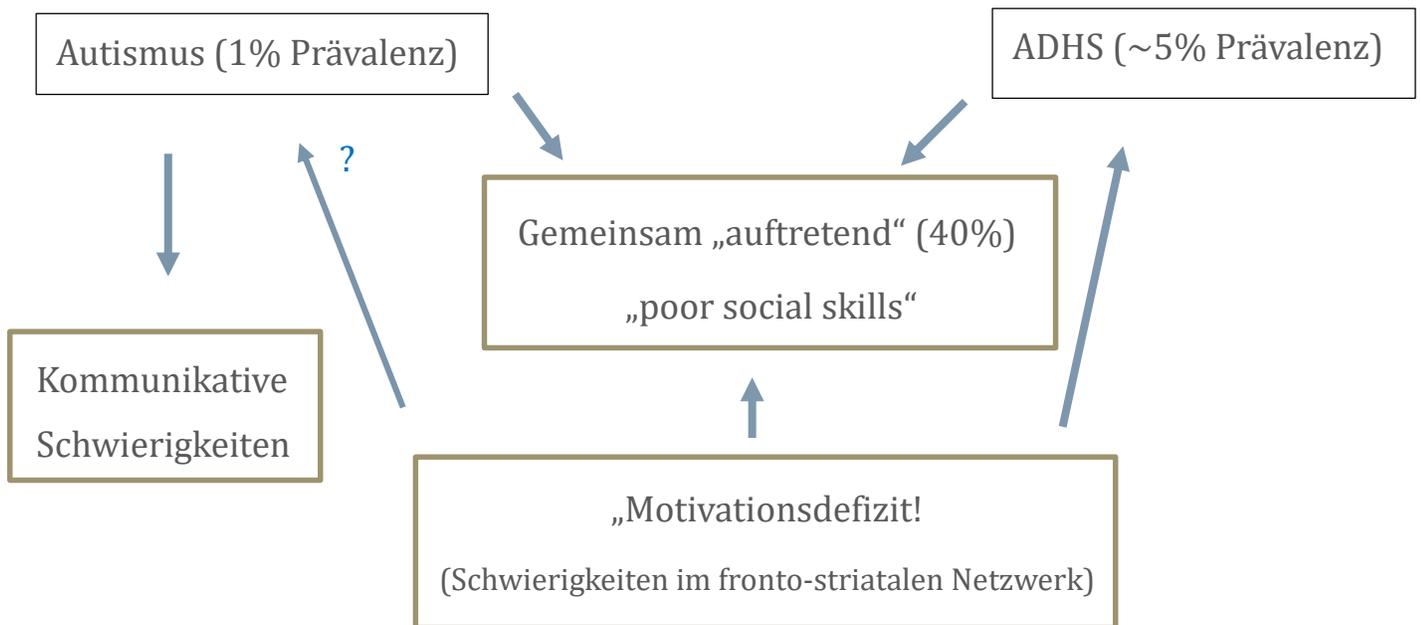
Beide: Natürlich braucht der Medikation!  
Vorsicht mit „Fremdbeurteilungen“ – die sind maximal ergänzend relevant, dürfen nicht zur Diagnostik/Differentialdiagnostik als Entscheidungsgrundlage benutzt werden.

## Neurokognitive Ergebnisse bezüglich der Autismus-Spektrums-Störung und ADHS – Überlappung oder spezifische Muster?

„DISENTANGLING REWARD DYSFUNCTION IN ADHD VS. ASD“

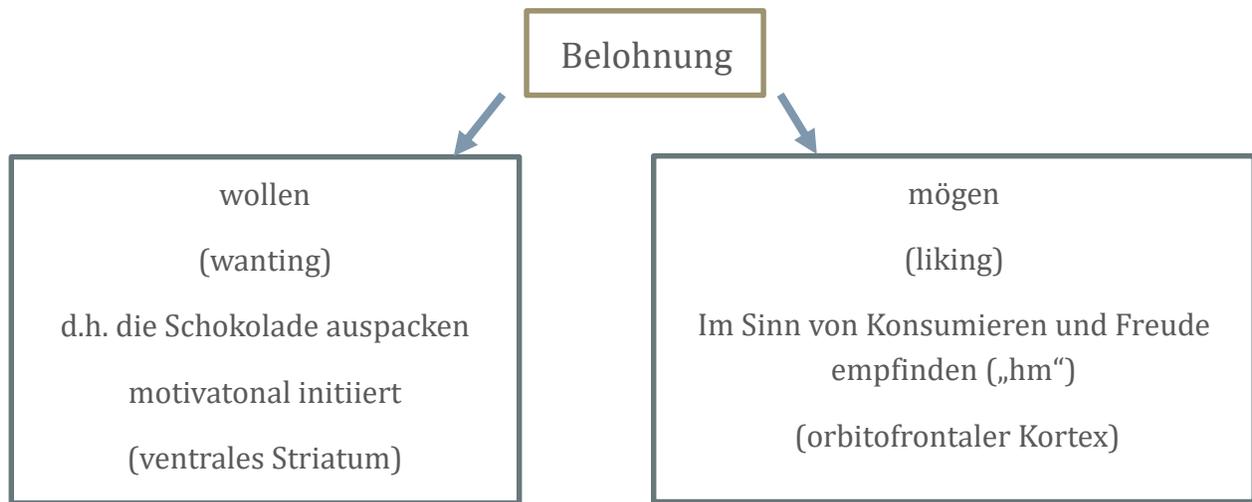
„Das Aufdröseln der Belohnungs- und Motivationsdysfunktion bei ADHS vs. Autismusspektrumsstörung“

G.KOHL, AACHEN



Zu Veranschaulichung, wie man das testen könne, müsse man die basale Motivation, die einen zu einer Handlung antreibt von der kognitiven und sensorischen Bewertung unterscheiden.

Man könne das so sehen: im „Blocktest“ z.B. mit Schokolade



Hypothese: ADHS und Autismus-Spektrums-Störung können am besten bei ihrem häufig gemeinsamen Auftreten (auf der Ebene der Hirnfunktion) in puncto Belohnungsreaktion unterschieden werden - mit der Erwartung, dass es die größten Unterschiede geben könnte bei „sozialer Belohnung“ (ein Foto einer lächelnden Frau)

Nun mal eben wieder eine deutsche Studie (alle Teilnehmer männlich, 9-18 Jahre alt)

ADHD n = 16 (13 combined type, 3 pred. inattentive type)

ASD n = 15

Controls n = 17

In dieser Studie ging es um die Reaktion auf soziale Belohnung (ein Foto einer mild-lächelnden Frau) versus Belohnung mit Geld.

Mit fMRI durchgeführt:

⇒ Striatale Hypoaktivierung (weniger Aktivität der Amygdala im ventralen Striatum) für Geld bei ASD („the brain doesn't care“)

➤ **Dito ADHS!!**

⇒ Bei ADHS im mittleren präfrontalen Kortex etwas erhöhte Aktivität bei sozialer Belohnung

⇒ Bei beiden Gruppen im fronto-striatal-parietalen Bereich

**Hypoaktivierung** bei Geld

(je geringer hier die Aktivierung bei ASD war, desto stärker ausgeprägt waren die Symptome des Autismus!)

Schlussfolgerung: Die gemeinsam vorgefundene Dysfunktion könnte die Überschneidung des Phänotyps beider Gruppen unterstreichen (d.h. beides tritt meist zusammen auf (wegen „pleiotropic genes!“))

Kohl nimm seine „findings“ dann doch bissle zurück – wie soll ein lächelndes Frauengesicht Jugendliche „aktivieren“ (er zeigt ein nettes Video mit heftig hochgehobenen Daumen- und dem Gegenteil mit sehr sprechender Mimik einer Frau – das würde schon besser klappen!)

## Aufmerksamkeitssteuerung bei ADHS (beide Subtypen) und Autismus-Spektrumsstörung (ASD)

JULIA VOLKERT, UNI AACHEN

Die Betroffenen beider Gruppen ihrer Studie, zeigen ziemlich ähnliche Probleme bezüglich der Aufmerksamkeit- die dahinter liegenden neurokognitiven Fähigkeiten sind noch nicht oft direkt verglichen worden (Altersgruppe 8-15 Jahre)

Also verglich sie

➤ 24 Kinder mit ASD ohne ADHS (?!)

mit 59 Kindern mit ADHS (combined type)

mit 26 Kindern mit ADHS (predominantly inattentive type)

mit 24 „controls“

Mit der **Testbatterie TAP** (differenziert Intensität und Selektivität der Aufmerksamkeit sowie ein “supervisory attentional system“ (, die Executive Functions widerspiegeln, d.h. wie gut kann jemand überwachen, planen und ist flexibel).

*Die unterscheidet dann auch noch zwischen Asperger Autismus und „high functioning autism“*

*- und „schließen Komorbiditäten aus“ ..... ☹*

*Nun denn, was kam raus?*

- ⇒ Autistische Kinder zeigten Beeinträchtigungen bei der „Supervision“ und Flexibilität (*Wer hätte das gedacht?!?*) und die höchste Zahl an Auslassungen bei der geteilten Aufmerksamkeit
- ⇒ ADHS Kinder (combined type) zeigten eine höhere Variation der Reaktionszeit während „covered shifts of attention“ und zeigten mehr „Fehlreaktionen“ (*Ach nee, wirklich??*)
- ⇒ ADHS Kinder (vorwiegend unaufmerksam) zeigten auch mehr Fehlreaktionen bei der „Supervision“

Bezüglich der Aufmerksamkeits-Intensität wurden keine Unterschiede beobachtet...

Schlussfolgerung: Es wurden wenige aber doch sehr charakteristische Unterschiede bei den unterschiedlichen Störungsbildern gezeigt. Man habe sehr rigoros den IQ kontrolliert um „Verwechslungen“ zu vermeiden... Man habe eine mittlere Effektstärke ermitteln können. *AHA*

Er wurde darauf hingewiesen, dass man bei den Studien zu ADHS und Autismusspektrumsstörungen mehr den ganzen Lebensverlauf im Auge haben sollte – Trotz methodischer Schwierigkeiten wurde die Aussage von drei Holländern getroffen, dass die Muster der Ähnlichkeiten/ Übereinstimmungen beider Störungsbilder während des Lebens variieren (*?!!*).

**Eine andere Gruppe stellte sich die Frage, warum in manchen Familien sowohl ADHS als auch ASD auftritt, und warum in manchen nicht.**

Man verglich „single incidence“ SPX –Familien  
mit „multi-incidence“ MPX- Familien

bezüglich der Daten über die vorgeburtlichen und perinatalen Risikofaktoren, den IQ, die Aufmerksamkeit, der Exekutiv-Funktionen, der sozialen Kognition (?), der motorischen Koordination und der Zeitschätzung.

288 Kinder (12 Jahre und älter) mit ASD (31 SPX, 59 MPX)

476 Kinder mit ADHS (31 SPX, 171MPX)

408 Controls

Durchgeführt durch das „Local Medical Ethics Board“ mit Eltern und Kindern, die einverstanden waren.

Ergebnis:

- Die Kinder mit Autismus zeigten Probleme bei der sozialen Kognition
- Die Kinder mit ADHS zeigten meist EF-Defizite

*Cool:* Nicht betroffene Geschwisterkinder zeigten ganz ähnlich Verhaltens-Charakteristika und Kognitionsdefizite wie ihre betroffenen Geschwister! - Oerlemans et al., Nijmegen

Sie zeigten aber geringere Ausprägungen diese Schwierigkeiten und waren kognitiv nicht eingeschränkt (!?!)

Man fand keinerlei prä- oder perinatale Risikofaktoren!

Schlussfolgerung: Beide Störungsbilder sind „charakterisiert“ durch Beeinträchtigungen der kognitiven Funktionen und Komplikationen während der Schwangerschaft und frühen Kindheit (!?!?), aber offensichtlich spielen andere kognitive Konstruktionen und prä/perinatale Risikofaktoren bei diesen Entwicklungen eine Rolle.

**Das zu sagen muss man sich trauen...**

## ADHS und Krebserkrankungen (induziert durch Stimulantientherapie – eine Gefahr?)

HC. STEINHAUSEN, BARHUS

Es wurden chromosomale Veränderungen in peripheren Lymphozyten bei 12 Kindern festgestellt, die zwischen 10 und 54mg MPH einnahmen.

In 8 Fällen trat Leukämie auf

In Dänemark:

**Studie mit n = 21 187 Kindern - 75% männlich, 25% weiblich**

- 7418 Kids mit MPH
- 28 Kids mit Amphetamin
- 704 Kids mit Antidepressiva
- 426 Kids mit Antipsychotika
- 6628 Kids mit mixed drugs
- 5867 Kids mit gar keine Medikamente
- 216 drop out

Von 1995-2009:

- 30 Fälle mit irgendwelchen Medies erkrankt
- 9 ohne Medies
- 6 mit MPH

**Höchstes Risiko für Krebserkrankung war Frühgeburtlichkeit!**

**Also: keine Gefahr!!!**

## Fortschritte der neurobiologischen Forschung bezüglich ADHS

S. FARAONE, USA

Daten über Ätiologie und Pathophysiologie konvergieren zur Schlussfolgerung, dass **ADHS eine multifaktorielle Netzwerk-Störung ist**

### → Genom wide association studies (GWAS)

106 Leute aus 14 Ländern auf 5 Kontinenten haben 17.516 Fälle "gescannt" mit 94.414 controls im Rahmen einer ADHS-Meta-Analyse.

### → 2 signifikante Gen-Loci werden „prominent“

(40% der Erbllichkeit geht auf DNA-Varianten zurück!)

Man schaut aber auch auf „Rare Variants“ (Seltene CNV's gibt's auch bei ADHS)

### → „Rare Variants“ erzeugen u.a.

Klinefelter - Syndrom

Williams - Syndrom

Turner - Syndrom

Tuberöse Hirnsklerose

Ansonsten wird in einer Metaanalyse der oxydative Stress gemessen

⇒ Da sollen dann die Omega III Fettsäuren helfen.

X. CASTELLANOS, NEW YORK

berichtet über 25 Jahre der Anwendung bildgebender Verfahren zum besseren Verständnis der Pathophysiologie der ADHS.

Er erklärt erstmal das „Mandelbrot-Set“ von Manfred Beyer.

(mathematisch definiert:  $z_{(n+1)} = z_n^2 + c$ )

Er will damit aufzeigen, wie man immer mehr und besser das menschliche Gehirn bis ins z. T. kleinste Detail anschauen/analysieren kann.

Gehirne sind alle einzigartig, plastisch, dynamisch, komplex (20 000 Gene haben hier ihren Ausdruck)

→ Wie wollen wir die Mandelbrot-Formel für's ADHS-Gehirn finden?

- Klar ist, dass es bei ADHS Reifungsverzögerungen gibt – strukturell und funktional
- Das Verhältnis globaler, generalisierter Prozesse zu spezifischen Funktionen oder Netzwerken ist „offen“ (unklar)
- **Was man „weiß“, ist, dass das Hirnvolumen geringer zu sein scheint, die Dicke der Hirnrinde geringer**
- Genetik, Phänotypen und die Interaktion mit dem Umfeld zusätzlich bedingen die Heterogenität der ADHS und damit zusammenhängende Störungen

WISSENSCHAFT SOLL FRAGEN BEANTWORTEN – ABER WELCHE FRAGEN?

Erst allmählich konnte entdeckt werden, dass das Gehirn wohl 40.962 Windungen hat.

2007 wurde entdeckt, dass regelmäßig bei ADHS die Hirnrinde dünner ist!

Daneben ist eine wirklich „robuste“ Erkenntnis, dass bei ADHS eine signifikant größere intraindividuelle Variabilität bezüglich Leistung besteht im Vergleich zu Nichtbetroffenen.

Eine profunde Entwicklungsverzögerung der Projektionsbahnen im Gehirn (trajectories) präfrontal wurde etwa gleichzeitig gefunden.

Funktionelle Kernspintomografie (um wie mit einem Laserpointer bestimmte Hypothesen zu prüfen) ist mit solchen Kindern nicht ganz so einfach.

## **VORSICHT! Meint dieser wirkliche (!) Experte!**

Man hat heute superviele Daten!

Etwas darzustellen, wenn die Kids in ruhiger Labor-Atmosphäre sind, braucht man nicht weiter zu betreiben. Es bringt nichts Entscheidendes an Aussagen über Hirnfunktionen bei ADHS, verbraucht zu viel „Hirnschmalz“.

Wie man tatsächlich jetzt weiter vorgehen sollte, ist noch unklar – aber:

- ➔ Erfreulicherweise hat sich das Ethos der Wissenschaft dahingehend „gelockert“, dass man nun immer mehr Daten und Methoden teilt (5000 Daten sind „nett“, 50000 Daten wären besser..)

## **Also: größere weltweite Community erwünscht!**

Allein schon für einen rein anatomischen Beschreibungsversuch des Hirns, würde man wohl 10 Millionen Jahre brauchen.

Elektrokortikographische Methoden und Instrumente, die man z.B. für Hirnoperationen braucht, werden mitsamt invasiven Vorgehensweisen immer weiterentwickelt.

## **Aber: jede Studie kann sich nur mit einer Region des Gehirns/einer Funktion befassen!**

D.h.: man nähert sich dem Hirn „mikroskopisch“ – jedoch:

Die Betrachtung einzelner neuronale Signale ist bedeutungslos.

## APPROACHING DETECTABILITY OF A SPATION RESOLUTION

Es geht um die sogenannte kortikalen „columns“, denen man sich detektivisch im Hirn auch „räumlich“ nähert – was dann erlaubt „übergreifende Hypothesen“ zu generieren.

## DAS IMPLIZITE PARADIGMA

Da das Hirn „fraktal“ ist – d.h. es sollte nach Beziehungen zwischen Hirnregionen gesucht werden!

## Wash-le-Minnesota-Oxford-Consortium (Zwillingsstudie)

1200 Leute (300 Zwillingspaare mit Geschwistern)

im Alter von 22-35 Jahren wurden mit Riesenaufwand untersucht (Daten brauchen 20 Terabyte Speicherplatz!)

### WELCHE HIRNORTE SIND INTERESSANT?

*(Na denn: wussten wir's doch ☺)*

- ✓ Nucleus accumbens
- ✓ Amygdala
- ✓ Hippocampus
- ✓ Cerebellum

➔ The Human Connectome Project in a Box

ist noch nicht fertig – “just the beginning”!

Da es um die lebensgeschichtliche Entwicklung geht

- ABCD Study (Adolescent Brain & Cognitive Development-Study) mit 10.000 Kids (1000 mit ADHS) “in open research” geht jetzt los

## Grenzen der Neuropsychologie bei ADHS: 7 wichtige Themen

EDMUND SONUGA-BARKE, SOUTHAMPTON, UK

### Was haben wir seit 1997 so alles dazugelernt?

Damals waren die Dysfunktionen bei ADHS „the red hering“...

1997 definierte Russell Barkley die Executive Functions als die „core deficits“

- ➔ Wurde vom Willcott 2009 und Rubia bestätigt
- ➔ Erwies sich allerdings alleinig (!) als tatsächlich falsch und in die Irre führend

Dann kam der Aspekt der Heterogenität dazu als intraindividueller Wesenszug...

Heute Diskutieren wir die Probleme bei ADHS durch

### **Executive Function dysregulation / delay aversion / timing**

Die entwicklungsbedingten Veränderungen der EF mit “Verbesserungen” reduzieren nicht unbedingt die ADHS

Dann wurde gefunden, dass es auch eine intra-individuelle Variabilität gibt (auch periodisch/Tagesform-abhängig - *das wissen wir im DAT schon seit Jahren!!!*)

*Und „völlig verblüffend“:*

### **Die Bewältigung von Aufgaben ist kontextabhängig**

“Status as causal mediator of disorders” -

**Das Gehirn „an“ wie ein „Weihnachtsbaum“, oder es schaltet auf „Bildschirmschoner“**

Abhängig davon, was beim jeweiligen Betroffenen am meisten beeinträchtigt ist:

BELOHNUNG-  
UND  
MOTIVATIONS  
SYSTEM

SOFORTIGES  
GRATIFIKATIONS  
BEDÜRFNIS

Delay aversion

WM

Arbeits  
gedächtnis

IMPULS-  
KONTROLLE

Inhibition

TIMING

Sowie die „State-regulation“ (Vigilanzregulation) – der Kontext muss „stimmen“, damit Betroffene leisten können

(d.h. wenn man neuropsychologisch lediglich die EF „verbessert“, muss das keinesfalls zu verbesserter Leistung führen)

**= klare Absage an EEG-Neurofeedback**

**Aber auch an Manuale, wie „das Marburger Trainingsprogramm“,  
„Attentioner“**

## Eine „Glanznummer“ – Ein diagnostisches Interview des 21-jährigen JFK (gespielt durch einen jungen Wissenschaftler Ryan Kennedy) durch Prof. Thomas Brown (Yale University)

Basierend unter anderem auf der Biografie über JFK – „Reckless Youth“ von Nigel Hamilton

John F. Kennedy wurde am 29.05.1917 geboren, war wohl schon von Anfang an sehr intelligent und charmant, aber schwierig in der Schule! Machte nur mit wenn er wollte, hatte große Probleme mit der Schrift, konnte sich im Internat am besten beim Schwimmen entspannen, weil er dann allein war. Hatte oft eine sehr schwierige, kalte Mutter, einen Vater, dem er wohl sehr ähnlich war..

Im Interview war „Jack“, so wollte er genannt werden, gleich recht oppositionell – „cocky“. Thomas geht damit um wie eine gewisse C. Neuhaus – Blickkontakt weg, Stimme runter, keinerlei Bewertung!

In seinen Kommentaren nach dem Interview betont Brown die Relevanz der Anamnese!! Man braucht Geschichten, um die situationsabhängige Variabilität der Symptome wirklich ausloten zu können!!!

(I don't go on scores, I want to hear his stories!)

Jemand kann auch mal zu schlau sein...

Gegen Ende des ausführlichen Interviews ging Thomas Brown mit JFK die ADD Scales durch, ließ ihn 2 kurze Geschichten (nach Wechsler) nacherzählen - (eine mit einem Raub – das bekam JFK noch hin, aber die andere als es nur um Regen ging, war ihm zu fad!

Bei JFK wurde deutlich:

Nicht „putting on brakes“ ist wichtig (- frei nach Pelham), sondern ab Adoleszenz: „getting started“ (nicht anfangen können, was man tun soll/muss...)

JFK hatte Morbus Addison – Insuffizienz der Nebennierenrinde – verminderte Produktion der Mineral- und Glukokortikoide, Androgene) ⇒ müde, Muskelkrämpfe als Folge der Störung des Mineral-Wasser- und Säure-Basen-Haushalts ⇒ bis hin zu Schmerzen/Kollaps. (- Er bekam an und zu Amphetamin gespritzt, als er im Weißen Haus war.)

## Vigilanz

Instabile Regulation der “inneren Wachheit”: ein typischer pathogenetischer Faktor bei ADHS und Manie:

ULRICH HEGERL, LEIPZIG UND M. ROMANOS, WÜRZBURG, WAREN CHAIRS:

Eine stabile “arousal”-Regulation fand schon Eysenck wichtig!

Über das noradrenerge Neurotransmittersystem bei ADHS berichtete T. Vanicek aus Österreich.

Die Dysregulation des cingulo-fronto-parietalen „Circuits“ wird unter anderem auch von Noradrenalin „moduliert“.

Arbeitsgedächtnis, Planungsfähigkeit, Vigilanz und Antwortverzögerung seien primär (???) beeinflusst durch Noradrenalin (*Vigilanz ja!*). (*Wahrscheinlich meinte Vanicek, dass das Nervensystem zuerst „in Betrieb“ genommen werden muss.*)

Mit Positronen-Emissions-Tomographie (PET) wollte man das Problem mit dem NA bildgebend beforschen – der spezifische Marker blieb jedoch an der Schädeldecke „hängen“ –

*Sorry, sowas darf man dann nicht auf dem Kongress zeigen! Allerdings habe man auch bei ADHS in Vivo mit diesem Marker keine subkortikalen Anhäufungen von Noradrenalintransportern gefunden – mit der Annahme, dass die dann auf höherer kortikaler Ebene zu finden seien?!?!*

## Vigilanzregulation bei Erwachsenen mit ADHS

M. STRAUß, LEPIZIG

Die funktionelle Regulation der Vigilanz oder “inneren Wachheit” ist essentiell notwendig für die Interaktion mit dem Umfeld, beschreibbar als einzigartiges, situationsabhängiges Merkmal.

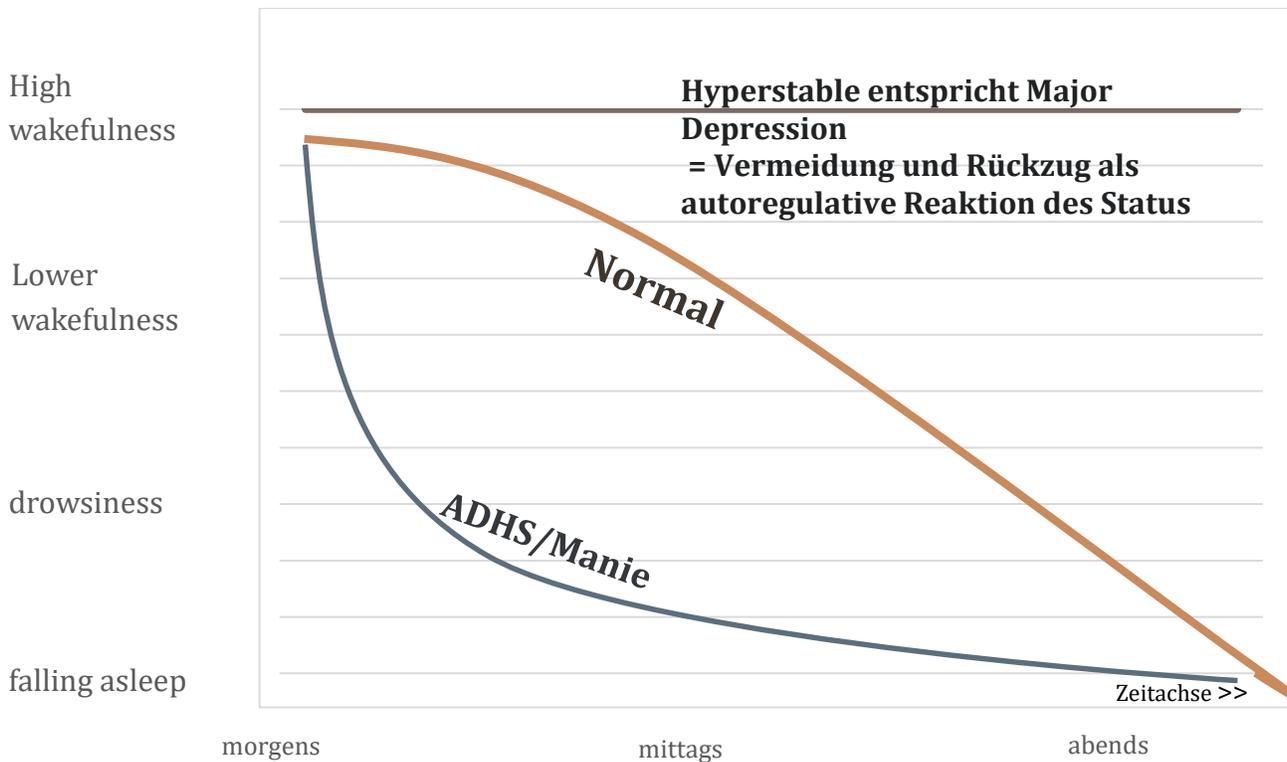
Störungen der Vigilanz zeigen sich als langsam einschleichende oder rasch abfallend in ruhigen Situationen.

Das Vigilanz-Modell affektiver Störungen und ADHS beschreibt eine instabile Vigilanzregulation wie bei gesunden übermüdeten Kindern (die entsprechend motorisch unruhig werden).

### **Hyperaktivität und „sensation-seeking“ als autoregulatorischer Versuch?**

Der EEG basierte Algorithmus VIGALL (Vigilance Algorithm Leipzig) zeigt die instabile Vigilanzregulation bei ADHS- und Manie-Patienten.

Entsprechend wurden jetzt Erwachsene mit ADHS getestet.



Unstable Vigilance Regulation  $\Rightarrow$  „Default-Mode-Network-Interference hypothesis of ADHD“

Manische Patienten „überspringen“ Schlafbedürfnis bis hin zu Insomnie  $\Rightarrow$  Schlafdefizit destabilisiert Vigilanzregulation weiterhin  $\Rightarrow$  manische Episode

Patienten mit sehr instabiler Vigilanz profitierten weniger von Stimulantien als Patienten mit relativ stabiler Vigilanz?

*Das müsste man mal richtig konsequent und umfangreich testen!*

Es wird aktuell empfohlen, manische Patienten mit Stimulantien zu behandeln.  
– da werden manche Leute heftigst protestieren!

## Ergebnisse der internationalen multicenter iSPOT-A Studie bei ADHS. EEG-Voraussagen der Behandlungsergebnisse mit MPH.

MARTIJN ARNS – UTRECHT/NIJMEGEN

iSPOT: International Study to Predict Optimized Treatment

336 Kinder/Jugendliche /158 Controls

Behandlungsreaktion wurde 6 Wochen nach Erstverschreibung mit ADHD-RS-IV geratet, und „Responders“ definiert, die eine Verbesserung von 25% haben sollten.

Ergebnis:

- Von den ADHS Kids konnten 62% als „Responder“ definiert werden. Zwischen Responders und Non-Responders gab es keine Unterschiede bzgl. Alter/Ausprägungsgrad der Störung.
- Bei R's signifikant mehr männliche (63%) NR's (51%) Betroffene
- Kein Unterschied Theta/Beta zwischen R's und NR's
- Männliche NR's als Jugendliche hatten eine signifikant langsamere „alpha-spike-Frequenz“ – und das extrem!
- Bei den männlichen NR's beobachtete man eine Reifungsstagnation (?), die mit der Pubertät beginnend dazu führe, dass dann Stimulantien nicht mehr wirkten(?)
- Unterschied männlich/weiblich!!
- R's zeigen die typischen Reifungsveränderungen im EEG.

Theta/Beta-Ratio: nicht mehr relevant als Diagnosekriterium

Kinder haben heute eine höhere TBR! (Sie schlafen weniger)

➔ Man muss wohl neue Biomarker suchen

JULIA GEISLER/WÜRZBURG

## **Effekt von Stimulantien auf die Vigilanzregulation von Kindern mit ADHS**

N=20 (!), die Studie benutzt VIGALL, gehe noch weiter...

Die behauptet nun wieder, gerade vigilanz-instabile Kinder reagierten gut auf Stimulantien

*Hier wird das EEG in Ruhe in einen abgedunkelten, schallisolierten Raum durchgeführt!*

## Fortschritte bezüglich der Behandlung von ADHS:

Jenseits der Stimulantienbehandlung und der Verhaltenstherapie: Neue Ausrichtung der Behandlungsentwicklung der ADHS: die nächsten 20 Jahre

J. HALPERIN, ÄLTERER PSYCHOLOGE AUS NEW YORK

Zwar helfen Medies und VT, wurden aber in einer Zeit entwickelt, als man nicht sehr viel über die Ätiologie von ADHS wusste.

Da man bei der Behandlung v.a. auf die zu beobachtenden Symptome aus war, waren entsprechend die Behandlungsergebnisse nur kurzlebig. Effekte hielten/halten kaum länger, als tatsächlich behandelt wird.

Die Fortschritte unseres Verständnisses dessen, der der ADHS zugrundeliegenden Mechanismen – lebenslang – eröffnen eine Vielzahl an neuen Ausrichtungen von Behandlungsmöglichkeiten.

Ergebnisse der Erforschung der Genetik, Neurobiologie, Neuropsychologie, Entwicklungspsychologie und der Umgebungsvariablen (u.a. der Familie) ermöglichen profunde Erkenntnisse bezüglich Risiko- und Protektorfaktoren, die zum Auftreten und Anhalten der Symptomatik von ADHS führen.

Ein wichtiger Aspekt ist dabei die Heterogenität der ADHS mit der Wahrscheinlichkeit, dass die Behandlungsansätze ein dimensionales Konzept der ADHS erfordern. Es wird empfohlen „personalisiert“ (wie das nette Wort heute halt so heißt) – d.h. individuell an spezifisch Schwierigkeiten heranzugehen (dabei v.a. die hintergründigen Mechanismen zu beachten und miteinzubeziehen!), um damit drastisch die Behandlungsqualität und den überdauernden Effekt zu verbessern.

→ *Und genau das passiert seit 6 Jahren im Kolleg-Dat in Münsingen*

*Wie immer bei den Weltkongressen: eine „Hot-Topic-Session“ zu den „Kontroversen bei ADHS“*

## Gehen wir einer weltweiten ADHS-Epidemie entgegen?

ERIC TAYLOR, UK

Es wird überall etwas mehr ADHS diagnostiziert und es werden auch mehr Medikamente verschrieben – aber eher moderat, jedoch exorbitant oft allerdings in North Carolina!

Wird ADHS zu einer „Epidemie“?

### Analyse einer Epidemie:

Ursprung/Quelle:	Lehre/Universität/Klinik
Mittel:	Stimulantien
Vektor:	Ärzte
Wirt:	Kind/Jugendlicher/Erwachsener
„Environment“:	Schule, etc.

Voraussetzungen für guten Erfolg bei ADHS

- Gute „Erreichbarkeit“ einer Person
- Ausprägungsgrad (eher niedrig)
- Männlich, hohes Bildungsniveau der Eltern
- „Non-Immigrant“

Leider sorgen die

- Ausweitung der Fürsorge für Kinder
- Reduktion der gut ausgebildeten Psychotherapeuten bzgl. Makro-/Funktions-/Mikroanalysen
- Pharmawerbung
- Verändertes Bildungssystem

zur Tendenz eben mehr Medikation zu brauchen (cognitive enhancement ist das allerdings nicht!)

Taylor betont als einziger (!), dass es natürlich auch durch den zunehmenden Druck in der Leistungsgesellschaft in immer heftigeren Wettbewerb zu mehr Diagnosen kommt.

Seine klare Aussage: Es gibt nicht „mehr“ ADHS, aber immer mehr Betroffene werden, in für sie immer schwierigeren Umfeldbedingungen, diagnostiziert.

In Zukunft wird es mehr Diagnosestellungen bei Erwachsenen geben (müssen).

## Relevanz der “vorgeburtlichen Umgebung” und dem damit verbundenem Risiko ADHS zu entwickeln

COGHILL, SCHOTTLAND

Was hatte denn bisher vorgeburtlich Einfluss, krank oder behindert zur Welt zu kommen?

- Masern
- Thalidomid (Contergan)
- Alkoholkonsum der Mutter
- Mütterlicher Stress
- Künstliche Befruchtung

Coghill, Faraone, Nigg, Rohde, Sonuga-Barke führten eine systematische Literaturrecherche der Ursachen von ADHS durch (methodologisch) – in allen Altersgruppen, ethnischen Entitäten, welcher Umgebungsbedingungen auch immer (nicht nur englischsprachige Literatur).

Anhand der Kriterien DSM III, unter Verwendung der „Bradford-Hill Criteria for assessing Causality“

- Bezüglich des Ausprägungsgrads (strenght of association)
- Bezüglich der Beständigkeit (consistency of association)
- Bezüglich der Spezifität der Symptome (specifity of association)
- Dem Zeitpunkt des Auftretens (Temporality)
- Der biologischen Plausibilität/dem biologischen Gradienten
- Der Übereinstimmung zwischen Epidemiologie und den Laborstudien
- Der „experimental evidence“ (dem Nachweis durch Untersuchungen)

mit Bestimmung eines ursächlichen Zusammenhangs.

*Es war wohl nicht so ganz einfach –*

***Klaro: Untersuchungen gingen ins Jahr 1988 zurück!***

Risikofaktoren waren unter anderem „small for date baby“ gewesen zu sein, mit eben niedrigem Geburtsgewicht. (In der Neonatologie wird gerade an den Subplattenneuronen gerätselt, die unter der Hirnrinde liegen, wichtig für die funktionelle Reifung und „korrekte Verkabelung“ sind und eine große Rolle zwischen dem 9. Bis 18. Lebensmonate spielen, der Übergangsphase „mit geringer Aufmerksamkeit, bei hoher Vulnerabilität.)

- Es gibt schon immer eine Neigung zur Frühgeburtlichkeit bei ADHS (*die Gebärmutter ist bisschen hyperaktiv...*) – oder ist der Grund „mütterlicher Stress“ – wenn man schon so ein Kind hat, oder sich zu viel Sorgen macht?!
- Bzgl. Alkoholkonsum und Rauchen waren die Daten ebenso konfus wie bzgl. Substanzmißbrauch.

*Klaro: auch auf diesem Kongress 2015 blieb oft völlig unklar, wie anamnestisch nach was gefragt wurde (Thomas Brown: „I need questionnaires – but i do need stories!“)*

Anhand der Untersuchungen von Desiree Silva et al. in Westaustralien 2014

Anhand von 12 991 Fällen mit 30 071 Controls (!)

konnte als „Verursachung“ der ADHS sicher ausgeschlossen werden:

- Position in der Geschwisterreihe
- Geburtsgewicht (Frühgeburt etc.)

Es blieben über:

- Status der Mutter (Single!) - durchaus mit der Selbstmedikation Rauchen!

Thapar & Rutter 2009

**Es geht vor allem um Risikofaktoren nach der Geburt!**

Obel et al. 2011 (Finnland)

**„Genetically sensitive assessment of tense impact of smoking during pregnancy of hyperkinetic disorder syndrome“**

Alles spricht nun mal für Erblichkeit der ADHS!

**Eine nicht-genetisch bedingte Ursache für ADHS gibt es**

**evident**

**nicht.**

Die Umgebungsvariablen können verbessern oder verschlechtern, was das impairment (die Beeinträchtigung) angeht!

Frage: Kann man während der Schwangerschaft MPH nehmen?

Coghill: **Es geht um das Abwägen des individuellen Risikos der Mutter, was passiert, wenn sie kein Medi nimmt!**

**Das ist eine klare Ansage!**

Mark Bellgrove von der Monash Universität Australien (School of Psychological Science)

Fragte im Vortrag, inwieweit (bereits vorhandene) pharmakogenetische Tests angewendet werden sollten, um über entsprechende Behandlung zu entscheiden.

Es gibt eben eine heftige Heterogenität in der Reaktion auf Medikation (70% profitieren von MPH - Verschreibung erfolgt aktuell überall auf der Welt nach Versuch und Irrtum)

Man versuchte bisher (seit den 1970ern) - in der Literatur nachzulesen - sich

- ⇒ an der Messung der Aufmerksamkeitsspanne zu orientieren
- ⇒ an der Theta/Beta-Aktivität in EEG zu orientieren
- ⇒ an der P300 N2 (ERPs) zu orientieren

Pharmakogenetisch

- ⇒ am Dopamintransporter-Gen (u.a. Krause und Krause!)
- ⇒ an den Enzymen

Cytochrom P 450 2D6 (Cyp 2D6)

Carboxyesterase 1A1 (CES 1A1)

- ⇒ an DNA-Varianten (v. a. SNPs)
- ⇒ an Kandidaten-Genen aus GWAS

Gen ⇒ Medi ⇒ Response Therapeutic Effect/Side-Effect

Bezüglich der "Verbesserung" der Symptomatik, v.a. aber

- bezüglich der Reduktion der spezifischen Beeinträchtigung

- bezüglich der Variabilität der neuropsychologischen Funktionen
- bezüglich physiologischer Datenveränderungen im EEG, PET (Positronen Emission Tomografie), SPECT (Single photone emission tomography)
- bezüglich chemisch messbarer Enzyme wie Cytochrome P 450 2D2

## **CAVE auch: Nebenwirkungsvariabilität!**

- Veränderungen z.B. bzgl.
  - Blutdruck
  - Herzrate

## **Aktuell werden auch Noradrenalinwiederaufnahmehemmer diskutiert (Ja, kennen wir: Strattera)**

Stein et al. 2014

Wirkung der Langzeitpräparate und deren Bedeutung.

Bei einem "CCgenotyp" wirkt OROS nicht

Zukunftsmusik:

Modelle von ADHS auf zellulärer Ebene:

Sehr teuer! "Inducible pluripotent stem cells"

(aus dem Blut gewonnene Stammzellen!)

d.h. man braucht ein brauchbares Krankheitsmodell...

## Fortschritte in der Entwicklung von Behandlungsansätzen – „Wohin soll die Reise gehen?“

JEFFREY HALPERIN, NEW YORK

meint, dass es in New York wenig (viel zu wenig) “skilled clinicians” gibt, die zielführende Verhaltenstherapie mit Leuten mit ADHS machen (können).

*Interessant – also nicht nur in Good Old Germany?*

Welche Effekte (v.a. überdauernde) hat die nicht-medikamentösen Therapie?

- ➔ Die Verhaltenstherapie war bisher angelegt auf beobachtbare Symptome, nicht ausgerichtet auf die diesen zugrundeliegenden Dysregulationen und der „anderen“ Funktionssteuerung bei ADHS!

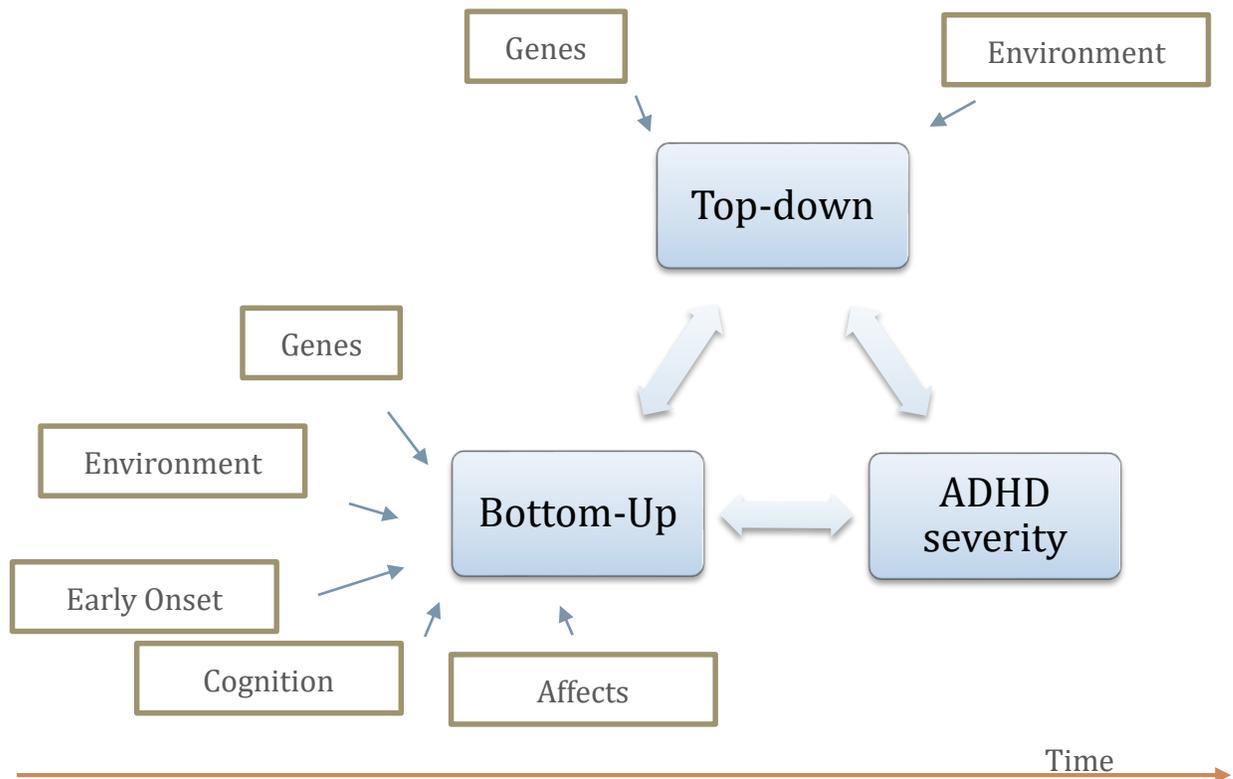


In den 60ern wurden die Kathecholamine (Dopamin/Noradrenalin) entdeckt, “mit Methylphenidateinsatz zur Behandlung des Stirnhirns” – soweit dies eben geht...

Ihm ist wichtig, dass man ADHS möglichst früh erkennt und behandelt!

Und: er benennt die „bottom-up-regulation“ durch die Affektlabilität und ungebremste Emotion - was die Entwicklung der Executive Functions zu hemmen scheint!

## TARGETS FOR TREATMENT



Er empfiehlt große Sorgfalt anzuwenden bei der Diagnosestellung:

- ⇒ Gute Familienanamnesen (d.h. umfassend auch z.B. nach Schwierigkeiten der Eltern/Großeltern fragen)
- ⇒ Auf epigenetische Einflüsse achten
- ⇒ Gut anwenden, was wir aus Gen x Umfeld – Interaktionen wissen (ohne vorschnelles „Interpretieren“, weshalb da ja nur die Mutter „schuld“ sein kann.)

d.h. sorgfältigst im Umfeld schauen (bei “bottom-up” Problemen), also auch Personenkonstellation im Kindergarten, der Schule

## Prävention

- Evtl. Lebensmittelunverträglichkeiten abzuklären
- Nahrungsergänzungsmittel (Omega III)
- Hören und Sehen gut abklären!!
- Frühe Intervention bei basalen Kognitionsschwierigkeiten, Sprachfähigkeiten
- Sensomotorische Übungsbehandlungen
- Basale Aufmerksamkeitsübungen
- Verarbeitungsgeschwindigkeit und Umsetzungsgeschwindigkeit beobachten
- Frühe Hilfe bei Affektlabilität (mit Stressreduktion!)

## Bei den „leichteren“ Verläufen von ADHS:

- EF-Training – *Viele Kollegen belegten, dass das nichts bringt!*
- Psychotherapie – *Im Vorschulalter eher sinnvoll: die Heilpädagogik!*
- Kognitive Verhaltenstherapie bei Jugendlichen/Erwachsenen
- DBT (Dialektisch-Behaviorale Therapie) mit dem Ziel der „emotionalen Regulation“ (???)

Die Medikamente werden wir weiterhin brauchen.

Aber er empfiehlt „cognitive stimulation“?? (dabei meint er tatsächlich „Bildung“, Fort- und Weiterbildung!)

Besser wäre wohl:

Äthiologiegeleitete Behandlung, die auf Langzeitbehandlung angelegt ist!.

**Tja:Frau Philipsen hat bei 443 Leuten in ihrer Studie bemerkt, dass DBT nur „half“, wenn die Patienten Medis hatten!!!**

M. Solanto, New York

## Verhaltenstherapie bei Erwachsenen mit ADHS

Sie referierte über wissenschaftliche klinische Arbeiten bezüglich der verhaltenstherapeutischen Interventionen unter besonderer Berücksichtigung der Kategorisierung der Ergebnisse in Anlehnung an den methodischen "Leitfaden" - in Ergänzung durch Korrespondenz mit den jeweiligen Studienleitern.

### WAS KAM RAUS?

1. Kognitive VT wurde angewendet im Kontext Exekutive Functions
2. Adaptierte dialektisch-behaviorale Therapie und Achtsamkeitsübungen

Sowohl einzeln als auch in Gruppen seien effektiv.

# ? aha

Frau Solanto arbeitet mit Mantras bzgl.:

- Time-awareness
- Kontingente Selbstverstärkung
- Visualisierung von Belohnungen, die erst in der Zukunft zu erreichen sind

Nun, sie wird recht klar: Soziales Kompetenztraining geht wohl besser in Gruppen...

Neurofeedback – NF ist eine Behandlungsform, die an der Verursachung von ADHS ansetzt?

JAN BUITELAAR, DONDERS INSTITUTE NIJMEGEN, REDBOND UNI NIJMEGEN

Mehr Theta / weniger Beta-Wellen

**Auffälligkeiten im EEG sind nicht „gleichzusetzen“ mit der Symptomatik**

**Das EEG zeigt Vigilanzzustände, zeigt eher auf, ob jemand gerade denkt!**

NF zielt ab auf Regulation der Theta/Beta-Ratio,

belohnt das Kind „in eine gewisse Richtung“

Die Erwartung war/ist „normalizing“ – um keine Medis zu brauchen!

In einer großen Studie wussten alle Rater nicht, ob reales NF oder Placebo-NF durchgeführt wurde

**→ Kein spektakuläres Ergebnis!**

Therapie-Effekte des NF auf neurokognitive Funktionen waren noch nicht mal individuell zu erkennen!!

Es wurden nur die Eltern befragt, also eigentlich die Erwartung der Eltern gemessen!

**Sonuga-Barke replizierte das!!**

**Buitelaar ist sehr klar: Erkenntnisse aus der Lerntherapie sind:**

Zu oft belohnen bringt nichts!

Auch nicht zu große Belohnungen!

Wenn wir für eine Anstrengung ins Disneyworld dürfen, fliegen wir nächste Woche zum Mond?

## Transfer? - Was will ich wie trainieren?

→ Tomographisches NF?

(Multichannel scalp EEG)

SCP

SMR NF

Connectivity-based-feedback

Alpha-oscillation-based-feedback

NIRS

Real-Time fMRI



Wirken stärker, u.a. auf die Durchblutung d.h., die Kinder merken schneller ob sie auf „den Punkt kommen“.

**Aber: Wenn überhaupt EEG NF angewendet werden soll, dann an konkreten Aufgabenstellungen!**

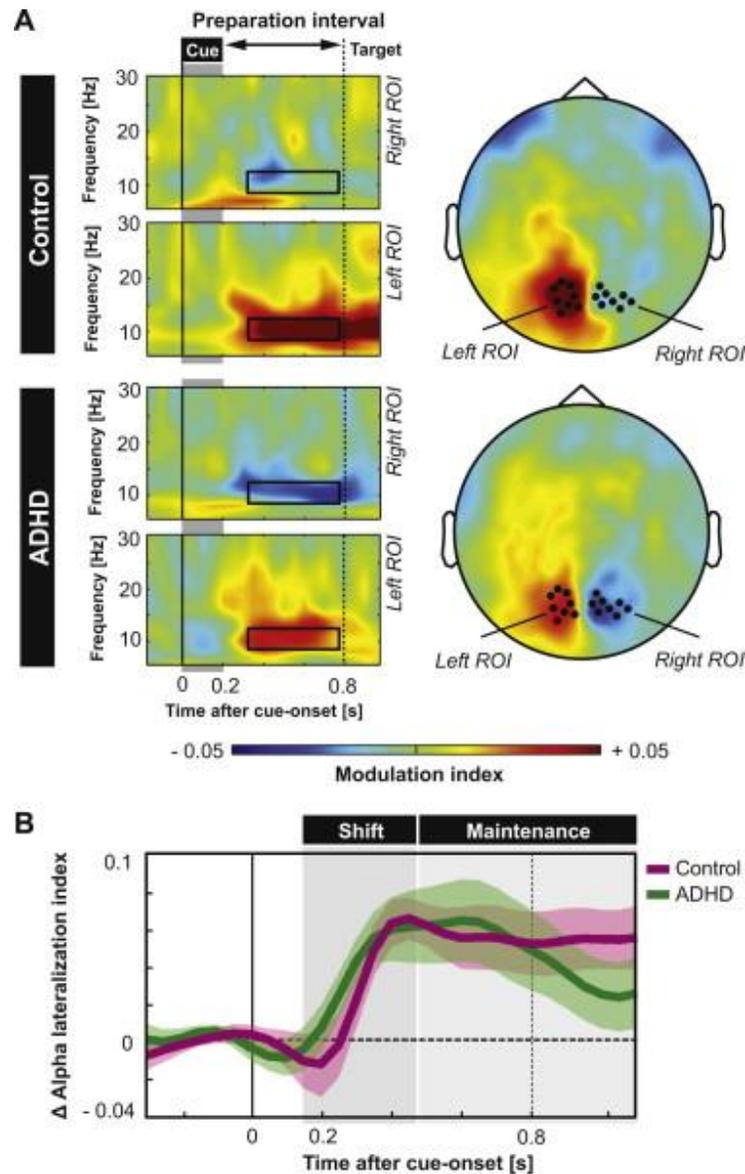
**Und zuvor: Subtyp identifizieren!!**

## Alpha-Oscillation-Based feedback:

Niels ter Huurne et al. 2013

Bio. Psychiatrie

### Alpha-Lateralisation and ADHD (Mit Magnetresonanzenzephalografie)



Real-time Magnetencephalographie-neurofeedback der posterioren Alphaaktivität moduliert die basale Effizienz der visuellen Wahrnehmung (subsequent visual detection performance)

Real-time Neurofeedback

fMRI des anterioren Cingulatum bei ADHS im Erwachsenenalter (4x wöchentlich 90min)

bei „multisource interference tasks with mental calculation“

beide Gruppen (6/7) wurden „aktiver“

further work desired....

Neurofeedback wie's zur Zeit gemacht wird, ist Hokuspokus

Ob Meditation oder

Mindfulness was verändert?

**Eher nicht**

## **Praxis Neuhaus**

**Dipl. Psych, Dipl. Heilpäd. Cordula Neuhaus**

Alleenstraße 29

73730 Esslingen - Zell

Tel. 0711/367014

Fax 0711/367873

E-mail: [praxis.neuhaus@gmx.de](mailto:praxis.neuhaus@gmx.de)

Web: [www.menschen-mit-adhs.de](http://www.menschen-mit-adhs.de) / [www.cordula-neuhaus.de](http://www.cordula-neuhaus.de)

## **Seminarzentrum:**

**Kolleg zur Fort und Weiterbildung in Diagnostik und alltagswirksamer Therapie bei ADHS und Komorbiditäten**

### **Kolleg-DAT e.V.**

Unter der Bleiche 18a

72525 Münsingen

Telefon 07381 / 939909

Telefax 07381 / 939919

E-mail: [info@Kolleg-DAT.de](mailto:info@Kolleg-DAT.de)

Web: [www.Kolleg-DAT.de](http://www.Kolleg-DAT.de)