

PD Dr. med. Wilfried Bieger
Privat-Praxis für Stress-Medizin - München
Mehr Info: www.Dr-Bieger.de
Kontakt: wilfried.bieger@t-online.de – 089 -5432 170

PD Dr. med. Wilfried Bieger

Privat-Praxis für Stress-Medizin
München

Veränderte Neurotransmitterchemie bei ADHS: Diagnostik und Therapie

Juni 2020

Inhalt	
Einleitung	3
Neurobiologie	4
Genetik	5
<i>DAT1</i>	5
<i>DRD4</i>	6
<i>COMT</i>	6
<i>TH</i>	6
<i>NET1</i>	6
<i>SERT</i>	7
<i>TPH</i>	7
<i>MAO</i>	7
<i>SNAP25</i>	8
<i>GRM</i>	8
Umweltfaktoren	10
Behandlung	11
Natürliche Behandlungen	13
Therapie mit Aminosäure-Vorstufe	16
Labordiagnostik	17
Fall 1	19
Fall 2	20
Literatur	21

Veränderte Neurotransmitterchemie bei ADHS Diagnostik und Therapie

Einleitung

Mangel an Aufmerksamkeit wurde erstmals schon 1775 von M.A. Weikard als medizinisches Problem beschrieben. Der Frankfurter Arzt Heinrich Hoffmann beschrieb dann im Struwwelpeter typisches Verhalten mit Hyperaktivität und Unaufmerksamkeit als Erziehungsproblem. Seit 1978 wurde ADHS dann im ICD-Verzeichnis (ICD-9) als hyperkinetische Störung klassifiziert. Seit 2018 wird ADHS im neuen ICD-11 unter 6A05 als „*Attention deficit hyperactivity disorder*“ geführt.

Das Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) wird auch heute noch oft als erworbene Verhaltensauffälligkeit gesehen, verursacht durch Erziehungsfehler, Familienprobleme, frühkindliche Traumata, Vernachlässigung. Heute wird es jedoch als komplexe Entwicklungsstörung angesehen, bei der einer Reihe typischer Auffälligkeiten der Neurochemie und der Neurogenetik vorhanden sind. Die Verhaltensauffälligkeiten von ADHS-Betroffenen können vom Extrem bis zur Normalität reichen. Die Diagnose ADHS ist erst gerechtfertigt, wenn mehrere Lebensbereiche beeinträchtigt sind oder erkennbarer Leidensdruck besteht (Biederman, 2005; Faraone, 2015).

Es bleibt höchst strittig, ob ADHS als Krankheit oder als genetische Normvariante anzusehen ist. Die Häufigkeit der Diagnosestellung unterliegt auch starken kulturellen Einflüssen und variiert von Land zu Land. Für die Krankheitshypothese spricht allerdings das gehäufte Auftreten anderer Erkrankungen bei ADHS.

ADHS Betroffene müssen mindestens eins von zwei Core-Symptomen aufweisen:

- Unaufmerksamkeit
- Hyperaktivität, Impulsivität.

Neuropsychologische Merkmale des ADHS, die teilweise auch in geeigneten Testverfahren quantifiziert werden können, sind:

- Einschränkung des Arbeitsgedächtnisses;
- Mangelnde Hemmungskontrolle;
- Abneigung gegen Aufschub von Belohnungen;
- Störungen der Zeitverarbeitung;
- Schwankungen der Reaktionszeit;
- Dysfunktionale Regulierung der Anstrengungsbereitschaft.

Die weltweite Häufigkeit von ADHS wird auf 5,3 % bei Kindern und 2,5 % bei Erwachsenen geschätzt, es gilt heute als die häufigste psychiatrische Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen. Jungen sind etwa 4-mal häufiger betroffen als Mädchen. Die Störung muss seit der Kindheit vorhanden sein, sie kann bei der Mehrheit der Kinder bis

zum Heranwachsen fortbestehen. Im Erwachsenenalter besteht bei mindestens einem Drittel der Fälle ein Erwachsenen-ADHS fort.

Die Ursachen von ADHS sind weitgehend genetisch bedingt. Allerdings werden auch Umweltfaktoren für den Verlauf und Schweregrad von ADHS mitverantwortlich gemacht. ADHS muss von anderen psychischen Krankheiten wie Dysthymie, bipolarer Depression, Borderline Persönlichkeitsstörungen, Autismus, Asperger Syndrom abgegrenzt werden. Auch einige organische Störungen, die ADHS-ähnliche Symptome verursachen können, müssen ausgeschlossen werden, wie Hyperthyreose, Epilepsie, Bleivergiftung, Leberkrankheiten, Arzneimittelwirkungen, Schlafapnoe.

Das Risiko weitere psychischer Komplikationen ist bei ADHS stark erhöht. Bei ca. 75 % der Betroffenen liegt eine weitere psychische Störung vor, bei 60 % sogar mehrere Störungen. Besonders häufig sind (Demontis, 2019):

- Depressionen (5 x häufiger bei ADHS-Betroffenen);
- Angststörungen (bis zu 4x häufiger);
- Zwangsstörungen (3x häufiger);
- Suchterkrankungen; vor allem Rauchen; dadurch auch gehäuft Lungen-CA;
- Schlafstörungen (vor allem verzögertes Schlafphasen-Syndrom);
- Störungen des Sozialverhaltens: Arbeitslosigkeit, Suizidalität, Scheidungen, Kriminalität;
- Lese-Rechtschreibstörung; und ev. andere Leistungsstörungen;
- Verletzungen, Unfälle;
- Arbeitslosigkeit;
- Metabolische Störungen wie Adipositas, Diabetes II, Hyperlipidämie, etc.

Neurobiologie

Das Gehirn von ADHS-Betroffenen weist signifikante Besonderheiten auf, das Gehirnvolumen ist kleiner, neuronale Netzwerke sind verändert (Faraone, 1998). Auch die Signalübertragung ist bei ADHS beeinträchtigt, was vor allem für Dopamin in den Zentren für Motivation und Belohnung gilt (Nucleus accumbens, N. caudatus, Mittelhirn).

Auch die Signalübermittlung durch Noradrenalin scheint betroffen, mehr noch allerdings das Serotoninsystem und die Signalübertragung durch Glutamat (Elia, 2012). Glutamat wird bei ADHS in erhöhter Konzentration gefunden. Glutamat-Signale im Striatum, das zentrale Bedeutung für Emotion, Kognition und Motorik hat, werden dagegen bei ADHS verzögert übermittelt. Wegen seiner engen Kopplung mit dem Dopaminsystem wird Glutamat oft sogar als möglicher Schlüssel für das Verständnis von ADHS angesehen.

Genetik

Die wichtigsten Erkenntnisse zur Genetik von ADHS wurden in Familien- und in Zwillingsstudien gewonnen. Sie legen den Schluss nahe, dass erbliche Faktoren tatsächlich etwa 75 - 90 % des Erkrankungsrisikos für ADHS ausmachen (Woods, 2008; Demontis, 2019). Mindestens 15 Gene scheinen für die Manifestation von ADHS von Bedeutung zu sein, kein einzelnes davon ist jedoch spezifisch für ADHS und keines allein kann ADHS auslösen. Die Vielfalt der genetischen Einflussfaktoren spiegelt sich in der Komplexität der Verhaltensauffälligkeiten des ADHS (Luo, 2019).

Die am intensivsten untersuchten Kandidaten-Gene finden sich in den Monoamin-Neurotransmitter-Systemen Dopamin, Serotonin und Noradrenalin, inzwischen erweitert durch Glutamat. Dopamin gilt als das wichtigste Neurotransmitter-System für das Verständnis des ADHS. Es ist daher nicht verwunderlich, dass die wichtigsten Kandidaten-Gene zum Dopamin-System gehören und mit der Dopaminsynthese (Tyrosinhydroxylase), den Dopaminrezeptoren DRD1-5, der Dopaminumwandlung zu Noradrenalin (Dopamin- β -Hydroxylase), der Dopamin-Wiederaufnahme in die Synapsen (DAT1) und dem Dopaminmetabolismus über MAO (Monoaminoxidase) bzw. der Methylierung durch die Catecholamin-O-Methyltransferase (COMT) zu tun haben.

DAT1

Hauptkandidat im Dopamin-System ist der Dopamintransporter DAT1 mit Hauptlokalisation in den Gehirnregionen Striatum und N. accumbens. DAT1 ist unter allen beteiligten Genen das wichtigste für die Regulation der Dopaminaktivität im ZNS. Die Stimulantien vom Typ Methylphenidat (Ritalin), die zu den effektivsten Behandlungen bei ADHS zählen, setzen hier an, indem sie die Dopaminwirkung durch Hemmung der DAT1-Aktivität (Verminderung der Rücktransport-Rate) erhöhen. SPECT-Untersuchungen haben gezeigt, dass die DAT1-Dichte in den betreffenden Dopamin-aktiven Hirnzentren nach Ritalin-Therapie abnimmt.

Das DAT1-Gen weist in der sog. 3'-UTR-Region eine variable Zahl von „Tandem-Repeats“ (VNTR) auf, die für die Aktivität des Transporters bestimmend sind. Mit der Zahl der Repeats nimmt die Transporter-Synthese zu und die Transportaktivität steigt an. Am häufigsten sind das 10-fach Allel (72%) und das 9er Allel (23,4 %). Bei ADHS ist das 10er Allel überproportional häufig vertreten. Je höher die Zahl der Repeats, desto ausgeprägter die ADHS Symptomatik.

DRD4

Ein weiterer Zusammenhang mit ADHS wurde für den Dopaminrezeptor DRD4 gefunden. Im DRD4-Gen liegt ebenfalls ein variabler Abschnitt (VTNR) in Exon 3 vor. Bei ADHS-Kindern findet sich die 7-Repeat Form signifikant häufiger als die allgemein verbreiteten 2- und 4-Varianten. Die Varianten des DRD4-Gens sind vor allem mit Unterschieden in der Aufmerksamkeit assoziiert. Je höher die Repeat-Zahl desto geringer die Konzentrations- und Merkfähigkeiten der Betroffenen, was auch in der allgemeinen Bevölkerung bestätigt werden konnte.

Die Assoziation zwischen dem DRD4-Genotyp und ADHS wird deutlicher, wenn zusätzlich zum 7-Repeat in Exon 3 eine weitere Anomalie in Intron 1 (140 bp Allel) vorliegt. In der Summe weisen die verfügbaren Studien allerdings darauf hin, dass die VNTR 7-Variante im Exon 3 des Dopaminrezeptors 4 generell mit Aufmerksamkeits- und Aktivitätsauffälligkeiten assoziiert sind und nicht spezifisch für ADHS sind.

COMT

Die Catecholamin-O-Methyltransferase kommt vor allem im Frontalhirn vor. Wegen der in dieser Region geringen DRD4-Dichte ist die COMT hier vorrangig für die Regulation der synaptischen Dopaminkonzentration. Bei der COMT ist eine hochrelevante SNP-Variante bekannt, bei der in Exon 4 Methionin durch Valin ausgetauscht wird. Die homozygote Val:Val-Form ist 3-4-fach aktiver als die Meth:Meth-Form. Sie kommt signifikant häufiger bei ADHS vor, und zwar am meisten beim hyperaktiven Typ. Neue Studien haben zwar die COMT-ADHS-Assoziation bestätigt, allerdings nur bei Jungen, während der Zusammenhang bei Mädchen nicht signifikant zu sein scheint.

TH

Die Tyrosinhydroxylase (TH) katalysiert den ersten Schritt der Katecholaminsynthese, den Umbau von Tyrosin zu Dopa. Dieser Umbau ist der limitierende Schritt in der Dopaminsynthese, da die Aktivität der TH durch Dopamin und Noradrenalin in seiner Aktivität limitiert wird.

NET1

Der Noradrenalin-Transporter NET1, der für den synaptischen Reuptake sowohl von Noradrenalin als auch von Dopamin zuständig ist, hat offensichtlich größere Bedeutung für ADHS. Die in der Therapie eingesetzten Amphetamine greifen am NET1 an. Allerdings scheint kein sicherer Zusammenhang zwischen NET1-Polymorphismen und ADHS zu bestehen.

SERT

Nach Dopamin ist die Funktion des Serotonin-Systems für ADHS bedeutsam. Schon vor einigen Jahren zeigte sich, dass die Behandlung mit Antidepressiva vom SSRI-Typ (Selektive Serotonin-Reuptake Inhibitoren) auch bei ADHS therapeutisches Potential besitzt.

Funktionsstörungen des SERT (Serotonintransporter; 5HTT) sind mit Verhaltensanomalien der Betroffenen wie Steigerung der Impulsivität und Aggressivität verbunden. Eine Mutation in der Promotorregion des SERT-Gens geht mit der Insertion oder Deletion von 44 Basenpaaren einher. Die homozygote Langform (5HTTLR) hat wesentlich höhere Transporter-Kapazität als die SS-Form, sodass Serotonin schneller zurückgenommen wird und die Wirksamkeit reduziert wird. Bei ADHS kommt die 5HTTLR-Variante gehäuft vor.

TPH

Die zweitwichtigste Mutation im Serotonin-System betrifft die TPH (Tryptophanhydroxylase), die die Umwandlung von Tryptophan in die Serotonin-Vorstufe 5-Hydroxytryptophan (5HTP) katalysiert. Wie die Tyrosinhydroxylase für Dopamin ist die TPH das limitierende Enzym der Serotoninsynthese. Die TPH kommt in zwei Formen vor, der vorwiegend neuronalen TPH2 und der vorwiegend intestinal aktiven TPH1. Die klinisch auffälligste SNP betrifft den A218C Polymorphismus in Intron 7 des TPH2-Gens, der mit verminderter Serotoninsynthese einhergeht. Nach bisherigen Studien könnte der A218C Polymorphismus der TPH mit erhöhter Impulsivität assoziiert sein und scheint bei ADHS gehäuft vorzukommen.

MAO

Das mitochondriale Enzym MAO (Monoaminoxidase) kommt in zwei Formen vor. Während die MAO-A vor allem den Abbau-Metabolismus von Serotonin und Noradrenalin katalysiert, liegt der Schwerpunkt der MAO-B im Dopaminabbau zu DOPAC.

Unterschiedliche Länge der Tandem Repeats des MAOA-Gens (VTNR) können die Enzymaktivität bis zu 10 fach variieren.

Die MAO-Expression wird außerdem durch verschiedene Transkriptionsfaktoren und durch epigenetische Methylierung modifiziert. Die Methylierungsaktivität ist bei Frauen erheblich höher. Die MAOA-Aktivität ist besonders hoch bei 3,5 und 4 Repeats und reduziert die Serotoninaktivität. Niedrig aktive MAOA-Varianten (2R, 3R) haben starken Einfluss auf soziales Verhalten, Impulsivität und Aggressivität bei Männern (Fergusson, 2012).

SNAP25

SNAP25 (Synaptosom-assoziiertes Protein 25) wurde auf Grund von Genom-Linkage-Analysen in Betracht gezogen, die eine Assoziation zwischen dem kurzen Arm von Chromosom 6 und Legasthenie zeigten. Das SNAP25-Gen liegt auf diesem Arm.

Im Tiermodell wurde einen Zusammenhang zwischen Hyperaktivität und fehlendem SNAP25-Gen gefunden

Das SNAP 25 Protein ist in das axonale Nervenwachstum, die synaptische Plastizität und die Sekretion von Neurotransmittern nach Fusion von Neurotransmitter-Vesikeln mit der synaptischen Membran involviert.

GRM

Glutamatrezeptoren vom metabotropen Typ zeigten bei GWAS-Untersuchungen (Genome-wide Association Studies) von ADHS-Kindern gehäuft Gendelektionen (Elia, 2012). GRM1 und GRM5 haben Bedeutung für Verhaltensanomalien, Suchtstörungen und Ängste; GRM7 und 8 wirken gegenteilig, GRM7 wird ebenfalls mit Ängsten verbunden. Neben Alterationen der GRM-Familie wurden weitere Glutamat-relevante Genveränderungen beschrieben. In der Summe werden erhöhte Glutamat-Konzentrationen im Gehirn ADHS-Betroffener gefunden, die Glutamatwirkung ist jedoch verändert.

Tabelle 1: Zusammenfassung der wichtigsten Kandidatengene für ADHS (Stand Ende 2018)

Adaptiert aus „Genetik der ADHS“ in ADHSpedia, 19.1.2019

Kürzel	Symbol	Name	Anzahl SNP's	Anzahl Studien	davon signifikant	nicht signifikant	Funktionen
DAT1	SLC6A3	Dopamin-Transporter	80	70	43	26	Hohe DAT-Aktivität, verminderte DA-Wirkung;
DRD4		Dopamin-Rezeptor 4	8	67	49	18	Subsensitiver DA-Rezeptor, postsynaptischer Funktionsverlust
COMT		Catechol-O-Methyl-Transferase	34	29	7	22	Beeinträchtigung des Dopamin- und Noradrenalin-Abbaus
NET1	SLC6A2	Noradrenalin-Transporter	113	16	10	5	Relation zum hyperaktiv-impulsiven Typ
SNAP25		Synaptosomal-assoc. Protein	117	18	13	5	SNAP25 Mutationen erhöht ADHS-Risiko
SERT	SLC6A4	Serotonin-Transporter	28	26	13	13	Beschleunigter Rücktransport, Aktivitätsminderung
MAO-A		Monoamin-Oxidase A	55	20	13	7	Soziales Verhalten, Impulsivität, Aggressivität bei niedriger MAO-Aktivität (2, 3 VTNR Repeats)
MAO-B		Monoamin oxidase B	43	6	2	4	Hohe MAOB-Aktivität – schneller Dopaminabbau
TH		Tyrosin-Hydroxylase	6	7	2	5	Reduzierte Aktivität – verminderte Dopaminsynthese
aR2A		Adrenalin-Rezeptor a2	2	7	2	4	Zusammenhang G/G-Genotyp und Ritalin-Nonresponse

Umweltfaktoren

Das hohe Maß genetischer Disposition bei ADHS wird relativiert durch die Vielzahl der beteiligten Gene und vor allem durch die Bedeutung von Umweltfaktoren für die Ausprägung der Störung.

Für DAT1-Polymorphismen wurden Interaktionen mit pränatalem Alkohol- oder Tabakkonsum aufgezeigt; für DRD4 z.B. mangelnde mütterliche oder väterliche Zuwendung. Auch für mütterlichen Stress während der Schwangerschaft, niedriges Geburtsgewicht, Folat-Mangel in der Schwangerschaft wurde Einfluss auf das ADHS-Risiko festgestellt. Neben antenatalem Alkoholabusus und Rauchen wurde auch für Glucocorticoid-Therapie, PCPB's und Bleibelastung während der Schwangerschaft epigenetische Steigerung des ADHS-Risikos gefunden.

Umwelteinflüsse und genetische Faktoren wirken nicht unabhängig voneinander, sondern interaktiv. Epigenetische, durch Umwelteinflüsse hervorgerufene Veränderungen von ADHS-relevanten Genen, gelten als möglicherweise wesentlich für die komplexe Symptomatik von ADHS (Hamzas, 2019). Dafür sprechen u.a. Unterschiede in der Präsentation der ADHS-Symptomatik bei monozygoten Zwillingen. Speziell das DAT1-Gen scheint sensitiv für epigenetische DNA-Methylierung.

Behandlung (siehe AWMF-Leitlinie 2018)

Die ADHS-Therapie ist eine multimodale Behandlung: Sie beinhaltet neben der Pharmakotherapie auch Psycho-Eduktion (Patient, Eltern, Lehrer) psychologische Beratung, Psychotherapie, kognitive Therapien, Neurofeedback. Coaching, Selbstmanagement-Training und Lerntraining.

In der **Pharmakotherapie** werden am häufigsten Stimulantien eingesetzt, die die Wirkung von Dopamin und Noradrenalin im Gehirn verbessern. Dazu gehören Methylphenidat und Amphetamine. Die Medikamente wirken in ca. 70-80 % der Fälle, sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen. Sie verbessern die zentralen ADHS-Symptome wie Impulsivität, Hyperaktivität und Aufmerksamkeitsmangel.

Nach Absetzen oder bei zu kurz gewählter Wirkdauer kann es zu heftigen Rebound-Effekten kommen. Langdauernde Einnahme hat nachweislich keine nachteiligen Folgen. Sie führt nicht zu gesteigerter Suizidalität oder vermehrtem Suchtverhalten. Vielmehr wurde gezeigt, dass die strukturellen Auffälligkeiten des Gehirns und die White-Matter-Konnektivität verbessert werden (Schwaben, 2016). Nur bei hoher Überdosierung wurde Abhängigkeit beobachtet.

Seit Jahren werden Psychostimulantien außerdem zunehmend als Neuroenhancer zur kognitiven Leistungssteigerung verwendet, denn auch bei Gesunden wurde teils erhebliche Verbesserungen von Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Konzentration und Ausdauer beobachtet (Spencer, 2015). Diese Wirkungen werden auf indirekte Aktivierung des Dopaminrezeptors DRD1 und des α 2-Adrenorezeptors zurückgeführt.

- **Methylphenidat (MPH)** wurde bereits 1954 (Meier) als Psychostimulans identifiziert. Seit 1959 wird MPH bei ADHS eingesetzt (Ritalin[®], Medikinet[®], Concerta[®]). Es wirkt als selektiver Hemmstoff der Wiederaufnahme von Dopamin und Noradrenalin, wodurch die Neurotransmitter-Konzentration im synaptischen Spalt erhöht und die Signalübertragung verbessert wird (Kimko, 1999).

Die Dopaminwirkung ist ausgeprägter als der Noradrenalineffekt, dazu kommt ein schwacher Serotonineffekt durch Bindung an die Serotoninrezeptoren 5HT_{1A} und 5HT_{2B}.

Dosisabhängige Nebenwirkungen sind vielfältig: Nervosität, Ängste, Übelkeit, Inappetenz, Magenbeschwerden, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Tics, in schweren Fällen Herzrhythmusstörungen, Depressionen, Abhängigkeit, Aggravierung von Psychosen, Neu-Pychosen. Das Abhängigkeitspotential ist generell niedrig. Für Kinder unter sechs Jahren ist Methylphenidat (MPH) nicht zugelassen.

MPH wird sehr schnell metabolisiert, die Halbwertszeit liegt bei 2-3 Stunden. Die optimale Wirkdosis ist individuell unterschiedlich. Daher wird langsame Titration der Dosis bis zum individuellen Wirkoptimum vorgeschlagen. Außer bei ADHS

wird MPH auch off-label bei Narkolepsie eingesetzt, gelegentlich auch bei Depressionen, Tumorschmerzen, chronischem Fatigue-Syndrom.

- **Amphetamine** werden bei nicht ausreichendem Ansprechen auf Methylphenidat angewendet. Vor allem Amphetamine wie Dexamphetamin (Attentin®) oder Lisdexamphetamin (Elvanse®), die ähnlich sicher wie Methylphenidat sind (Sulzer, 2005), werden eingesetzt. Im Unterschied dazu wirken die Amphetamine nicht nur als Wiederaufnahmehemmer sondern verstärken zusätzlich die Ausschüttung der Neurotransmitter und hemmen den Abbau der Neurotransmitter durch Hemmung der MAO.
- Das seit 2015 zugelassene **Guanfacin (Intuniv®)** ist ein Medikament der zweiten Linie, das als α_2R -Agonist wirkt und vor allem im präfrontalen Cortexbereich wirkt.
- **Atomoxetin (Strattera®)** ist ein selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer. Sein Wirkeintritt kann sich über Wochen hinziehen, die Wirksamkeit ist geringer als bei Stimulantien oder Guanfacin.
- Bei Erwachsenen werden häufiger (< 20%) Kombinationstherapien eingesetzt. Am häufigsten kommen Stimulantien mit α_2R -Agonisten zum Einsatz.

Bei Begleiterkrankungen (Depressionen, Angststörungen) werden häufig zusätzlich Antidepressiva eingesetzt, z.B. SSRI, SNRI oder trizyklische Antidepressiva.

Natürliche Behandlungen

Diät

Die Ernährung von Kindern mit ADHS unterscheidet sich nicht signifikant von der gleichaltriger Nichtbetroffener. Zahlreiche Untersuchungen befassen sich mit dem Einfluss einzelner Ernährungsfaktoren auf Inzidenz und Verlauf von ADHS (Nigg, 2012). Schon in den 70er Jahren wurde von dem Allergologen Feinberg empfohlen, auf Nahrungsadditive wie Konservierungsstoffe, Farbstoffe und hochallergene Nahrungsbestandteile zu verzichten („Feingold Diät“; Feingold 1975).

Untersuchungen der letzten Jahre haben bestätigt, dass Nahrungsadditive hyperaktives Verhalten bei Kindern fördern. In Metaanalysen wurde gefunden, dass Eliminationsdiäten bei etwa 8 % der betroffenen Kinder zu Besserung der ADHS-Symptomatik führen. Noch mehr wird möglicherweise mit hypoallergenen, oligoantigenen Diäten erreicht, von denen in Studien bis zu 30 % der Kinder profitierten. Im Einzelfall muss allerdings der familiäre Aufwand derartiger Diäten gegen den Nutzen abgewogen werden.

Ein kürzlicher systematischer Review von 14 relevanten Metaanalysen bestätigte für die Elimination von Nahrungsadditiven, oligoantigene Diäten und Supplementierung mit Omega 3- PUFA signifikante Verbesserungen der ADHS-Symptomatik (Pelsser, 2017).

Wirksam scheint außerdem Gluten-arme oder –freie Diät. Dabei ist unklar, ob die Antigenelimination selbst oder sekundäre Veränderungen des Darm-Mikrobioms durch Gluten-Elimination verantwortlich sind.

Zucker scheint kurzfristig ohne Einfluss auf die ADHS-Symptomatik, auch wenn nach Verzehr von Zucker (Soft Drinks) bei Kindern häufig Hyperaktivität beobachtet wird. Langfristiger Verzehr gesteigerter Zuckermengen scheint dagegen Einfluss auf den Dopaminmetabolismus zu besitzen und ADHS zu begünstigen. Daher wird für Kinder in USA weniger als 10% Zuckeranteil bei der täglichen Kalorienaufnahme empfohlen.

Holländische Untersuchungen in Eindhoven haben Aufbaudiäten untersucht, um einzelne ADHS-relevante Nahrungsmittel zu identifizieren. Zu Beginn enthielt die Ernährung nur Reis, Gemüse und Fleisch. Nach Symptomrückgang wurden allmählich weitere Nahrungsmittel zugefügt, um die möglichen Auslöser von ADHS-Symptomen zu identifizieren. Mit diesen Untersuchungen wurden zwar keine Nahrungsmittel gefunden, die generell ADHS-Symptomatik induzieren oder verstärken. Im Einzelfall ist dieser Weg jedoch praktikabel, um schädliche Nahrungsbestandteile zu finden.

Omega 3-Fettsäuren

Bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS wurden signifikant geringere Blutspiegel von Omega-3 Fettsäuren gefunden. Mehrfach wurde ein zusätzlicher positiver Effekt durch die Einnahme von Omega-3-Fettsäuren bei ADHS gefunden (Bloch, 2014). Die Evidenz für die Omega-3- Supplementierung bei ADHS ist jedoch insgesamt sehr gering (Gillies, 2012).

Melatonin

hat sich als gut wirksam in der Behandlung von Schlaflosigkeit bei ADHS erwiesen. Seine Wirksamkeit gegenüber den Core Symptomen von ADHS ist allerdings minimal (Bloch, 2014).

Für zahlreiche weitere Nahrungsergänzungstoffe werden Wirkungen bei ADHS postuliert, die Wirksamkeit ist allerdings (noch) nicht erwiesen (Bloch, 2014).

- Weder L-Carnitin noch Acetyl-Carnitin, die wegen ihrer positiven Wirkung auf den zellulären Energiestoffwechsel diskutiert werden, haben bei ADHS positive Effekte gezeigt
- Eisen, u.a. Kofaktor der Tyrosinhydroxylase, hat in einigen Studien zu Besserung der ADHS-Symptomatik beigetragen. Eine kürzliche Metaanalyse hat außerdem signifikant niedrigere Ferritinwerte bei ADHS Betroffenen gezeigt.
- Zink wirkt als Kofaktor im Metabolismus von Neurotransmittern insbesondere auch von Dopamin, In mehreren Metaanalysen wurde eine Beziehung zwischen niedrigem Zink und ADHS Inzidenz gezeigt. Schwerer Zinkmangel kann neben retardiertem Wachstum und Immundefizienz zu neuropsychologischen Störungen führen. Mehrere kontrollierte Studien zur Zinksupplementierung bei ADHS haben allerdings kontroverse Ergebnisse gezeigt. Vieles spricht dafür, dass Zinksubstitution nur bei Zinkmangel wertvoll ist.
- Magnesiumsupplementierung hat in einigen Studien positive Ergebnisse bei ADHS gezeigt. Magnesium ist Kofaktor zahlreicher Enzyme und beeinflusst die Affinität von Neurotransmitter-Rezeptoren. Mehrfach wurde außerdem gezeigt, dass bei Kindern mit ADHS Magnesium im Blut reduziert ist. Auch wenn klare Evidenz für die Wirksamkeit von Magnesium fehlt, spricht vieles für Supplementierung in moderater Dosierung (≤ 200 mg/d).
- Phytotherapeutika wurden ebenfalls häufiger untersucht. Gingko scheint leicht positive Wirkung bei ADHS zu besitzen. Dagegen wurde kein positiver Effekt bei Johanniskaut gefunden.

- Interessant scheint das Flavonglykosid Baicalin aus dem Baikal-Helmkraut (*Scutellaria baicalensis*). Baicalin steigert im Tiermodell Dopamin im Striatum (Zhou, 2019). In physiologischer Dosierung reduziert Baicalin Hyperaktivität und stimuliert die Gedächtnisleistung, Es steigert sowohl die Synthese als auch die synaptische Sekretion von Dopamin, ähnlich Methylpheniat.
- Auch die Wirksamkeit von Multipräparaten (Vitamine, Spurenelemente, etc.) bei ADHS wurde in mehreren Studien untersucht. In adäquater Dosierung zeigten bis zu 20% der Betroffenen über ein Jahr Beobachtungszeitraum signifikante Verbesserung der ADHS-Symptomatik (Rücklidge, 2017).
-
- Das Neurosteroid Vitamin D3 hat Bedeutung für die Aktivität des dopaminergen Systems, da es unmittelbar stimulierend auf die Tyrosinhydroxylase-Aktivität wirkt (Meyer, 2017). Darüber hinaus scheint Vitamin D auch Einfluss auf die ADHS-Symptomatik zu haben. Bei ADHS-Betroffenen werden gehäuft niedriger systolischer Blutdruck und erniedrigtes Vitamin D3 gefunden. Statistisch zeigt sich eine signifikante Korrelation zwischen niedrigem Blutdruck, Vitamin D-Mangel und ADHS.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass sowohl die Elimination von einzelnen Nahrungsstoffen und Nahrungsmittel-Bestandteilen als auch die Supplementierung mit Einzelstoffen wie Omega 3-PUFA bis zu Multipräparaten für ADHS bedeutsam sein können. Dabei bleibt immer abzuwägen, welche diätetische Maßnahme im Einzelfall sinnvoll ist.

Therapie mit Aminosäure-Vorstufen

Das zentrale Paradigma von ADHS ist die mangelnde Wirksamkeit von Dopamin und Noradrenalin, dazu Glutamat und Serotonin. Die Wirksamkeitsdefizite der Neurotransmitter betreffen vor allem die Rezeptorebene, darüber hinaus ihren Metabolismus.

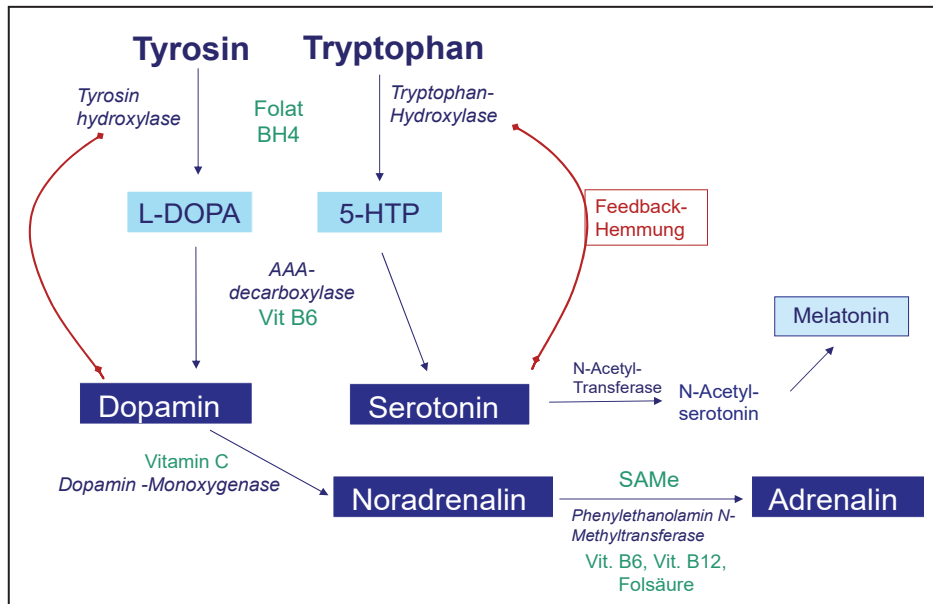
Während die ADHS-Pharmaka die Wirksamkeit der Neurotransmitter in erster Linie durch Steigerung der Wirkdauer erhöhen, kann alternativ die synaptische Wirkdosis an Neurotransmittern durch gezielte Steigerung der zentralen Aufnahme der betreffenden Neurotransmitter-Vorstufen erhöht werden.

Die Neurotransmitter Dopamin und Noradrenalin werden ebenso wie Serotonin unmittelbar aus den Aminosäuren Tyrosin und Tryptophan gebildet. Das Nahrungsangebot der Aminosäuren hat unmittelbaren Einfluss auf die Konzentration der betreffenden Neurotransmitter im Gehirn, bis zu dem Punkt, an dem die zentrale Neurotransmitter-Synthese durch Substrathemmung der „rate limiting“ Hydroxylasen gebremst wird. Aminosäure-reiche Ernährung, d.h. Nahrungseiweiß, erhöht die zentrale Katecholamin- und Serotonin-Konzentration im physiologischen Rahmen, während Kohlehydrat-reiche Ernährung hemmend wirkt (Fernstrom, 2007).

Eine Doppel-Blind-Studie mit den Neurotransmitter-Vorstufen Tryptophan und Tyrosin hatte bereits 1986 (Nemzer) Hinweise auf das Wirkungspotential neurogener Aminosäuren bei ADHS gezeigt. Dazu passen Hinweise, dass die Transportrate einzelner neurogener Aminosäuren bei ADHS reduziert ist (Johansson, 2011), während die Konzentrationen von Tryptophan, Tyrosin und Phenylalanin in Blut von Kindern mit ADHS nicht vermindert sind (Bergwerff, 2016).

Die Behandlung mit den direkten Neurotransmitter-Vorstufen L-Dopa (Tyrosin) und 5HTP (Tryptophan) wurde erstmals von Hinz (2011) in einer vergleichenden Studie bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS eingesetzt. Bei 67% der Betroffenen konnte allein durch Gabe der von 5HTP und L-Dopa eine signifikante Besserung der ADHS-Symptomatik erreicht werden. 5-Hydroxytryptophan (5HTP) und L-Dopa können die Blut-Hirnschranke frei passieren. Sie werden in den jeweiligen Neuronen ohne Feedback-Hemmung dosisabhängig zu Serotonin bzw. Dopamin synthetisiert, da nur der erste Schritt der Neurotransmitter-Synthese, die Hydroxylierung von Tyrosin und Tryptophan durch die Tyrosin- bzw. Tryptophanhydroxylase, der Substratkontrolle unterliegt (Abb. 1).

Abbildung 1: Schema der Katecholamin- und Serotoninsynthese: Feedback-Hemmung der Tyrosin- und Tryptophanhydroxylase durch Dopamin bzw. Serotonin.



Labordiagnostik

Vorrangig in der Labor-Diagnostik ist die Feststellung der Ernährungs- und Mikronährstoffstatus bei ADHS-Verdacht und mehr noch bei ADHS-Betroffenen Wünschenswert sind vor allem:

Untersuchung	Inhalt	Material
Blutbild	Insbesondere rotes Blutbild mit Ery-Zahl, Hb, MCHC, RDW, ggf. auch Retikulozyten	EDTA
Eisen	Eisen, Ferritin, Transferrin, Trf-Sättigung	Serum
Vitamine	Vitamin B1, B2, B6 (Pyridoxalphosphat), B9 (Folat), B12 und HCT/Holotranscobalamin Vitamin D3, PTH/Parathormon; Vitamin E-Komplex	EDTA/Serum
Methylierung	Homocystein; S-Adenosylmethionin, (Cystathion)	Spezialgefäße
PUFA	Omega 3-Index bzw. Fettsäureprofil	Serum
Stoffwechsel	Blutzucker, Proinsulin, Leptin; HbA1c Cholesterin, LDL:HDL; Triglyceride; Lp(a)	Serum/EDTA
Mineralstoffe	Magnesium, Zink, Selen	Heparinblut
Schilddrüse	TSH, ft3, ft4, TPO-Ak, Tg-Ak	Serum

Optional: Hämo/Kryptopyrrol

PD Dr. med. Wilfried Bieger
Privat-Praxis für Stress-Medizin - München
Mehr Info: www.Dr-Bieger.de
Kontakt: wilfried.bieger@t-online.de – 089 -5432 170

An zweiter Stelle steht die Analyse des Neurotransmitter-Status. Seit Jahren ist die Bestimmung der Neurotransmitter und ggf. ihrer Metaboliten aus dem zweiten Morgenurin etabliert. Eine Methode, die in USA entwickelt und evaluiert wurde (Hinz, 2011; Marc, 2011).

Der zweite Morgenurin gibt die synaptische Neurotransmittersituation besser wieder als Serumbestimmungen, da hier die (aktive) Neurotransmitter-Aufnahme aus dem Darm (insbesondere Serotonin und Dopamin) bestimmend ist und die Plasmahalbwertszeiten (Katecholamine) zu kurz sind.

Das Neurotransmitter-Screening im Urin ermöglicht eine Differenzierung der individuellen Ungleichgewichte wie Dopaminmangel (Aufmerksamkeit) oder gesteigerter Metabolismus, Noradrenalin-Status (Hyperaktivität) und der Serotonin-Situation (Stimmungsinstabilität) und des Glutamat-Status (Konzentration, Gedächtnis, Hyperaktivität)

Beispiel 1:

Adrenalin (MU2)	2,7	µg/g Krea	4 - 10	
Noradrenalin (MU2)	49,3	µg/g Krea	32 - 58	
Norad/Adrenalin-Quot	18,3	Quotient	3 - 6	
Dopamin (MU2)	342,0	µg/g Krea	90 - 220	
Serotonin (MU2)	150,0	µg/g Krea	148 - 230	
GABA (MU2)	2,21	µmol/g Krea	1,5 - 6,8	
Glutamat (MU2)	6,14	µmol/g Krea	8 - 25	

Der Fall:

10-jähriges Kind mit vorrangigen Konzentrations-, Gedächtnisstörungen und Hyperaktivität, die mit dem Übergang von der Grundschule ins Gymnasium zum bestimmenden Problem wurden. Pharmakotherapie ist nicht erwünscht.

Der Befund zeigt erhöhte Dopaminausscheidung, möglicherweise als Folge geringer MAO-Aktivität. Dazu kommt ein Glutamat-Defizit, während Serotonin unauffällig scheint. Der Mikronährstoffstatus ist unauffällig, ebenso die Schilddrüsenfunktion.

Die natürliche Behandlung geht dahin, die Vorstufen von Dopamin, Noradrenalin (Tyrosin, Dopa) und Glutamat (Glutamin) zu substituieren, dazu S-Adenosylmethionin (SAME) zur Verbesserung der Noradrenalin-Adrenalin-Umwandlung.

Präparat-Beispiele:

- *ADSpro*[®]
(enthält Griffonia/5HTP, Mucuna/Dopa, Theanin, Taurin, Magnesium, Rhodiola, Phosphatidylcholin, B-Vitamine)
- *SAME*[®]
- *Glutamin*

Beispiel 2:

Adrenalin (MU2)	5,9	µg/g Krea	4 - 10	
Noradrenalin (MU2)	23,7	µg/g Krea	32 - 58	
Vanillinmandelsäure (MU2)	3,2	mg/g Krea	2,2 - 5,5	
Dopamin (MU2)	142,5	µg/g Krea	90 - 220	
DOPAC (MU2)	1952,4	µg/g Krea	310 - 900	
Homovanillinsäure (MU2)	6,3	mg/g Krea	2,5 - 8,0	
Serotonin (MU2)	110,4	µg/g Krea	148 - 230	
5-Hydroxyindolessigsäure (MU2)	5993,0	µg/g Krea	1900 - 5000	
GABA (MU2)	3,69	µmol/g Krea	1,5 - 6,8	
Glutamat (MU2)	27,72	µmol/g Krea	8 - 25	

Der Fall:

9 jähriger Junge mit ausgeprägten, mit den Jahren zunehmenden Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen. Erhebliche schulische Probleme, auch wegen mangelnder Selbstkontrolle Störungen im Unterricht. Pharmakotherapie ist nicht erwünscht.

Der Befund der Neurotransmitter im Morgenurin, in diesem Fall mit gleichzeitiger Bestimmung der jeweiligen Metaboliten, zeigt normale Dopaminausscheidung. Die Metabolisierung zu DOPAC ist jedoch verstärkt, was auf hohe MAO-Aktivität zurückzuführen sein dürfte. Der COMT-abhängige weitere Abbau zur Endstufe HVM (Homovanillinsäure) scheint dagegen normal. Noradrenalin ist niedrig, auch die Konzentration der VMS (Vanillinmandelsäure) ist relativ gering. Serotonin ist marginal vermindert, sein MAO-abhängiger Endmetabolit 5-HIES (Hydroxyindolessigsäure) ist erhöht, was ebenfalls für hohe MAO-Aktivität spricht. Schließlich ist die Glutamatausscheidung gesteigert, was auf gesteigerte Glutamatbildung schließen lässt. Dazu kommen Mikronährstoffdefizite mit erhöhtem Homocystein, Vitamin D3-Mangel und niedrigem Magnesium im Vollblut.

Die natürliche Behandlung geht dahin, das durch hohe MAO-Aktivität bedingte relative Defizit der biogenen Amin-Neurotransmitter über vermehrte Zufuhr der Vorstufen Tyrosin, Dopa und 5HTP auszugleichen. Außerdem Hemmung der MAO-Aktivität durch Gabe von Quercetin, dazu Apigenin-, Baicalin-reiche Ernährung (Petersilie, Sellerie, Salat, Minze) oder mit den entsprechenden Naturstoffkonzentraten. Schließlich Senkung des Glutamatüberschusses durch Cystein (Acetylcystein), das selektiv Glutamat-reduzierend wirkt.

Präparat-Beispiele

- *Balance DS*[®] (enthält u.a. Griffonia/5HTP, Mucuna/Dopa, L-Tyrosin, ACC/Cystein, B-Vitamine)
- *ACC 600*[®]
- *Magnesium* (200 mg/d)
- *Vitamin D* (2.000 U/d)

Literatur

- AWMF-Leitlinie: Kurzfassung der interdisziplinären evidenz- und konsensbasierten (S3) Leitlinie „Aufmerksamkeitsdefizit / Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter“. AWMF-Registernummer 028-045. AWMF online
- Bergwerff CE, Luman M, Blom HJ, Oosterlaan J. No Tryptophan, Tyrosine and Phenylalanine Abnormalities in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *PLoS One* 2016; 11(3): e0151100
- Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005; 366, 237–248
- Bloch MH, Mulqueen J. Nutritional supplements for the treatment of ADHD. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2014; 23(4): 883-97
- Demontis D, Walters RK, Martin J, et al. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nat Genet* 2019; 51: 63-75
- Elia J, Glessner JT, Wang K, et al. Genome-wide copy number variation study associates metabotropic glutamate receptor gene networks with attention deficit hyperactivity disorder. *Nat Genet* 2012; 44(1): 78-85
- Faraone SV, Biederman J. Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 1998; 44(10): 951-58
- Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15020
- Fergusson DM, Boden JM, Horwood LJ et al. "Moderating role of the MAOA genotype in antisocial behaviour. *Br J Psychiatry* 2012; 200 (2): 116–23
- Fernstrom JD, Fernstrom MH. Tyrosine, phenylalanine, and catecholamine synthesis and function in the brain. *J Nutr* 2007; 136 (Suppl 1): 1539S-47S
- Fernstrom JD. Monosodium Glutamate in the Diet Does Not Raise Brain Glutamate Concentrations or Disrupt Brain Functions. *Ann Nutr Metab* 2018; 73(Suppl 5): 43-52
- Feingold BF. Hyperkinesis and learning disabilities linked to artificial food flavors and colors. *Am J Nurs* 1975;75:797-803
- Gillies D, Sinn JKH, Lad SS, et al. Polyunsaturated fatty acids (PUFA) for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11(7): CD007986

- Hamza M, Halayem S, Bourgou S, et al. Epigenetics and ADHD: Toward an Integrative Approach of the Disorder Pathogenesis. *J Atten Disord* 2019; 23(7): 655-64
- Hinz M, Stein A, Neff R, et al. Treatment of attention deficit hyperactivity disorder with monoamine amino acid precursors and organic cation transporter assay interpretation. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011; 7: 31-38
- Johansson J, Landgren M, Fernell E, et al. Altered tryptophan and alanine transport in fibroblasts from boys with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): an in vitro study. *Behav Brain Funct* 2011; 7: 40
- Kimko HC; Cross JT; Abernethy DR. Pharmacokinetics and clinical effectiveness of methylphenidate. *Clin Pharmacokinet* 1999; **37**(6):457–70
- Luo Y, Weibman D, Halperin JM, Li X: A Review of Heterogeneity in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Front Hum Neurosci* 2019; 13: 42
- Marc DT, Campeau AC, et al. Neurotransmitters excreted in the urine as biomarkers of nervous system activity: Validity and clinical applicability. *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 35: 635-44
- Meier R, Gross F, Tripod J. Ritalin, a new synthetic compound with specific analeptic components. *Klin Wschrift*. **32**: 445–50
- Meyer T, Becker A, Sundermann J, et al. Attention deficit-hyperactivity disorder is associated with reduced blood pressure and serum vitamin D levels: results from the nationwide German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *Eur Child Adolex Psychiatry* 2017; 26: 165-75
- Nemzer ED, Arnold LE, Votolato NA, et al. Amino acid supplementation as therapy for attention deficit disorder. *J Am Acad Child Psychiatry* 1986; 25: 509-13
- Nigg JT, Lewis K, Edinger T, et al. Meta-analysis of attention-deficit/hyperactivity disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms, restriction diet, and synthetic food color additives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012; 51:86-97
- Pelsser LM, Frankena K, Toorman J, Pereira RR. Diet and ADHD, Reviewing the Evidence: A Systematic Review of Meta-Analyses of Double-Blind Placebo-Controlled Trials Evaluating the Efficacy of Diet Interventions on the Behavior of Children with ADHD. *PloS One* 2017; 12(1): e0169277
- Rücklidge JJ, Frampton CM, Gorman B, et al. Vitamin-mineral treatment of ADHD in adults: a 1-year naturalistic follow-up of a randomized controlled trial. *J Atten Disord* 2017; 21: 522-32
- Schweren LJ, Hartman, CA, Zwiers MP, et al. Stimulant treatment history predicts frontal-striatal structural connectivity in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016; 26(4): 674-83

PD Dr. med. Wilfried Bieger
Privat-Praxis für Stress-Medizin - München
Mehr Info: www.Dr-Bieger.de
Kontakt: wilfried.bieger@t-online.de – 089 -5432 170

Spencer RC, Devilbiss DM, Berridge CW. The Cognition-Enhancing Effects of Psychostimulants Involve Direct Action in the Prefrontal Cortex. *Biol Psychiatry* 2015; 77(11): 940-50

Sulzer D, Sonders MS, Poulsen NM, Galli A. Mechanisms of neurotransmitter release by amphetamines: a review. *Prog Neurobiol* 2005; 75(6): 406-33

Wood AC, Rijdsdijk F, Saudino KJ, et al. High heritability for a composite index of children's activity level measures. *Behav Genet* 2008; 38: 266–76

Zhou R, Wang J, Han X, et al. Baicalin regulates the dopamine system to control the core symptoms of ADHD. *Mol Brain* 2019; 12: 11