

ADHD and addiction: brain-imaging studies

Key words

ADHD, addiction, brain imaging,
Methylphenidate

Abstract

Aims: The relationship between Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and substance abuse is discussed within the context of neuroimaging studies. The neuronal effects of methylphenidate (MPH) in pharmacotherapy for ADHD are also discussed. **Method:** Relevant structural and functional findings are presented. **Results:** Motivational dysfunctions have been postulated for both disorders, and various neuronal dysfunctions in the mesocorticolimbic reward system have been found. MPH seems to have a moderating effect on these functional disorders. **Conclusions:** The comorbidity of substance abuse disorders in patients with ADHD could be due to dysfunctions in the reward system. Imaging data rather confirm a protective effect of MPH in the pharmacological treatment of ADHD considering substance abuse. More specific neuroimaging studies focusing on the mesolimbic reward system would be desirable.

► Meline Stoy¹, Jana Wrase¹, Andreas Heinz¹ & Andreas Ströhle¹

ADHS und Sucht – Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren

Schlüsselwörter

ADHS, Sucht, Bildgebung, Methylphenidat

Zusammenfassung

Fragestellung: In dieser Arbeit soll der Zusammenhang zwischen dem Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) und Sucht auf dem Hintergrund bildgebender Befunde diskutiert werden. Zudem wird ein Einblick in neuronale Effekte von Methylphenidat (MPH) bei der medikamentösen Behandlung von ADHS gegeben. **Methodik:** Es werden relevante strukturelle und funktionelle Befunde dargestellt. **Ergebnisse:** Für beide Erkrankungen werden motivationale Störungen postuliert und Hinweise auf neuronale Veränderungen im mesokortiko-limbischen Belohnungssystem gefunden. MPH scheint einen ausgleichenden Effekt auf diese Funktionsstörungen zu haben. **Schlussfolgerungen:** Dysfunktionen im Belohnungssystem könnten die erhöhte Vulnerabilität für die Entwicklung von Suchterkrankungen bei Patienten mit ADHS erklären. Bildgebende Befunde sprechen insgesamt für eine suchtprotektive Wirkung von MPH in der ADHS-Therapie. Spezifischere bildgebende Studien zur weiteren Untersuchung des meso-limbischen Belohnungssystems bei ADHS wären wünschenswert.

Einleitung

Suchterkrankungen gehören zu den häufigsten komorbiden Störungen bei Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS). Langzeitstudien sprechen bei Erwachsenen mit ADHS für eine Komorbidität hinsichtlich Alkoholmissbrauch von ca. 25 %, hinsichtlich Drogenmissbrauch von ca. 30–38 % (Biederman et al., 1993). Das Risiko, eine Suchterkrankung zu entwickeln, ist bei Patienten mit ADHS um das drei- bis vierfache erhöht (Marks et al., 2001). Bei unbehandelten Patienten ist das Risiko noch höher als bei medikamentös behandelten Patienten (Biederman et al., 1995). Sowohl für ADHS als auch für Suchterkrankungen sind Störungen des meso-kortiko-limbischen Belohnungssystems von entscheidender Bedeutung. In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit ADHS direkte Belohnungen mit langfristigem geringem Nutzen einem Belohnungsaufschub mit späterem hohen Nutzen vorziehen (Sagvolden et al., 1998). Zudem brauchen Kinder mit ADHS größere Belohnungen, um ihr Verhalten zu modifizieren, lernen ein Verhalten schneller, wenn sie direkt

1 Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie; Universitätsmedizin Berlin; Charité-Campus Mitte

nach dem gewünschten Verhalten belohnt werden und lernen besser aus Bestrafung als aus Belohnungen (Kollins et al., 1998). Auf neurobiologischer Ebene gibt es Hinweise darauf, dass bei ADHS Defizite im fronto-striatalen Dopaminsystem bestehen (Bush et al., 2005). Die meisten SPECT- und PET-Studien konnten eine erhöhte Dopamintransporter (DAT)-Bindung nachweisen. Als Ursache werden unter anderem eine neuronale Entwicklungsstörung, genetische Veränderungen am DAT, neuroadaptive Prozesse in Folge von erhöhter dopaminerger Transmission oder ein veränderter Dopamintransport zur Erhöhung der Effektivität des Dopaminabbaus diskutiert (Spencer et al., 2005; Madras et al., 2005). Genetische Studien verweisen auf eine starke Assoziation mit dem DAT-Gen sowie dem D4-Rezeptor-Gen (Volkow et al., 2005). Die Gabe von Stimulantien wie Methylphenidat (MPH) führt zu einer Blockade präsynaptischer Dopamintransporter (Volkow et al., 2002), wodurch die extrazelluläre Dopaminkonzentration erhöht wird. Dies könnte die Wirkung endogener Dopaminausschüttung verstärken (Madras et al., 2005). Aufgrund der chemischen Ähnlichkeit von MPH mit Kokain (Mague et al., 2005) und des direkten Einflusses von MPH auf das meso-limbische Belohnungssystem im Gehirn wird jedoch das Suchtpotenzial von MPH seit langem diskutiert.

Studien aus den letzten 25 Jahren haben zunächst mit der Computertomografie (CT) und dann der Magnetresonanztomografie (MRT) strukturelle Veränderungen bei Patienten mit ADHS untersucht. In früheren Studien wurden Veränderungen des Blutflusses mittels Single Proton Emissions Computertomographie (SPECT) beschrieben. Neuere funktionelle Aktivierungsstudien wurden mit Positron Emissions Tomographie (PET) und funktioneller MRT (fMRT) durchgeführt. In diesem Review wird ein Überblick über bildgebende Studien bei ADHS gegeben. Das Hauptanliegen liegt auf einer Darstellung bildgeben-

der Befunde zum Belohnungssystem, der unseres Erachtens wichtigsten neurobiologischen Schnittstelle zwischen Sucht und ADHS. Nach einer Darstellung morphologischer Veränderungen in strukturellen MRT-Studien bei Patienten mit ADHS erfolgt eine Darstellung funktioneller Studien bei Kindern und Erwachsenen mit ADHS, welche die Rolle des Belohnungssystems für ADHS und Suchterkrankungen bestätigen und die Notwendigkeit weiterer bildgebender Forschung zu Belohnungsprozessen unterstreichen.

Belohnungssystem und Suchtentwicklung

Unter Belohnung versteht man Reize mit einer verhaltensverstärkenden Wirkung. Belohnungen führen zum Wiederauftreten der Handlung, die zur Belohnung geführt hat, was dem belohnungsanzeigenden Reiz einen »Anreizwert« verleiht. So modulieren Belohnungen zielgerichtetes Verhalten und haben einen positiven motivationalen Wert (Heinz, 2000). Die Verarbeitung von Belohnungsreizen wird insbesondere mit Regionen der meso-striatalen und meso-kortico-limbischen dopaminergen Schleife assoziiert.

Neuronale Aktivität bei Belohnungsprozessen

Typischerweise werden bei Gesunden folgende Regionen bei Belohnungsprozessen aktiviert: das Striatum und hier insbesondere das ventrale Striatum incl. des Nucleus Accumbens (Nacc) (Breiter et al., 2001; Knutson et al., 2001a) und der präfrontale (insbesondere orbitofrontale) Kortex (Breiter et al., 2001; Bush et al., 2002; Delgado et al., 2000a; Elliott et al., 2004; O'Doherty et al., 2001). Belohnungsprozesse beinhalten eine antizipatorische und eine konsumatorische Phase. Knutson et al. (2001b) konnten mit Hilfe eines Geldgewinnspiel-Paradigmas zeigen, dass bei der Antizipation von Gewinn das ventrale Striatum (VS) und bei tatsächlicher Belohnung der mediale präfrontale Kortex (MPFC)

involviert ist. Sowohl die Antizipation als auch der tatsächliche Erhalt des Gewinns rufen eine höhere Aktivität hervor als die vergleichbaren Prozesse bei Verlust (Knutson et al., 2003). Auch wenn als Verstärker Geschmacksstimuli eingesetzt werden, resultieren ähnliche Befunde (O'Doherty et al., 2002).

Wirkung psychoaktiver Substanzen auf die neuronale Aktivität

Psychoaktive Substanzen erhöhen ebenfalls die dopaminerge Transmission in belohnungsbezogenen Regionen, insbesondere im Nacc, und erhalten so einen hohen Anreizwert. Bei der Untersuchung der Wirkung pharmakologischer Substanzen konnte bei Kokain (Breiter et al., 1997), Nikotin (Stein et al., 1998) und Opiaten (Sell et al., 1997) ebenfalls eine Aktivierung im Nacc, dem Hirnstamm, der Amygdala und dem präfrontalen Cortex (PFC) betrachtet werden. Auch Dextroamphetamin erhöht die neuronale Aktivität in der Amygdala, dem PFC und in verschiedenen motorischen Arealen (Hariri et al., 2002). Knutson et al. (2004) zeigt, dass die durch Geldanreize ausgelöste Aktivität im Nacc durch die Gabe von Dextroamphetamin moduliert werden kann. Es ist anzunehmen, dass Dextroamphetamin zu einer Erhöhung der tonischen Dopaminverfügbarkeit führt und so die Wirkung kurzfristiger, »natürlicher«, tonischer Dopaminausschüttungen, z. B. bei Antizipation von Belohnung, vermindert (Schmitz et al., 2001).

Dysfunktionen in der neuronalen Aktivität bei Suchterkrankungen

Mittels funktioneller Bildgebung konnten bei Patienten mit Abhängigkeitserkrankungen Störungen des Belohnungssystems nachgewiesen werden. Patienten mit verschiedenen Abhängigkeitserkrankungen (z. B. Kokain und Alkohol) zeigen bei der Präsentation von drogenassoziierten Reizen eine erhöhte Aktivität in Hirnregionen wie im anterioren Cingulum, dem OFC, der basolateralen Amygdala, dem MPFC und dem Striatum

(Weiss, 2005). Eine erhöhte Aktivität auf drogenassoziierte Reize in Regionen die für die Modulation von Aufmerksamkeit, Motivation und Emotionen verantwortlich sind, könnte die neuronale Grundlage für den erhöhten Anreizwert (salience) dieser Reize darstellen, die dann starkes Verlangen nach der Droge und ein Annäherungsverhalten (Rückfall) auslösen können (Wrase et al., 2006b).

Im Gegensatz zu einer erhöhten Aktivität bei drogenassoziierten Reizen scheint die Aktivierung des Belohnungssystems bei Antizipation von primären Verstärkern reduziert zu sein. So zeigten Kokainabhängige auf erotische Reize eine geringere Aktivierung als gesunde Kontrollpersonen, dafür aber eine stärkere Aktivierung bei kokainassoziierten Reizen (Garavan et al., 2000). Auch bei alkoholabhängigen Patienten konnte eine geringere Aktivierung des ventralen Striatums bei belohnungsanzeigenden Reizen (Erwartung eines monetären Gewinns) und eine verstärkte Aktivierung bei alkoholassoziierten Reizen im Vergleich zu gesunden Kontrollen beobachtet werden (Wrase et al., 2006a). Auch stoffungebundene Süchte wie die Spielsucht werden mit Störungen des mesolimbischen Belohnungssystems in Verbindung gebracht (Reuter et al., 2005). Mit PET ist es möglich, direkte Veränderungen von Neurotransmittern und Rezeptoren zu messen. So konnte gezeigt werden, dass eine Reduktion der D2-Rezeptoren bei Alkoholabhängigen mit erhöhtem Verlangen und einer verstärkten Aktivierung des Aufmerksamkeitsnetzwerkes bei Präsentation alkoholassoziierten Bildreize verbunden ist (Heinz et al., 2004; Heinz et al., 2005; Volkow et al., 1996).

Neurobiologische Auffälligkeiten bei ADHS

Im Folgenden soll ein Überblick über strukturelle und funktionelle Studien zu Auffälligkeiten bei ADHS gegeben werden. Es werden zwei Endophänotypen von ADHS diskutiert (siehe *Endophänotypen bei ADHS*), welche bisher durch bildgebende Stu-

dien nicht klar abgegrenzt beschrieben werden können. In funktionellen Studien wurden verschiedene neuropsychologische Funktionsbereiche mittels unterschiedlicher Bildgebungsparadigmen untersucht (siehe *Funktionelle Störungen bei ADHS*).

Endophänotypen bei ADHS

Sonuga-Barke (2002) postuliert zwei Endophänotypen bei ADHS, durch welche die Hauptsymptome von ADHS wie Daueraufmerksamkeitsstörungen, Überaktivität und Impulsivität erklärt werden können: eine exekutive Dysfunktion und eine Störung des Belohnungssystems hinsichtlich des Belohnungsaufschubes. Die Störung exekutiver Funktionen wird neurobiologisch auf eine Störung im meso-kortikalen (dorsolateraler präfrontaler Kortex (DLPFC), orbitalen frontalen Kortex (OFC), anterioren Cingulum (ACC)) und nigro-striatalen Dopaminsystem (Substantia nigra, dorsales Striatum, Caudatus, DLPFC) zurückgeführt. Die Störung im meso-kortikalen Dopaminsystem ist mit dem meso-limbischen dopaminergen Schaltkreis (Ventrales Tegmentum, VS, MPFC) verbunden. Diese Systeme sind auf neuronaler Ebene über meso-kortikale Verschaltungen, die Basalganglien und den Thalamus eng verknüpft.

Strukturelle Auffälligkeiten bei ADHS

Volumetrische Studien sprechen für ein 3–5% geringeres Gesamtvolumen an grauer und weißer Substanz bei Kindern mit ADHS (Castellanos et al., 2002). Konsistent kleinere Volumina wurden im PFC, Striatum und Kleinhirn gefunden (Seidman et al., 2005). Insbesondere im DLPFC, welcher mit exekutiven Funktionen wie Handlungsplanung, Arbeitsgedächtnis, Verstärkern und Aufmerksamkeit assoziiert wird, besteht eine leichtgradige Volumenminderung (Durstun et al., 2004). Volumenminderungen im Caudatus wurden mit Störungen der Inhibitionskontrolle in Verbindung gebracht (Semrud-Clikeman et al., 2000). Im Caudatus scheinen die Volumenreduktionen mit dem Alter abzunehmen

(Castellanos et al., 2001). Bei Erwachsenen wurden bisher nur eine strukturelle MRT-Studie publiziert, in der keine Gesamtvolumenminderung berichtet wird. Es bestand jedoch eine signifikante Volumenverminderung im linken OFC, welcher mit Belohnungsprozessen und affektiver Dysregulation in Verbindung gebracht wird (Hesslinger et al., 2002).

Zusammenfassend findet sich Bestätigung für Exekutive Funktionsstörungen. Bis zum heutigen Zeitpunkt wurden wenige belohnungsrelevante Hirnareale bei ADHS explizit untersucht. Eine volumetrische Untersuchung zum ventralen Striatum wäre wünschenswert.

Funktionelle Störungen bei ADHS

Im folgenden Abschnitt möchten wir eine Zusammenfassung thematisch relevanter Arbeiten aus der funktionellen Bildgebung geben (Tabelle 1). In den meisten funktionellen Studien wurden Störungen exekutiver Funktionen bei ADHS-Patienten untersucht. Es folgen Befunde zum Arbeitsgedächtnis, zu Aufmerksamkeitsfunktionen und Studien, welche auf eine Untersuchung des Belohnungssystems abzielen. Abschließend werden Befunde ausgewählter Studien zum Einfluss von MPH bei Gesunden und Patienten mit ADHS (siehe Tabelle 2) beschrieben.

Exekutive Paradigmen

In fMRT-Studien mit Inhibitionskontrollaufgaben konnten Dysfunktionen in der nigro-striatalen Bahn und dem Frontal-Kortex gefunden werden: In einer Studie von Vaidya et al. (1998) war bei unmedizierten Kindern mit ADHS in einem Inhibitionskontroll-Paradigma eine verminderte Aktivität im Putamen und Caudatus und eine erhöhte Aktivität im PFC zu verzeichnen. Die Ergebnisse von Rubia et al. (1999) an unmedizierten Jugendlichen mit ADHS zeigten dagegen eine verminderte Aktivität im PFC und dem Caudatus bei motorischen Stop-Signal-Aufgaben, das heißt Aufgaben, welche die Hemmung einer häufigen

Reaktion erfordert. Schulz et al. (2004) konnten in einer Studie mit einem Inhibitionskontroll-Paradigma bei unmedizierten Jugendlichen mit ADHS in der Kindheit eine erhöhte Aktivität im ventrolateralen PFC und dem ACC zeigen.

Bei Interferenzaufgaben bestand in einer fMRT-Studie eine verminderte Aktivierung im ACC bei Erwachsenen mit ADHS (Bush et al., 1999). Diese Aufgaben verlangen die Verarbeitung einer Reizkategorie bei Darbietung zweier im Konflikt stehenden Reize. Die Aktivität des inferioren frontalen Gyrus, der Insula, des Caudatus, Putamen und Thalamus war bei den Patienten in dieser Studie größer als bei Gesunden.

Arbeitsgedächtnisparadigmen

Bei der Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses mittels H₂O-PET hatten Gesunde in einer Arbeitsgedächtnisaufgabe gegenüber Erwachsenen mit ADHS eine höhere Aktivität im DLPFC (Schweitzer et al., 2000).

Aufmerksamkeitsparadigmen

Bei Jungen mit ADHS konnte eine veränderte Aktivität in aufmerksamkeitsbezogenen Aufgaben nachgewiesen werden: Sie zeigten bei Reorientierung eine erhöhte, bei exekutiver Kontrolle eine verminderte fronto-striatale Aktivität (Konrad et al., 2006).

Mittels PET (FDG-PET) konnten Ernst et al. (1998) in einem Aufmerksamkeitsparadigma eine verminderte globale Aktivierung bei erwachsenen Frauen mit ADHS nachweisen.

Belohnungsparadigmen

Trotz zahlreicher Befunde, die für eine Störung im Belohnungssystem sprechen, wurden bisher nur in drei Bildgebungsstudien Belohnungsparadigmen verwendet. In einer H₂O-PET-Studie konnte bei Erwachsenen mit ADHS nachgewiesen werden, dass die Aktivierungen des ventralen PFC, der Insula und des DLPFC bei Antizipation belohnungsanzeigender Reize in einer Wahlaufgabe zwischen monetären Gewinnen mit unterschiedlichen

Gewinnchancen weniger ausgeprägt sind. Zudem zeigten nur die Gesunden Aktivierungen in limbischen Arealen wie dem Hippocampus und dem ACC. Im direkten Vergleich war die Aktivität bei Gesunden im Hippocampus und der Insula, bei Patienten mit ADHS im caudalen anterioren Cingulum höher (Ernst et al., 2003b). Bei der Ankündigung von Gewinn ohne integrierter Risikowahlaufgabe wurde in fMRT-Studien sowohl bei Jugendlichen (Scheres et al., 2006) als auch unmedizierten erwachsenen Männern mit ADHS (Stoy et al., 2006) eine verminderte Aktivität im ventralen Striatum im Vergleich zu Gesunden gezeigt. Je geringer die Aktivität im ventralen Striatum, desto mehr Hyperaktivitäts- und Impulsivitätssymptome zeigten die Jugendlichen. Es bestand jedoch kein Zusammenhang zu Aufmerksamkeitssymptomen (Scheres et al., 2006). Bei Erwachsenen wurde neben der verminderten Aktivität im ventralen Striatum bei Ankündigung von potenziellem Gewinn, bei der Rückmeldung des tatsächlichen Gewinnes eine erhöhte Aktivität im präfrontalen Kortex gefunden (Stoy et al., 2006). Beide Studien bestätigen Störungen im mesolimbischen Belohnungssystem bei ADHS.

Medikamentenstudien zu MPH

Bei gesunden Erwachsenen konnte bisher mittels T2-Relaxometrie ein erhöhtes Blutvolumen im Putamen nach oraler MPH-Medikation gezeigt werden (Silveri et al., 2004). Auch in einer fMRT-Studie von Teicher et al. (2000) wurde die Aktivität im Putamen durch MPH erhöht. Eine Hypofunktion im PFC bei Interferenzaufgaben kann bei unmedizierten Kindern mit ADHS durch die Gabe von MPH 1½ Stunden vor der Messung verringert werden (Zang et al., 2005). Im Gegensatz zu diesen Befunden wurde bei Jugendlichen und Erwachsenen eine niedrigere Aktivität im Striatum bei akuter MPH-Gabe und im PFC nach drei-wöchiger Medikation gefunden (Schweitzer et al., 2004; Shafritz et al., 2004). In der oben genannten Studie zur Inhibitionskontrolle von Vaidya et al. (1998)

hatte die Gabe von Methylphenidat bei Kindern mit und ohne ADHS eine unterschiedliche Wirkung. Nur bei Kindern mit ADHS erhöhte sich durch die Medikamentengabe die Aktivität im Striatum, während sie sich bei Kindern ohne ADHS reduzierte. Die Wirkung von MPH auf die Hirnaktivität hängt von der Dosierung und dem Vorliegen von Hyperaktivitätssymptomen bei ADHS ab. Je schwerer die Hyperaktivitätssymptomatik ist und je höher die Dosis, desto größer ist der Effekt von MPH auf die Hirnaktivität (Anderson et al., 2002; Müller et al., 2005).

Sowohl MPH als auch andere psychoaktive Substanzen mit Suchtpotenzial erhöhen die Dopaminverfügbarkeit im Nacc und haben so einen pharmakologischen Effekt auf das Belohnungssystem, welcher für die Entstehung von substanzinduzierten Abhängigkeitserkrankungen von entscheidender Bedeutung ist (Di Chiara & Imperato, 1988). Mittels ¹¹C-PET konnte bei Gesunden nachgewiesen werden, dass MPH dosisabhängig schon nach 120 Minuten zu einer Blockade von 20 % bis 74 % der präsynaptischen Dopamintransporter führt (Volkow et al., 1998). Eine erhöhte DAT-Dichte kann auch durch Nikotin reduziert werden (Krause et al., 2003). Das lässt vermuten, dass Nikotin auf eine ähnliche Weise mit den Dopamintransportern interagiert wie Stimulanzien. Für die Praxis könnte das heißen, dass eine MPH-Behandlung Nikotinabusus bei ADHS-Patienten reduzieren könnte.

Tierexperimentell wurden sowohl Befunde, die für als auch gegen ein Suchtpotenzial von MPH sprechen berichtet (Nestler & Malenka, 2004). Der Belohnungseffekt von psychoaktiven Substanzen wird mit einem abrupten, schnellen, phasischen Dopaminanstieg assoziiert (Volkow & Swanson, 2003). In einer PET-Studie von Spencer et al. (2006) wurde bei Gesunden nachgewiesen, dass direkte MPH-Abgabe (40 mg) und eine verlangsamte, osmotische Wirkstoffabgabe (90 mg) zu einer ähnlich starken Dopaminausschüttung, gemessen als Verdrängung eines Radioliganden vom Dopamin-

Tabelle 1: Funktionelle Bildgebungsstudien bei ADHS

Studie	Stichprobe	Methode	Ergebnisse
Vaidya et al., 1998	Kinder 16 ADHS/ 6 Ges	fMRT Go-NoGo (Inhibition)	<i>NoGo:</i> ADHS ohne MPH < Ges: Frontal, Striatum
Konrad et al., 2006	Kinder 16 ADHS/ 16 Ges	fMRT Attention Network Test (Aufmerksamkeit)	<i>Alertness:</i> ADHS < Ges im R ACC <i>Reorientierung:</i> ADHS > Ges in einem fronto-striatal-insulären Regelkreis <i>Exekutive Kontrolle:</i> ADHS < Ges in einem fronto-striatal-insulären Regelkreis
Rubia et al., 1999	Jugendliche 7 ADHS/ 9 Ges	fMRT Stop-Task-/ Motor Timing	<i>Inhibition/Motorisches Timing:</i> ADHS < Ges: R MPFC <i>Stop-Task:</i> ADHS < Ges: R VLPFC; L Caudatus
Schulz et al., 2004	Jugendliche 10 ADHS/ 9 Ges	fMRT Go-NoGo (Inhibition)	<i>NoGo:</i> ADHS < Ges: präcentraler Gyrus; inferior temporaler Gyrus; Hippocampus; Cerebellum ADHS > Ges: L rostrales ACC, bilateral frontopolar; VLPFC; L mediofrontaler Gyrus
Scheres et al., 2006	Jugendliche 11 ADHS/ 11 Ges	fMRT Monetary Incentive Delay Task (Belohnung)	<i>Gewinn-Antizipation:</i> ADHS < Ges: ventrales Striatum Negative Korrelation: ventrales Striatum/ Schwere der Hyperaktivitätssymptome
Bush et al., 1999	Erwachsene 8 ADHS/ 8 Ges	fMRT Stroop (Inhibition)	ADHS > Ges: fronto-striatal-insulärer Regelkreis Ges > ADHS: dorsales ACC
Schweitzer et al., 2000	Erwachsene 6 ADHS/ 6 Ges	H ₂ O-PET Mathematische Additionsaufgabe/ Arbeitsgedächtnis	Ges > ADHS: frontal, temporal ADHS: weniger fokales Muster, eher occipital
Ernst et al., 1998	Erwachsene 39 ADHS/ 56 Ges	FDG-PET CPT (Aufmerksamkeit)	Globale Aktivierung bei ADHS < Ges; Je älter desto geringer der globale Metabolismus.
Ernst et al., 2003	Erwachsene 10 ADHS/ 12 Ges	H ₂ O-PET Decision-Making (Geldgewinnspiel)	<i>Gewinn-Antizipation:</i> ADHS < Ges: Hippocampus, Insula ADHS > Ges: caudales anteriores Cingulum
Stoy et al., 2006	Erwachsene 10 ADHS/ 10 Ges	fMRT Monetary Incentive Delay Task (Belohnung)	<i>Gewinn-Antizipation:</i> ADHS < Ges: ventrales Striatum <i>Feedback:</i> ADHS > Ges: PFC

Bemerkungen: Ges: Gesunde Probanden; R: rechts; L: links

D2-Rezeptor, führt; die maximale Höhe wurde jedoch bei direkter Gabe wesentlich früher erreicht (1,7 im Vergleich zu 5 Stunden) und nahm früher ab als in der Bedingung mit langsamer, osmotischer Wirkstoffabgabe. Subjektiv wurde in dieser Bedingung auch ein erhöhter Verstärkungseffekt berichtet (stärkere, angenehme Wirkung, höhere Erwünschtheit). Dieser Befund impliziert, dass die Entwicklung von MPH-Medikamenten mit retardierter

Wirkung das Missbrauchsrisiko verringern könnte.

Zusammenfassung

Zusammengefasst ergeben die bisher vorliegenden Studien erste Hinweise auf Störungen des Belohnungssystems bei ADHS. Dies könnte die erhöhte Vulnerabilität für die Entwicklung von Suchterkrankungen erklären. Funktionell wurden bei ADHS meist exekutive Funktionsstörungen unter-

sucht. Die gefundenen funktionellen Auffälligkeiten betreffen unter anderem Regionen wie den MPFC, OFC und ACC, die für Belohnungsprozesse und die Verarbeitung drogenassoziierter Reize eine Rolle spielen (Durstun et al., 2004; Heinz et al., 2004; Hesslinger et al., 2002; Schweitzer et al., 2000; Seidman et al., 2005). Funktionelle Studien zum Belohnungssystem konnten eine verminderte Aktivität im ventralen Striatum nachweisen (Scheres et al., 2006; Stoy et al., 2006). Ein vermindertes neuronales Ansprechen auf Belohnung könnte ein erhöhtes kompensatorisches Neugierverhalten, bzw. »Sensation-Seeking«-Verhalten bedingen, welches auch mit Abhängigkeits-erkrankungen in Verbindung gebracht wird (Sagvolden et al., 1998; Reuter et al., 2005). Der gefundene Zusammenhang zwischen Hyperaktivitäts- und Impulsivitätssymptomen stützt diese Annahme. Erste Ergebnisse, die für eine erhöhte Aktivität im präfrontalen Kortex bei monetärer Belohnung hinweisen (Stoy et al., 2006), passen zu klinischen Befunden, nach denen höhere Lerneffekte nach direkter Belohnung erzielt werden konnten (Kollins et al., 1998). Motivationale Probleme könnten sich also bei Patienten mit ADHS durch Störungen des Bedürfnisaufschubs ergeben (Sonuga-Barke, 2002). Strukturell liegen bisher keine Studien vor, die Kernregionen des Belohnungssystems wie das ventrale Striatum näher untersucht haben. Spezifischere bildgebende Studien zur weiteren Untersuchung des mesolimbischen Belohnungssystems wären wünschenswert. Widersprüchliche Befunde können unter Umständen auf unterschiedliche Methoden, aber auch auf die unterschiedlichen Stichproben zurückgeführt werden. Die Vergleichbarkeit von Befunden im Kindes- und Erwachsenenalters ist fraglich. Es wurden meist geringe Stichprobenumfänge mit aktuell oder anamnestischem ADHS untersucht und selten eine Unterscheidung zwischen ADHS-Subtypen vorgenommen.

Durch moderne bildgebende Verfahren ist es möglich, auch Effekte von

Tabelle 2: Funktionelle Bildgebungsstudien zu MPH

Studie	Stichprobe	Methode	Ergebnisse
Vaidya et al., 1998	Kinder 16 ADHS/ 6 Ges	fMRT Go-NoGo MPH vs ohne MPH	<i>NoGo</i> : ADHS & Ges mit MPH>ohne MPH: frontal ADHS mit MPH>ADHS ohne MPH: Striatum Ges mit MPH<Ges ohne MPH: Striatum
Zang et al., 2005	Kinder 9 ADHS/ 9 Ges	fMRT Stroop MPH vs ohne MPH	ADHS ohne MPH<Ges: Basalganglien, Insula, Cerebellum, PFC & ACC
Teicher et al., 2000	Kinder 11 ADHS/ 6 Ges	fMRT T2-Relaxometrie Go-NoGo MPH vs Placebo	<i>NoGo</i> : ADHS<Ges: L Putamen ADHS nach MPH-Gabe: Positive Korre- lation zwischen Hyperaktivitätssymp- tomen und Blutvolumen im Putamen
Anderson et al., 2002	Kinder 10 ADHS/ 6 Ges	fMRT T2-Relaxometrie Go-NoGo MPH vs Placebo	<i>NoGo</i> : ADHS mit MPH<Placebo: Vermis
Volkow et al., 1998	Erwachsene 7 Ges	¹¹ C-PET MPH: 5–60 mg	MPH führt dosisabhängig zu einer DAT- Blockade
Shafritz et al., 2004	Jugendliche 15 ADHS, 8 LS, 4 ADHS & LS/ 14 Ges	fMRT Selektive und geteilte Aufmerksamkeit Placebo vs MPH	Geteilte Aufmerksamkeit: ADHS und LS ohne MPH<Ges in L ventralen Basal- ganglien & mittlerem temporalen Gyrus MPH>Placebo: ventralen Basalganglien
Silveri et al., 2004	Erwachsene 11 Ges	fMRT T2-Relaxometrie MPH vs ohne MPH	MPH>ohne MPH: Putamen
Schweitzer et al., 2004	Erwachsene 13 ADHS/ 11 Ges	H ₂ O-PET CPT T1prä-3WoMPH-T2post	MPH<ohne MPH: R medialer frontaler Gyrus MPH>ohne MPH: R Thalamus und präcentraler Gyrus
Spencer et al., 2006	Erwachsene 12 Ges	¹¹ C-PET Direkte MPH-Gabe (40mg) vs osmotische Abgabe (90mg) Messung nach Stunde: 1, 3, 5, 7	Zeit bis max. Höhe der Konzentration & DAT-Besetzung: Osmotisch>Direkt Behaviorale Suchtparameter: Osmo- tisch<Direkt
Müller et al., 2005	Erwachsene 12 Ges	fMRT Placebo vs MPH Wahlaufgabe mit moto- rischer Reaktion	MPH>Placebo: laterale prämotorische und parietale Regionen Individuelle Unterschiede des pharma- kologischen Effektes

Bemerkungen: Ges: Gesunde Probanden; R: rechts; L: links

MPH auf die neuronale Aktivität am Menschen zu untersuchen (Müller et al., 2005; Schweitzer et al., 2004; Teicher et al., 2000; Vaidya et al., 1998; Zang et al., 2005). Diese Studien liefern Hinweise auf einen ausgleichenden Effekt von MPH auf exekutive sowie motivationale Funktionsstörungen, geben Hinweise auf ähnliche Mechanismen unterschiedlicher pharmakologischer Substanzen bei ADHS (Krause et al., 2003) und untersuchen Einflussfaktoren auf die funktionelle Aktivität in Abhängigkeit von Medikamentenvaria-

blen (Spencer et al., 2006). Weitere bildgebende Studien an ADHS-Patienten mit komorbiden Suchterkrankungen sind dringend notwendig, um die Zusammenhänge zwischen ADHS und Abhängigkeitserkrankungen besser verstehen zu können. Inwiefern Dysfunktionen im Belohnungssystem durch eine Therapie in der Kindheit und Jugend bis ins Erwachsenenalter verringert werden können, ist noch unbekannt.

Schlussfolgerungen/Vorschläge für die Praxis

- Es besteht eine hohe Komorbidität zwischen ADHS und Suchterkrankungen, welche durch Störungen im Belohnungssystem erklärt werden könnten.
- Patienten mit Suchterkrankungen reagieren stärker auf Drogenreize, während das Ansprechen auf natürliche Verstärker herabgesetzt ist.
- Patienten mit ADHS zeigen ebenfalls ein vermindertes Ansprechen auf die Ankündigung von Belohnung, was ein erhöhtes »Sensation-Seeking«-Verhalten, schnelle Ablenkbarkeit und Hyperaktivität bedingen könnte.
- Verhaltenstherapeutisch relevant sind Schwierigkeiten beim Belohnungsaufschub bei Patienten mit ADHS. Sie brauchen größere und direktere Verstärkung, um ihr Verhalten zu modifizieren.
- Methylphenidat (MPH) wirkt über eine Blockade präsynaptischer Dopamintransporter (DAT), was die extrazelluläre Dopaminkonzentration erhöht.
- MPH hat bei Kindern mit ADHS einen ausgleichenden Effekt auf die neuronale Aktivität. Die Wirkung ist bei Kindern mit und ohne ADHS unterschiedlich.
- MPH-Darreichungsformen mit retardierter Wirkung haben ein geringeres Missbrauchsrisiko.
- Auch Nikotin führt zu einer Blockade der DAT-Rezeptoren, was für eine Art Selbstmedikation sprechen könnte.

Danksagung

Ein besonderer Dank gilt den Mitarbeitern der Studie: »The Reward System in Adults with ADHD«. Wir danken unseren Kollegen der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters der Charité am Campus Virchow in Berlin für ihre große Rekrutierungshilfe. Herrn Brian

Knutson, Abteilung für Psychologie der Stanford Universität in Kalifornien, danken wir für die Bereitstellung seines Belohnungsparadigmas. Nicht zuletzt danken wir allen Mitarbeitern der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité Campus Mitte und allen Probanden, die an unserer Studie teilgenommen haben, ohne deren Unterstützung wir keinen Beitrag zur Erforschung des Belohnungssystems bei ADHS hätten leisten können.

Deklaration möglicher Interessenkonflikte

Es bestehen keinerlei Interessenkonflikte im Zusammenhang mit der Erstellung dieser Publikation.

Literatur

- Anderson, C. M., Polcari, A., Lowen, S. B., Renshaw, P. F. & Teicher, M. H. (2002). Effects of methylphenidate on functional magnetic resonance relaxometry of the cerebellar vermis in boys with ADHD. *American Journal of Psychiatry*, 159, 1322–1328.
- Biederman, J., Faraone, S. V., Spencer, T., Wilens, T., Norman, D., Lapey, K. A., Mick, E., Lehman, B. K. & Doyle, A. (1993). Patterns of psychiatric comorbidity, cognition, and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, 150, 1792–1798.
- Biederman, J., Wilens, T., Mick, E., Milberger, S., Spencer, T. J. & Faraone, S. V. (1995). Psychoactive substance use disorders in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): effects of ADHD and psychiatric comorbidity. *American Journal of Psychiatry*, 152, 1652–1658.
- Breiter, H. C., Aharon, I., Kahneman, D., Dale, A. & Shizgal, P. (2001). Functional imaging of neural responses to expectancy and experience of monetary gains and losses. *Neuron*, 30, 619–639.
- Breiter, H. C., Gollub, R. L., Weisskoff, R. M., Kennedy, D. N., Makris, N., Berke, J. D., Goodman, J. M., Kantor, H. L., Gastfriend, D. R., Riorden, J. P., Mathew, R. T., Rosen, B. R. & Hyman, S. E. (1997). Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron*, 19, 591–611.
- Bush, G., Frazier, J. A., Rauch, S. L., Seidman, L. J., Whalen, P. J., Jenike, M. A., Rosen, B. R. & Biederman, J. (1999). Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the Counting Stroop. *Biological Psychiatry*, 45, 1542–1552.
- Bush, G., Valera, E. M. & Seidman, L. J. (2005). Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review and suggested future directions. *Biological Psychiatry*, 57, 1273–1284.
- Bush, G., Vogt, B. A., Holmes, J., Dale, A. M., Greve, D., Jenike, M. A. & Rosen, B. R. (2002). Dorsal anterior cingulate cortex: a role in reward-based decision making. *Proceeding of the National Academy of Science U.S.A.*, 99, 523–528.
- Castellanos, F. X., Lee, P. P., Sharp, W., Jeffries, N. O., Greenstein, D. K., Clasen, L. S., Blumenthal, J. D., James, R. S., Ebens, C. L., Walter, J. M., Zijdenbos, A., Evans, A. C., Giedd, J. N. & Rapoport, J. L. (2002). Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Medical Association*, 288, 1740–1748.
- Delgado, M. R., Nystrom, L. E., Fissell, C., Noll, D. C. & Fiez, J. A. (2000a). Tracking the hemodynamic responses to reward and punishment in the striatum. *Journal of Neurophysiology*, 84, 3072–3077.
- Di Chiara, G. & Imperato, A. (1988). Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proceeding of the National Academy of Science U.S.A.*, 85, 5274–5278.
- Durston, S., Hulshoff Pol, H. E., Schnack, H. G., Buitelaar, J. K., Steenhuis, M. P., Minderaa, R. B., Kahn, R. S. & van Engeland, H. (2004). Magnetic resonance imaging of boys with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 43, 332–340.
- Elliott, R., Newman, J. L., Longe, O. A. & William Deakin, J. F. (2004). Instrumental responding for rewards is associated with enhanced neuronal response in subcortical reward systems. *Neuroimage*, 21, 984–990.
- Ernst, M., Kimes, A. S., London, E. D., Mattochik, J. A., Eldreth, D., Tata, S., Contoreggi, C., Leff, M. & Bolla, K. (2003a). Neural substrates of decision making in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, 160, 1061–1070.
- Ernst, M., Zametkin, A. J., Phillips, R. L. & Cohen, R. M. (1998). Age-related changes in brain glucose metabolism in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and control subjects. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 10, 168–177.
- Garavan, H., Pankiewicz, J., Bloom, A., Cho, J., Sperry, L., Ross, T., Salmeron, B., Risinger, R., Kelley, D. & Stein, E. (2000). Cue-induced cocaine craving: Neuroanatomical specificity for drug users and drug stimuli. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1789–1798.
- Hariri, A. R., Mattay, V. S., Tessitore, A., Fera, F., Smith, W. G. & Weinberger, D. R. (2002). Dextroamphetamine modulates the response of the human amygdala. *Neuropsychopharmacology*, 27, 1036–1040.
- Heinz, A. (2000). *Das dopaminerge Verstärkungssystem. Funktion, Interaktion mit anderen Neurotransmittersystemen und psychopathologische Korrelate*. Darmstadt: Steinkopf-Verlag.
- Heinz, A., Siessmeier, T., Wrase, J., Buchholz, H. G., Grunder, G., Kumakura, Y., Cumming, P., Schreckenberger, M., Smolka, M. N., Rosch, F., Mann, K. & Bartenstein, P. (2005). Correlation of alcohol craving with striatal dopamine synthesis capacity and D-2/3 receptor availability: A combined [18F]DOPA and [18F]DMFP PET Study in detoxified alcoholic patients. *American Journal of Psychiatry*, 162, 1515–1520.
- Heinz, A., Siessmeier, T., Wrase, J., Hermann, D., Klein, S., Grusser-Sinopoli, S. M., Flor, H., Braus, D. F., Buchholz, H. G., Grunder, G., Schreckenberger, M., Smolka, M. N., Rosch, F., Mann, K. & Bartenstein, P. (2004). Correlation between dopamine D-2 receptors in the ventral striatum and central processing of alcohol cues and craving. *American Journal of Psychiatry*, 161, 1783–1789.
- Hesslinger, B., Tebartz, v. E., Thiel, T., Haegeler, K., Hennig, J. & Ebert, D. (2002). Frontoorbital volume reductions in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuroscience Letters*, 328, 319–321.
- Knutson, B. (2004). Behavior. Sweet revenge? *Science*, 305, 1246–1247.
- Knutson, B., Adams, C. M., Fong, G. W. & Hommer, D. (2001a). Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *Journal of Neuroscience*, 21, RC159.
- Knutson, B., Fong, G. W., Adams, C. M., Varner, J. L. & Hommer, D. (2001b). Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI. *Neuroreport*, 12, 3683–3687.

- Knutson, B., Fong, G. W., Bennett, S. M., Adams, C. M. & Hommer, D. (2003). A region of mesial prefrontal cortex tracks monetarily rewarding outcomes: characterization with rapid event-related fMRI. *Neuroimage*, 18, 263–272.
- Kollins, S. H., Shapiro, S. K., Newland, M. C. & Abramowitz, A. (1998). Discriminative and participant-rated effects of methylphenidate in children diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 6, 375–389.
- Konrad, K., Neufang, S., Hanisch, C., Fink, G. R. & Herpertz-Dahlmann, B. (2006). Dysfunctional attentional networks in children with attention deficit/hyperactivity disorder: evidence from an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry*, 59, 643–651.
- Krause, K. H., Dresel, S. H., Krause, J., Fougere, C. & Ackenheil, M. (2003). The dopamine transporter and neuroimaging in attention deficit hyperactivity disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 27, 605–613.
- Madras, K. B., Miller, G. M. & Fischman, A. J. (2005). The Dopamin transporter and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 57, 1397–1409.
- Mague, S. D., Andersen, S. L. & Carlezon, W. A. (2005). Early developmental exposure to methylphenidate reduces cocaine-induced potentiation of brain stimulation reward in rats. *Biological Psychiatry*, 57, 120–125.
- Marks, D. J., Newcorn, J. H. & Halperin, J. M. (2001). Comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 931, 216–238.
- Müller, U., Suckling, J., Zelaya, F., Honey, G., Faessel, H., Williams, S. C., Roulledge, C., Brown, J., Robbins, T. W. & Bullmore, E. T. (2005). Plasma level-dependent effects of methylphenidate on task-related functional magnetic resonance imaging signal changes. *Psychopharmacology*, 180, 624–633.
- Nestler, E. J. & Malenka, R. C. (2004). The addicted brain. *Science*, 290, 78–85.
- O'Doherty, J., Kringelbach, M. L., Rolls, E. T., Hornak, J. & Andrews, C. (2001). Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nature Neuroscience*, 4, 95–102.
- O'Doherty, J. P., Deichmann, R., Critchley, H. D. & Dolan, R. J. (2002). Neural responses during anticipation of a primary taste reward. *Neuron*, 33, 815–826.
- Reuter, J., Raedler, T., Rose, M., Hand, I., Glascher, J. & Buchel, C. (2005). Pathological gambling is linked to reduced activation of the mesolimbic reward system. *Nature Neuroscience*, 8, 147–148.
- Rubia, K., Overmeyer, S., Taylor, E., Brammer, M., Williams, S. C., Simmons, A. & Bullmore, E. T. (1999). Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: a study with functional MRI. *American Journal of Psychiatry*, 156, 891–896.
- Sagvolden, T., Aase, H., Zeiner, P. & Berger, D. (1998). Altered reinforcement mechanisms in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Behavioral Brain Research*, 94, 61–71.
- Scheres, A., Milham, M. P., Knutson, B. & Castellanos, F. X. (in press). Ventral striatal hypo-responsiveness during reward anticipation in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*.
- Schmitz, Y., Lee, C. J., Schmauss, C., Gannon, F. & Sulzer, D. (2001). Amphetamine distorts stimulation-dependent dopamine overflow: effects on D2 autoreceptors, transporters, and synaptic vesicle stores. *Journal of Neuroscience*, 21, 5916–5924.
- Schulz, K. P., Fan, J., Tang, C. Y., Newcorn, J. H., Buchsbaum, M. S., Cheung, A. M. & Halperin, J. M. (2004). Response inhibition in adolescents diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder during childhood: an event-related fMRI study. *American Journal of Psychiatry*, 161, 1650–1657.
- Schweitzer, J. B., Faber, T. L., Grafton, S. T., Tune, L. E., Hoffman, J. M. & Kilts, C. D. (2000). Alterations in the functional anatomy of working memory in adult attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, 157, 278–280.
- Schweitzer, J. B., Lee, D. O., Hanford, R. B., Zink, C. F., Ely, T. D., Tagamets, M. A., Hoffman, J. M., Grafton, S. T. & Kilts, C. D. (2004). Effect of methylphenidate on executive functioning in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: normalization of behavior but not related brain activity. *Biological Psychiatry*, 56, 597–606.
- Seidman, L. J., Valera, E. M. & Makris, N. (2005). Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 57, 1263–1272.
- Sell, L. A., Simmons, A., Lemmens, G. M., Williams, S. C., Brammer, M. & Strang, J. (1997). Functional magnetic resonance imaging of the acute effect of intravenous heroin administration on visual activation in long-term heroin addicts: results from a feasibility study. *Drug and Alcohol Dependence*, 49, 55–60.
- Semrud-Clikeman, M., Steingard, R. J., Filipek, P., Biederman, J., Bekken, K. & Renshaw, P. F. (2000). Using MRI to examine brain-behavior relationships in males with attention deficit disorder with hyperactivity. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 39, 477–484.
- Shafritz, K. M., Marchione, K. E., Gore, J. C., Shaywitz, S. E. & Shaywitz, B. A. (2004). The effects of methylphenidate on neural systems of attention in attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, 161, 1990–1997.
- Silveri, M. M., Anderson, C. M., McNeil, J. F., Diaz, C. I., Lukas, S. E., Mendelson, J. H., Renshaw, P. F. & Kaufman, M. J. (2004). Oral methylphenidate challenge selectively decreases putaminal T2 in healthy subjects. *Drug and Alcohol Dependence*, 76, 173–180.
- Sonuga-Barke, E. J. (2002). Psychological heterogeneity in AD/HD – a dual pathway model of behaviour and cognition. *Behavioral Brain Research*, 130, 29–36.
- Spencer, T. J., Biederman, J., Ciccone, P. E., Madras, B. K., Dougherty, D. D., Bonab, A. A., Livni, E., Parasuram, D. A. & Fischman, A. J. (2006). PET study examining pharmacokinetics, detection and likeability, and dopamine transporter receptor occupancy of short- and long-acting oral methylphenidate. *American Journal of Psychiatry*, 163, 387–395.
- Spencer, T. J., Biederman, J., Madras, B. K., Faraone, S. V., Dougherty, A. A. & Fischman, A. J. (2005). In vivo neuroreceptor imaging in attention-deficit/hyperactivity disorder: a focus on the dopamine transporter. *Biological Psychiatry*, 57, 1293–1300.
- Stein, E. A., Pankiewicz, J., Harsch, H. H., Cho, J. K., Fuller, S. A., Hoffmann, R. G., Hawkins, M., Rao, S. M., Bandettini, P. A. & Bloom, A. S. (1998). Nicotine-induced limbic cortical activation in the human brain: a functional MRI study. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1009–1015.
- Stoy, M., Heinz, A. & Ströhle, A. (November, 2006). *The reward system in adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. Vortrag präsentiert auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde, Berlin.
- Swanson, J. M. & Volkow, N. D. (2002). Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of stimulants: implications for the design of new treatments for ADHD. *Behavioural Brain Research*, 130, 73–78.

- Teicher, M. H., Anderson, C. M., Polcari, A., Glod, C. A., Maas, L. C. & Renshaw, P. F. (2000). Functional deficits in basal ganglia of children with attention-deficit/hyperactivity disorder shown with functional magnetic resonance imaging relaxometry. *Nature Medicine*, 6, 470–473.
- Vaidya, C. J., Austin, G., Kirkorian, G., Riddlehuber, H. W., Desmond, J. E., Glover, G. H. & Gabrieli, J. D. (1998). Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance study. *Proceedings of the National Academy of Science U.S.A*, 95, 14494–14499.
- Volkow, N. D. & Swanson, J. M. (2003). Variables that affect the clinical use and abuse of methylphenidate in the treatment of ADHD. *American Journal of Psychiatry*, 160, 1909–1918.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S. & Ding, Y. S. (2005). Imaging the effects of methylphenidate on brain dopamine: new model on its therapeutic actions for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 57, 1410–1415.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Gatley, S. J., Logan, J., Ding, Y. S., Hitzemann, R. & Pappas, N. (1998). Dopamine transporter occupancies in the human brain induced by therapeutic doses of oral methylphenidate. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1325–1331.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Logan, J., Hitzemann, R., Ding, Y. S., Pappas, N., Shea, C. & Piscani, K. (1996). Decreases in dopamine receptors but not in dopamine transporters in alcoholics. *Alcoholism-Clinical and Experimental Research*, 20, 1594–1598.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Franceschi, D., Maynard, L., Ding, Y. S., Gatley, S. J., Gifford, A., Zhu, W. & Swanson, J. M. (2002). Relationship between blockade of dopamine transporters by oral methylphenidate and the increases in extracellular dopamine: therapeutic implications. *Synapse*, 43, 181–187.
- Weiss, F. (2005). Neurobiology of craving, conditioned reward and relapse. *Current Opinion in Pharmacology*, 5, 9–19.
- Wrase, J., Schlagenhauf, F., Kienast, T., Wüstenberg, T., Birmpohl, F., Kahnt, T., Beck, A., Ströhle, A., Juckel, G., Knutson, B. & Heinz, A. (2006a, submitted). Dysfunction of reward expectation correlates with alcohol craving in detoxified alcoholics. *Neuroimage*.
- Wrase, J., Grusser, S. M. & Heinz, A. (2006b). [Cue-induced alcohol craving – neurobiological correlates and clinical relevance.]. *Nervenarzt*, 77 (9), 1051–1063.
- Zang, Y. F., Jin, Z., Weng, X. C., Zhang, L., Zeng, Y. W., Yang, L., Wang, Y. F., Seidman, L. J. & Faraone, S. V. (2005). Functional MRI in attention-deficit hyperactivity disorder: evidence for hypo-frontality. *Brain Development*, 27, 544–550.

Anna Meline Laura Stoy

1975 in Heidelberg geboren
 2004 Diplom in Psychologie an der Humboldt- Universität zu Berlin
 seit 2004 Ausbildung zur Psychologischen Psychotherapeutin bei der Deutschen Gesellschaft für Verhaltenstherapie
 seit 2005 Wissenschaftliche Mitarbeiterin der psychiatrischen Klinik der Charité am Campus Mitte in den Arbeitsgruppen »Emotional Neuroscience« sowie »Angst und ADHS«

Korrespondenzadresse

Meline Stoy
 Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
 Charité-Campus Mitte
 Schumannstrasse 20/21
 10117 Berlin
 Tel: +49-30-45 05 17-1 55
 Fax +49-30-45 05 17-9 44
 meline.stoy@charite.de

Eingereicht: 18.07.2006
 Angenommen: 07.11.2006