

# Langzeiteffekte von Psychostimulanzien – welche Auswirkungen sind uns aus prä-/klinischen Studien bekannt?

Marc Allroggen, Patrick T. Udvardi, Paul L. Plener, Michael Kölch, Jörg M. Fegert und Andrea G. Ludolph, Ulm

Psychostimulanzien sind im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzepts unverändert Mittel der ersten Wahl in der Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/hyperaktivitätsstörung (ADHS) mit sehr raschem Effekt auf die Kernsymptome Hyperaktivität, Impulsivität und Konzentrationsschwäche. Tierexperimentelle Untersuchungen, insbesondere an gesunden Tieren, ergaben Hinweise, dass eine Behandlung in frühem Lebensalter, wenn die zerebrale Maturierung noch nicht abgeschlossen ist, zu Langzeiteffekten führen könnte. Ergebnisse aus klinischen Langzeitstudien wie der Multimodal Treatment Study on ADHD (MTA) hingegen zeigen, dass auch eine jahrelange Therapie mit Psychostimulanzien bei vielen Patienten nicht zu langfristigen Veränderungen führt. Fragliche kardiale Nebenwirkungen wurden in letzter Zeit erneut intensiv diskutiert.

Die Autoren recherchierten in der Datenbank Medline unter anderem unter den Stichworten „longterm effects of psychostimulants“ sowohl nach zellbiologischen Langzeiteffekten von Stimulanzien im Tierexperiment als auch nach klinischen Langzeitwirkungen.

Tierexperimentelle Daten lassen auf anhaltende Veränderungen insbesondere im dopaminergen Stoffwechsel nach chronischer Stimulanzienangabe im präpubertären Alter schließen. Allerdings erfolgte die Mehrzahl dieser Studien an gesun-

den Tieren. Die wenigen Ergebnisse aus ADHS-Tiermodellen zeigen in der Regel eher eine „Normalisierung“. Auch wurden die Stimulanzien entweder kontinuierlich oral oder intraperitoneal appliziert. Ob zellbiologische Langzeitveränderungen nach einmaliger täglicher Applikation erfolgen können, ist ungeklärt, da sich auch unter der Therapie mit Retardpräparaten kein 24-Stunden-Wirkspiegel aufbaut. Tatsächlich ergeben sich aus den klinischen Langzeitstudien deutliche Hinweise darauf, dass die Kernsymptome Hyperaktivität, Impulsivität und Aufmerksamkeitsdefizit zwar im Alltag durch die Psychostimulanzientherapie gut gebessert werden können, dass ADHS jedoch trotz langjähriger medikamentöser Unterstützung zu einer anhaltenden psychosozialen Beeinträchtigung in vielen Lebensbereichen auch noch im Erwachsenenalter führen kann. Das von den Leitlinien vieler Länder geforderte multimodale Behandlungskonzept erscheint für eine bessere Prognose dringend indiziert. Auch sind alternative medikamentöse Behandlungsoptionen offensichtlich notwendig. Hier könnten intensivere pharmakologische Untersuchungen an Tiermodellen für ADHS hilfreich sein.

**Schlüsselwörter:** ADHS, Psychostimulanzien, Methylphenidat, Langzeiteffekte

**Psychopharmakotherapie**  
2010;17:125–31.

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/hyperaktivitätsstörung (ADHS) ist mit einer Prävalenz von 3 bis 5% eine der häufigsten neuropsychiatrischen Störungen des Kindes und Jugendalters [26, 29]. Die drei Kardinalsymptome der ADHS sind eine deutlich beeinträchtigte Aufmerksamkeitsleistung, eine ausgeprägte motorische Hyperaktivität sowie eine für das Alter übersteigerte Impulsivität (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, 2007). In Deutschland wurde in den Jahren 2003 bis 2006 vom Robert-Koch-Institut ein Kinder- und Jugendgesundheitsurvey durchgeführt (KIGGS-Studie). Auch hier fand sich eine Prävalenz der ADHS von 4,8% bei deutschen Kindern [29]. Seit einigen Jahren wird die ADHS nicht mehr nur als Störung des Kindes- und Jugendalters angesehen [5, 9]. Für Erwachsene finden sich Prävalenzangaben von bis zu 4,4% [16]. Unbehandelt – aber auch behandelt – kommt es zu deutlichen Beeinträchtigungen des psychosozialen Funktionsniveaus im Erwachsenenalter. Allein die Behandlung der Kernsymptome der ADHS erscheint zunehmend unbefriedigend für die Langzeitprognose [7].

In der Therapie der ADHS sind Psychostimulanzien im Rahmen eines multimodalen Behandlungskonzepts unverändert psychopharmakologisches Mittel der ersten Wahl (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und

Priv.-Doz. Dr. med. Andrea G. Ludolph, Dr. med. Marc Allroggen, Patrick T. Udvardi, Dr. med. Paul L. Plener, Priv.-Doz. Dr. med. Michael Kölch, Prof. Dr. med. Jörg M. Fegert, Universitätsklinikum für Kinder- und Jugendpsychiatrie/ Psychotherapie, Steinhövelstraße 5, 89075 Ulm, E-Mail: andrea.ludolph@uniklinik-ulm.de

Psychotherapie, 2007) [24]. Mangels eines Amphetamin-Fertigarzneimittels wird in Deutschland fast ausschließlich Methylphenidat eingesetzt. Hier stehen seit einigen Jahren neben den sofort wirksamen schnell freisetzenden Zubereitungen verschiedene Retardpräparate zur Verfügung, die sich in der Freisetzung des Wirkstoffs unterscheiden. Während der Wirkstoff aus unretardierten Präparaten innerhalb von 20 Minuten zur Gänze anflutet, existieren Retardformulierungen, die entweder den Wirkstoff zu 50% sofort und 50% verzögert freisetzen, zu 30% sofort und 70% über den Tag verzögert oder ein Präparat mit OROS®-Technologie, bei dem nur ein Anteil von 20% schnell und der erheblich größere Anteil kontinuierlich im Verlauf des Tages freigesetzt wird. So hat der Behandler die Möglichkeit zwischen sehr kurz wirksamen Präparaten und retardierten Formen, deren Effekte bis in den frühen Nachmittag, etwas späteren Nachmittag und bis zum Abend anhalten, auszuwählen [34]. Nur bei dem Präparat mit der OROS®-Technologie lässt sich nach 24 Stunden noch ein minimaler Anteil des Wirkstoffs im Plasma nachweisen [32], während bei den anderen retardierten Formen nach morgendlicher Gabe bereits am Abend kaum mehr Spuren im Plasma zu detektieren sind. Diese pharmakokinetischen Aspekte sind bei der Frage nach Langzeitwirkungen von Psychostimulanzien nach oraler Applikation mit großer Wahrscheinlichkeit von erheblicher Bedeutung [33]. Wir werden im Verlauf dieses Übersichtsartikels darauf zurückkommen.

Methylphenidat wird rasch und intensiv von der Carboxylesterase 1 (CES1) zu seinem renalen Hauptausscheidungsprodukt Alpha-Phenylpiperidin-2-essigsäure (Ritalinsäure) metabolisiert (60–86%), geringe Mengen von Hydroxymetaboliten sind ebenfalls nachweisbar. Weniger als 1% des verabreichten Methylphenidats wird unverändert ausgeschieden. Die Cytochrom-P450-Enzyme (CYP), insbesondere CYP2D6, sind am Abbau in geringem Umfang beteiligt, die wesentlichen Enzyme sind jedoch unklar [4a].

Psychostimulanzien werden seit mehr als 60 Jahren bei Kindern mit Verhaltensauffälligkeiten, die man heute unter der Diagnose ADHS subsumiert, mit Erfolg eingesetzt. Nach den deutschen Leitlinien ist „eine primäre Pharmakotherapie meist dann indiziert, wenn eine stark ausgeprägte, situationsübergreifende hyperkinetische Symptomatik mit einer erheblichen Beeinträchtigung des Patienten oder seines Umfeldes und einer ausgeprägten Einschränkung der psychosozialen Anpassung (z. B. drohende Umschulung in Sonderschule, massive Belastung der Eltern-Kind-Beziehung) vorliegt“. Auch in einer Stellungnahme der Bundesärztekammer von 2005 heißt es „In der medikamentösen Behandlung sind Stimulanzien aufgrund ihrer erwiesenen Wirksamkeit Medikamente der ersten Wahl.“ In der Öffentlichkeit entwickelt sich immer wieder eine Diskussion um die Zunahme der Verschreibungshäufigkeit [17, 30]. Während in der ersten Hälfte der 90er Jahre die Gesamtverordnungen nach definierten Tagesdosen (DDD) in Deutschland noch deutlich unter einer Million lag, betrug diese 2007 46 Millionen und 2008 53 Millionen DDD [30]. Dieser massive Anstieg lässt sich nur zum Teil dadurch erklären, dass in den früheren Jahren ADHS in Deutschland unterdiagnostiziert und somit auch unzureichend therapiert wurde. In den USA konnten schulbasierte Untersuchungen zeigen, dass etwa zwei Drittel der mit Stimulanzien behandelten Kinder nicht die Kriterien einer ADHS-Diagnose erfüllten [4, 14, 27], für Deutschland fehlen vergleichbare Daten. Der nochmals sehr deutliche Anstieg der Verordnungszahlen der letzten Jahre in Deutschland ist letztlich nicht eindeutig zu erklären. Psychostimulanzien werden zunehmend auch für Erwachsene rezeptiert. Bislang findet dies im sogenannten „Off-Label-Use“ statt, da es für das Erwachsenenalter keine Zulassung von Psychostimulanzien gibt. Daher ist fraglich, ob die Verordnungen für Erwachsene im Verordnungsreport in größerem Umfang eine Rolle spielen. In dieser Übersichtsarbeit wollen wir der Frage nachgehen, ob es Anhalts-

punkte für Langzeitwirkungen der Psychostimulanzientherapie im Kindes- und Jugendalter gibt. Postuliert man mögliche Langzeiteffekte, können diese natürlicherweise „positiv“ oder „negativ“ sein. Fragen, die sich dabei stellen, sind: Besteht die Möglichkeit, dass eine frühzeitige Stimulanzientherapie einen „heilenden“ Effekt über langfristige Veränderungen des zerebralen biochemischen Metabolismus hat? Oder führen möglicherweise medikamentös bedingte langfristige Veränderungen zu zusätzlichen Beeinträchtigungen im psychosozialen Funktionsniveau über eine weitere Verschiebung der Stoffwechselprozesse im Gehirn in den pathologischen Bereich?

## Methodik

Es wurde im Wesentlichen mittels einer Literaturrecherche in MedLine bis November 2009 eine selektive Literaturübersicht erstellt. Der Schwerpunkt liegt dabei auf der Literatur der Jahre 2000 bis 2009, da in diesem Zeitraum zunehmend eine Auseinandersetzung mit den Langzeiteffekten der pharmakologischen Therapie der ADHS stattgefunden hat. Ergänzt wurde diese Literaturrecherche durch den Autoren bekannte Literaturstellen. Dabei können die Ergebnisse einmal unter präklinischen, tierexperimentellen Studien, zum anderen unter klinischen Therapiestudien zusammengefasst werden.

## Ergebnisse

### Präklinische Studien

Eine der ersten tierexperimentellen Untersuchungen, die in Deutschland auch in der Laienpresse vielfach rezipiert wurde, untersuchte den Effekt von Methylphenidat nach oraler Gabe der Substanz [22]. In einer Dosis von 2 mg/kg/Tag wurde die Substanz jungen Ratten im präpubertären Alter sowie Tieren einer Vergleichsgruppe postpubertärer Ratten über zwei Wochen kontinuierlich über das Trinkwasser appliziert. Untersucht wurden die Dichten der präsynaptischen Dopamin-, Serotonin- und Noradrenalintransporter im Striatum und

im Mittelhirn. Während die Expression von Serotonin- und Noradrenalintransportern unverändert war, hatte sich die Dichte der Dopamintransporter im Striatum, nicht aber im Mittelhirn, nach der frühen Methylphenidat-Gabe signifikant um 25% am Tag 45 erniedrigt. Ohne weitere Applikation der Substanz reduzierte sich die Expression des Transporterproteins bis zum Tag 70 um nahezu 50% im Vergleich zu den altersgematchten Kontrolltieren. Insbesondere der Befund, dass sich die Transporterdichte ohne weitere Substanzgabe über den pharmakologischen Effekt hinaus mit zunehmendem Alter weiter verringerte, führte zu der Diskussion, ob Methylphenidat dopaminerg neurotoxisch sei und somit eine Parkinson-Erkrankung auslösen könnte. Kritisch muss angemerkt werden, dass die Gruppengröße bei einer Zahl von  $n=5$  Tieren lag und diese Untersuchung bislang nicht wiederholt wurde.

Aus epidemiologischen Studien ergeben sich keine Hinweise, dass eine Psychostimulanzientherapie im Kindes- und Jugendalter zu einer Parkinson-Erkrankung prädisponieren würde: Walitza et al. untersuchten 88 Patienten mit Morbus Parkinson (PD) im Vergleich zu 88 altersgematchten Kontrollprobanden und fanden keine Evidenz, dass die PD-Patienten in höherem Maße einer Stimulanzientherapie exponiert waren [38].

Aus präklinischen Daten werden im Gegenteil auch dopaminerg neuroprotektive Effekte insbesondere von Methylphenidat diskutiert [20, 37], so zum Beispiel in einer tierexperimentellen Untersuchung jüngerer Datums, die an Wüstenrennmäusen (Gerbils) durchgeführt wurde [13]: zunächst wurde 14 Tage alten Wüstenrennmäusen Metamphetamin 50 mg/kg intraperitoneal appliziert – Metamphetamin ist in dieser Dosis neurotoxisch, insbesondere dopaminerg toxisch. Weiterhin erhielten diese Wüstenrennmäuse entweder Wasser oder 5 mg/kg Methylphenidat oral von (Lebens-)Tag 30 bis Tag 60. An Tag 90 wurden die dopaminergen Neuronen und Fortsätze immunhistochemisch markiert und quantifiziert.

Bei Kontrolltieren, die zuvor kein Metamphetamin erhalten hatten, zeigte Methylphenidat keinerlei Effekte auf die postnatale Entwicklung der dopaminergen Zellfortsätze. Die Tiere, die nur Metamphetamin erhalten hatten, zeigten eine deutliche Suppression der Verzweigungen insbesondere im präfrontalen Kortex und in der Amygdala (in beiden Arealen 30% weniger dopaminerge Innervation). Diese durch Metamphetamin ausgelöste Fehlregulation wurde durch die anschließende, spätere Gabe von Methylphenidat aufgehoben, so dass man hier von einem neuroprotektiven Effekt durch Methylphenidat ausgehen kann. Ähnliches fand sich auch in einer In-vitro-Studie, in der der neurotoxische Effekt von 1-Methyl-4-Phenylpyridinium (MPP<sup>+</sup>) bei gleichzeitiger Koapplikation von Methylphenidat dosisabhängig signifikant reduziert wurde [20], ein Effekt der am ehesten über die Blockade des präsynaptischen Dopamintransporters durch Methylphenidat zu erklären ist.

Featherby et al. gingen der Frage nach einer Langzeitwirkung von Amphetamin in Abhängigkeit vom Entwicklungsstadium in einem Rattenexperiment nach [10]. Psychotrope Substanzen haben im maturierenden Gehirn, also während der Adoleszenz, möglicherweise einen gänzlich anderen lang andauernden Einfluss auf die zerebralen biochemischen Prozesse, daher wurden hier erwachsene und adoleszente Ratten parallel untersucht (jeweils  $n=32$ ). Ratten aus beiden Altersgruppen wurde Dexamphetaminsulfat 10 mg/kg/Tag für 10 Tage intraperitoneal appliziert. Anschließend fanden Verhaltensexperimente bezüglich Angstverhalten, Lernen und Gedächtnisleistung statt. Neun Wochen nach der ersten zehntägigen Substanzapplikation erhielten die Ratten jeweils erneut Kochsalzlösung oder eine akute Amphetamin-Applikation (1,5 mg/kg). Es wurde dann die Expression der mRNA für Tyrosinkinase B (TrkB) und für den Transkriptionsfaktor cAMP response element-binding protein (CREB) im Hippocampus gemessen. Beide Proteine sind über die Langzeitpotenzierung (long-term-

potentiation, LTP) wesentlich an Lernvorgängen und Gedächtnisbildung beteiligt. Bei der Verhaltensbeobachtung zeigte sich bei der vorbehandelten Gruppe im adoleszenten Alter ein Defizit in der Exploration eines Y-Labyrinths. Die Frequenz des Aufsuchens der neuen Arme war um 35% reduziert im Vergleich zur Kontrollgruppe. Molekularbiologisch fand sich eine 43%ige Reduktion der CREB-mRNA im Hippocampus. Somit postulierten die Autoren, dass chronische Amphetamin-Behandlung in der Periadoleszenz

- in einem alterierten Verhalten, Neugierverhalten oder ängstlichem Verhalten resultierte und dass sich
- eine persistierende Dysregulation der CREB-mRNA im Hippocampus fand.

Bei der Gruppe ( $n=32$ ), denen Amphetamin im Erwachsenenalter appliziert worden war, fanden sich dagegen keinerlei Veränderungen.

Während man annimmt, dass Methylphenidat weitestgehend am membranständigen präsynaptischen Dopamintransporter (DAT) bindet [18, 20] und weniger intrazelluläre Angriffspunkte hat, übt Dexamphetamin einen deutlich gravierenderen Effekt auf den Dopaminmetabolismus aus. Dexamphetamin inhibiert nicht nur den membranständigen DAT, es ist auch ein Substrat für diesen Transporter und wird über ihn in die Zelle aufgenommen. Intrazellulär bindet Amphetamin zusätzlich am vesikulären Monoamintransporter (vMAT) und führt so zu einer Freisetzung von Dopamin ins Cytosol und im weiteren zum reversen Transport über den DAT in den synaptischen Spalt. Gleichzeitig werden die Abbauenzyme Monoaminoxidase (MAO) A und B, mit Präferenz der MAO A inhibiert. [31].

In Deutschland ist zurzeit kein Amphetamin-Fertigarzneimittel auf dem Markt, und die Amphetamin-Verordnungen sind gegenüber den Methylphenidat-Verordnungen verschwindend gering. Erwähnenswert sind noch die Magdeburger Studien an Strauchratten (Debus). Hier wurde tierexperimentell die Auswirkung von früher Deprivation (Stress in der Präpubertät) bei gleich-



zeitiger chronischer Methylphenidat-Gabe untersucht. Degus, eine Nagerart, reagieren mit ausgeprägten Verhaltensänderungen, wenn die Jungtiere in den ersten drei postnatalen Wochen periodisch stundenweise vom Muttertier separiert werden. Dies führt offensichtlich zu erheblichem Stress der Tiere, die unter anderem mit deutlich reduzierter Aufmerksamkeitsleistung und einer motorischen Hyperaktivität in der weiteren Entwicklung reagieren. Diese Symptome, die einer ADHS zumindest teilweise entsprechen, gehen einher mit einer veränderten Synapsendichte im dorsalen anterioren Cingulum. Diese Veränderungen sind unter chronischer Gabe von 1 mg/kg Körpergewicht Methylphenidat reversibel. Weiterhin führte die chronische Methylphenidat-Gabe zu erhöhter Dendritenlänge und -verzweigung sowohl in gestressten als auch in nicht gestressten Kontrolltieren [39]. In weiteren Experimenten mit Degus fand dieselbe Arbeitsgruppe erhöhte Dopaminspiegel in limbischen Hirnarealen (präfrontaler Kortex und Nucleus accumbens) nach frühem Stress, der unter gleichzeitiger chronischer Methylphenidat-Gabe nicht auftrat [15]. Auch hier scheint sich unter Methylphenidat eher ein protektiver Effekt zu zeigen.

### Klinische Studien

Die größte und bekannteste Untersuchung von Kindern im Langzeitverlauf ist die so genannte *Multimodal Treatment Study of Children with ADHD (MTA-Studie)* [1]. Hier wurde die 14-monatige Therapie von ADHS des kombinierten Typs nach DSM-IV bei 579 Kindern im Alter von 7 bis 9,9 Jahren untersucht. Die Studie umfasste vier Behandlungsarme: I) Alleinige Pharmakotherapie mit Methylphenidat, II) intensive Verhaltenstherapie, III) eine Kombination aus beidem sowie IV) eine Routinebehandlung (Community care, CC; Kinder in dieser Behandlungsgruppe wurden nach der Eingangsdiagnostik nicht im Rahmen der Studie behandelt, sondern erhielten zu 60% unterschiedliche ADHS-Medikationen von ihren Hausärzten und/oder andere Behandlungen). Die Studie wurde an sechs Zentren in den USA

durchgeführt, Studienteilnehmer waren zu 80% Jungen. Nach 14 Monaten zeigten alle vier Gruppen eine deutliche Symptomreduktion, die sich allerdings zwischen den Gruppen signifikant unterschied. Kinder, die innerhalb der Studie rein pharmakologisch behandelt worden waren (Behandlungsarm I), und Kinder, die die kombinierte Behandlung von Verhaltenstherapie und Medikation erhalten hatten (Behandlungsarm III), unterschieden sich signifikant von denjenigen, die ausschließlich verhaltenstherapeutisch (II) oder routinemäßig (IV) behandelt worden waren. Medikation allein (I) und die kombinierte Behandlung (III) unterschieden sich nicht signifikant voneinander auf den ADHS-Skalen. Aber in Bezug auf oppositionelles/aggressives Verhalten, internalisierende Verhaltensauffälligkeiten, soziale Adaptationsfähigkeiten im Lehrerurteil, Eltern-Kind-Beziehung und Lesen war die Gruppe nach der kombinierten Behandlung der alleinigen Verhaltenstherapie und der Routinebehandlung ebenfalls signifikant überlegen, während die medikamentöse Behandlung dies nicht war.

Diese Studienergebnisse wurden 1999 erstmals in den Archives of General Psychiatry publiziert (MTA Cooperative Group, 1999). Da die Ergebnisse so überzeugend schienen, ist vielleicht auch aus dieser Studie die deutliche Zunahme der Psychostimulanzientherapie in Deutschland zumindest teilweise zu erklären.

Die MTA-Studie war nach 14 Monaten abgeschlossen. Alle Studienteilnehmer wurden jedoch weiterhin im naturalistischen Design nachbeobachtet, so dass im Jahr 2009 die Daten des 8-Jahres-Beobachtungszeitraum publiziert wurden, um die eventuellen Langzeiteffekte der Behandlung beurteilen zu können [21]. Zuvor war bereits eine erste Evaluation zehn Monate nach Behandlungsende durchgeführt worden [2, 3]. Zu diesem Zeitpunkt war bereits etwa die Hälfte des zuvor überlegenen Effekts der kombinierten und pharmakologischen Behandlung aufgehoben. Bei der nachfolgenden Evaluation drei Jahre nach Beginn der Studie (also 22 Monate nach

Studienende) zeigte sich keine Differenz mehr zwischen den vier Behandlungsgruppen. Hier veränderte sich bis zur letzten Evaluation im 8. Jahr (2009) nichts Wesentliches mehr. Der anfängliche Behandlungseffekt aller vier Gruppen zeigte sich stabil. Dabei schnitten Kinder mit ADHS aus allen vier Behandlungsgruppen auf 19 von 21 psychosozialen Skalen deutlich schlechter ab als die Kontrollgruppen psychisch unauffälliger Kinder, die nach Monat 24 an den sechs Zentren rekrutiert und ebenfalls zum Vergleich beobachtet wurden [21]. Die psychologischen und psychosozialen Variablen waren: ADHS-Symptome, oppositionelle Verhaltensauffälligkeiten, aggressives Verhalten, Störung des Sozialverhaltens, Werte auf Depressions- und Angstskalen, Polizeikontakte (beispielsweise polizeiliche Verwarnungen wegen zu schnellem Fahren), Verhaftungen, akademische Leistungen wie Lesen, Mathematik und Lehrerbeurteilung der akademischen Performanz insgesamt, Wiederholungen von Klassen, allgemeines soziales Funktionsniveau in der Eltern- und Lehrerbeurteilung, Hospitalisationen aufgrund psychiatrischer Indikationen und Unfälle.

Zu beachten ist, dass die Patienten und ihre Familien in diesem naturalistischen Design die Behandlungsform nach dem kontrollierten 14-Monate-Beobachtungs-Zeitraum frei wählen konnten. Auch bei der 8-Jahres-Evaluation waren Kinder, die über den gesamten Zeitraum eine Medikation eingenommen hatten. Diese unterschieden sich mit der einzigen Ausnahme bezüglich mathematischer Leistungen im Gruppenvergleich nicht von den Jugendlichen/jungen Erwachsenen ohne Medikation. Die Autoren schließen aus ihrer Beobachtung, dass die initiale Schwere der ADHS-Symptomatik mit einhergehenden Verhaltensauffälligkeiten im Sozialverhalten, die intellektuelle Leistungsfähigkeit und das soziale Umfeld mehr über den Behandlungserfolg entscheiden als die Art der Behandlung. Es muss betont werden, dass es keine unbehandelte Gruppe von ADHS-Kindern gab. Die MTA-Studie konnte so-

mit trotz der Datenfülle und des damit verbundenen Erkenntnisgewinns keine Antwort auf die Frage geben, ob es unter Psychostimulanzien zu dauerhaften Veränderungen kommt, da der direkte Vergleich mit einer unbehandelten Patientengruppe aus ethischen Gründen nicht möglich war. Zu denken gibt jedoch, dass insgesamt die Kinder mit ADHS als Gesamtgruppe – trotz zum Teil auch langjähriger psychopharmakologischer Therapie – in ihrem psychosozialen Funktionsniveau im Vergleich zu der Kontrollgruppe deutlich beeinträchtigt waren.

Andere Langzeitbeobachtungen untersuchten spezifischere Fragestellungen. Daviss et al. [8] beschäftigten sich mit der Frage, ob eine Psychostimulanzientherapie das Risiko für ein spätere depressive Störung beeinflusst. Sie untersuchten 75 Jugendliche im Alter von 11 bis 18 Jahren, bei denen eine ADHS diagnostiziert worden war. 36 von diesen Jugendlichen mit ADHS litten komorbid an einer depressiven Störung, diese wurden mit den 39 Jugendlichen ohne komorbide Depression verglichen. Die jugendlichen Patienten mit ADHS, die eine Depression entwickelten, wurden signifikant später mit Psychostimulanzien behandelt, waren häufiger weiblich, hatten mehr Traumata erlebt und wiesen auch eine höhere Rate von Angst- und externalisierenden Störungen auf. Eine Regressionsanalyse ergab, dass von den genannten Risikofaktoren zwei hochsignifikant stabil blieben: Während eine frühzeitige Pharmakotherapie der ADHS das Risiko erniedrigte, wurde dies durch traumatische Ereignisse erhöht. Die Autoren postulierten somit einen protektiven Effekt einer frühzeitigen Pharmakotherapie bei ADHS gegenüber der Entwicklung einer depressiven Störung. Eine eigene Übersichtsarbeit weist ebenfalls in diese Richtung [23]

Es wurde bereits erwähnt, dass Retardpräparate womöglich eine verbesserte Wirkung auch für die Langzeitprognose haben. Mit dieser Fragestellung beschäftigten sich Swanson et al. [33]. Sie fanden, dass insbesondere die über einen 12-Stunden-Zeitraum anhaltende Psychostimulanzienwirkung, wie sie durch

die OROS®-Technologie möglich wird, einem akuten Toleranzeffekt entgegenwirkt, da nach einem initialen Bolus weiterhin ansteigende Konzentrationen im Plasma nachweisbar sind. Mit dieser Zubereitung konnte die anhaltende Effektivität über einen 12-Monats-Zeitraum in einer sogenannten „Open Label“-Studie (nicht randomisiert und nicht Placebo-kontrolliert) gezeigt werden. In einer achtwöchigen ebenfalls offenen Studie zeigte sich nach der Therapie mit dem Langzeitpräparat eine signifikant höhere Remissionsrate als nach schnell freisetzenden Methylphenidat-Präparaten (44 % vs. 16 %;  $p=0,002$ ). Kontrollierte Studien werden erweisen müssen, ob diese Ergebnisse auch im kontrollierten Design stabil sind [7].

Immer wieder diskutiert werden mögliche kardiovaskuläre Nebenwirkungen von Psychostimulanzien. Im Jahr 2006 berichtete die US-amerikanische Aufsichtsbehörde Food and Drug Administration (FDA) von elf plötzlichen Todesfällen bei Kindern, die im Zeitraum Januar 1992 bis Februar 2005 mit Methylphenidat behandelt worden waren [11]. Wie Berechnungen ergaben, entsprach dies der generellen Rate von plötzlich unerklärten Todesfällen in der Allgemeinbevölkerung [17]. Eine kürzlich publizierte Fall-Kontroll-Studie identifizierte aus den staatlichen Sterbestatistiken der Jahre 1985 bis 1996 unter den 7- bis 19-Jährigen landesweit in den USA 564 plötzliche unerklärte Todesfälle und verglich diese mit 564 Kindern und Jugendlichen, die im selben Zeitraum als Beifahrer im Auto zu Tode gekommen waren [12]. Während unter den Unfallopfern nur bei zwei Jugendlichen (0,4 %) eine Stimulanzientherapie dokumentiert war, waren es bei den unerklärten Todesfällen 10 (1,8 %). Die Aussagekraft dieser Studie ist durch die geringe Fallzahl sehr limitiert, gibt allerdings Hinweise auf ein gering erhöhtes Risiko durch Stimulanzientherapie [36].

## Zusammenfassung

Tierexperimentelle Studien geben Hinweise, dass eine chronische Stimulanziengabe beim *gesunden* Tier im

präpubertären Alter zu anhaltenden neurobiologischen und Verhaltensänderungen führen kann [6]. Chronische Stimulanzienexposition in *ADHS-Tiermodellen* zeigt auch, dass hier zum Teil unter der Medikation ADHS-Symptome und damit verbundene pathophysiologisch-neurobiologische Veränderungen rückläufig sein können. Diese präklinischen Daten lassen sich schon aufgrund der unterschiedlichen Pharmakokinetik (chronische orale Gabe über 24 Stunden oder intraperitoneale Applikation) nur begrenzt auf den Menschen übertragen. Die Hinweise aus den tierexperimentellen Studien, dass Psychostimulanzien in ADHS-Tiermodellen anders wirken als im gesunden Tier, betonen jedoch einmal mehr, wie wichtig die Exaktheit der Diagnose mit den zur Verfügung stehenden klinischen Instrumenten ist. Solange es keine biologischen Marker für ADHS gibt, hängt die präzise Diagnose von der sorgfältigen Evaluation der Symptomatik und der Integration von Angaben möglichst vieler Beobachter ab sowie von der sorgsam Familienanamnese zur Erfassung der genetischen Disposition und der bekannten Risikofaktoren (z. B. Noxen in der Schwangerschaft, perinatale Hypoxie). In Studien aus den USA erfüllten bis zu 66 % der mit Stimulanzien behandelten Kinder nicht die Kriterien einer ADHS-Diagnose [4, 14, 27]. Die eigene klinische Erfahrung der Autoren zeigt, dass eine sehr genaue Diagnostik, die streng das Kriterium der situationsübergreifenden und durchgängigen Symptomatik berücksichtigt, dazu führt, dass deutlich mehr als die üblicherweise angegebenen 60 bis 70 % der Kinder mit ADHS auf eine Stimulanzientherapie ansprechen.

Die klinischen Langzeitstudien lassen als Schlussfolgerung zu, dass Psychostimulanzien zwar die Kernsymptome schnell und effektiv reduzieren, aber nicht unbedingt die Langzeitprognose für alle behandelten Kinder und Jugendlichen verbessern. Pliszka verglich die kurzfristigen Effekte der Stimulanzien mit denen einer Asthmamedikation: niemand würde auf die Idee kommen, einem asthmakranken Kind zur Linderung der

akuten Symptome Glucocorticoide oder Sympathomimetika vorzuenthalten, nur weil man mittlerweile weiß, dass die Progression der Erkrankung damit nicht aufgehalten werden kann [25, 35]. Auch für ein Kind mit ADHS, das von einem endgültigen Schulausschluss bedroht ist, weil es permanent den Unterricht stört, kann eine Stimulanzientherapie nicht nur eine deutliche Stabilisierung seiner aktuellen Lebensumstände bewirken (z. B. Verhinderung des Abgleitens bei normaler Intelligenz in eine Förderschule oder Schule für Erziehungshilfe, Stabilisierung des Selbstwertgefühls), sondern seine Prognose für die weitere Entwicklung deutlich verbessern.

Trotz der schlechteren Ergebnisse der Kinder und Jugendlichen mit ADHS in der MTA-Studie im Vergleich zu den gesunden Kontrollkindern ist ein anhaltender Effekt der unterschiedlichen Therapien nicht auszuschließen, denn es fehlt der Vergleich zu gänzlich unbehandelten Kindern mit ADHS, deren psychosoziales Funktionsniveau womöglich noch deutlich niedriger gewesen wäre. Eine eigene Studie im Cross-over-Design zwischen gänzlich unbehandelten jungen erwachsenen Männern mit ADHS und seit Kindheit behandelten ADHS-Patienten ergab, dass die behandelten Patienten bezüglich psychosozialer Parameter wie Schulabschluss, Beruf und Partnerschaft deutlich zufriedener waren [19].

Die Diskussion um die kardialen Nebenwirkungen kann nicht als abgeschlossen betrachtet werden. Die Studie von Gould et al. [12], die zwar aufgrund des Designs und der geringen Fallzahlen große Limitationen hat, kann nicht gänzlich ignoriert werden. Da insbesondere die Zahlen für plötzliche unerklärte Todesfälle so niedrig sind, kann man das eventuelle zusätzliche Risiko durch eine Psychostimulanzientherapie nicht quantifizieren. Es lässt sich nur sagen, dass es sehr gering ist [36].

Notwendig erscheinen dringend kontrollierte Langzeitstudien um tatsächlich das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Stimulanzientherapie abwägen zu können, denn ADHS ist mit anderen hohen psychosozialen und Gesundheitsrisiken

wie Unfällen, Hospitalisierungen, ungeschützten Sexualpraktiken, Sucht und Delinquenz assoziiert. Eine deutsche Studie zeigte unter jungen erwachsenen männlichen Inhaftierten die erschreckende Prävalenz von ADHS nach den DSM-IV-Kriterien von 45 %, nach den strengeren ICD-10-Kriterien immerhin noch von 21,7 % [28].

In der multimodalen Behandlung der ADHS gilt es nach heutigem Kenntnisstand, unter Berücksichtigung des Alters, des Schweregrads der Symptomatik, des Zugangs zu unterschiedlichen Therapien abzuwägen, welche Therapieform für den individuellen Patienten die beste Relation von Nutzen und Risiko bietet.

#### Which longterm effects of psychostimulants are known from preclinical and clinical studies?

Psychostimulants are still drugs of first choice in the multimodal treatment of the attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) with a rapid effect on the cardinal symptoms hyperactivity, impulsivity and concentration deficits. Animal studies frequently raise concerns about impairing long term effects. Results of clinical long term studies, e.g. the "Multimodal Treatment Study on ADHD" (MTA) show that a long lasting stimulant therapy might not lead to a long term alteration of the symptoms.

The authors researched the data base medline with the key words "long term effects of psychostimulants" and looked for cell biological long term effects of psychostimulants as well as clinical long term effects.

Animal studies imply persistent alterations especially in the dopaminergic metabolism after long term application in prepuberty. However, most of these studies were conducted in healthy rodents. The few results of investigations in ADHD animal models mostly showed normalization. Stimulants were given either continuously orally or intraperitoneally. If cell biological long term effects might occur after oral application once a day is unclear because there is no 24h drug level. Long term clinical studies give actually hints that the acute cardinal symptoms of hyperactivity, impulsivity and attention deficit can be treated very efficaciously with psychostimulants but that ADHD might lead to markedly impaired psychosocial functioning in adulthood in spite of long lasting medical treatment. A multimodal treatment concept as explicitly recommended in most guidelines seems to be imperatively necessary for a better prognosis. Alternative medical treatment options are also needed. Regarding this, more elaborate psychopharmacological studies in ADHD animal models could be helpful.

*Key words:* ADHD, psychostimulants, methylphenidate, longterm effects

#### Literatur

1. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. Arch Gen Psychiatry 1999;56:1073-86.
2. National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: 24-month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. Pediatrics 2004;113:754-61.
3. National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: changes in effectiveness and growth after the end of treatment. Pediatrics 2004;113:762-9.
4. Angold A, Erkanli A, Egger HL, Costello EJ. Stimulant treatment for children: a community perspective. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2000;39:975-84; discussion 984-94.
- 4a. Benkert O, Hippus H, Anghelescu I. Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie. Heidelberg: Springer, 2006.
5. Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a life-span perspective. J Clin Psychiatry 1998;59(Suppl 7):4-16.
6. Bolanos CA, Willey MD, Maffeo ML, Powers KD, et al. Antidepressant treatment can normalize adult behavioural deficits induced by early-life exposure to methylphenidate. Biol Psychiatry 2008;63:309-16.
7. Buitelaar J, Medori R. Treating attention-deficit/hyperactivity disorder beyond symptom control alone in children and adolescents: a review of the potential benefits of long-acting stimulants. Eur Child Adolesc Psychiatry 2010;19:325-40. Epub 2009.
8. Daviss WB, Birmaher B, Diler RS, Mintz J. Does pharmacotherapy for attention-deficit/hyperactivity disorder predict risk of later major depression? J Child Adolesc Psychopharmacol 2008;18:257-64.
9. Faraone SV, Biederman J, Spencer T, Wilens T, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: an overview. Biol Psychiatry 2000;48:9-20.
10. Featherby T, van den Buuse M, Lubman DI, Lawrence AJ. Persistent downregulation of hippocampal CREB mRNA parallels a Y-maze deficit in adolescent rats following semi-chronic amphetamine administration. Br J Pharmacol 2008;154:417-28.
11. Gelperin K. Studying cardiovascular risk with drug treatments of ADHD: feasibility of available study methods in children and adults. In: FDA Drug Safety and Risk Management Advisory Committee, 2006.
12. Gould MS, Walsh BT, Munfakh JL, Kleinman M, et al. Sudden death and use of stimulant medications in youths. Am J Psychiatry 2009;166:992-1001.
13. Grund T, Teuchert-Noodt G, Busche A, Neddens J, et al. Administration of oral methylphenidate during adolescence prevents suppressive development of dopamine projections into prefrontal cortex and amygdala after an early pharmacological challenge in gerbils. Brain Res 2007;1176:124-32.
14. Jensen PS, Kettle L, Roper MT, Sloan MT, et al. Are stimulants overprescribed? Treat-



- ment of ADHD in four U.S. communities. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:797–804.
15. Jezierski G, Zehle S, Bock J, Braun K, et al. Early stress and chronic methylphenidate cross-sensitize dopaminergic responses in the adolescent medial prefrontal cortex and nucleus accumbens. *J Neurochem* 2007;103:2234–44.
  16. Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry* 2006;163:716–23.
  17. Ludolph AG, Fegert JM. Neue Zweifel an der Psychostimulanzien-Therapie der ADHS. *Nervenheilkunde* 2006;25:849–54.
  18. Ludolph AG, Kassubek J, Schmeck K, Glaser C, et al. Dopaminergic dysfunction in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), differences between pharmacologically treated and never treated young adults: a 3,4-dihydroxy-6-[18F]fluorophenyl-L-alanine PET study. *Neuroimage* 2008;41:718–27.
  19. Ludolph AG, Neumann F, Fegert JM, Schmeck K. Einfluss der Behandlung von ADHS im Kindesalter auf Gesundheit und Lebenszufriedenheit im jungen Erwachsenenalter. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde, Berlin, 22.–25.11.2006.
  20. Ludolph AG, Schaz U, Storch A, Liebau S, et al. Methylphenidate exerts no neurotoxic, but neuroprotective effects in vitro. *J Neural Transm* 2006;113:1927–34.
  21. Molina BS, Hinshaw SP, Swanson JM, Arnold LE, et al. The MTA at 8 years: prospective follow-up of children treated for combined-type ADHD in a multisite study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48:484–500.
  22. Moll GH, Hause S, Ruther E, Rothenberger A, et al. Early methylphenidate administration to young rats causes a persistent reduction in the density of striatal dopamine transporters. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001;11:15–24.
  23. Pinkhardt EH, Kassubek J, Brummer D, Koelch M, et al. Intensified testing for attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) in girls should reduce depression and smoking in adult females and the prevalence of ADHD in the longterm. *Med Hypotheses* 2009;72:409–12.
  24. Pliszka S. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:894–921.
  25. Pliszka SR. The MTA at 8. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48:1122; author reply 1123–4.
  26. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, et al. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry* 2007;164:942–8.
  27. Rey JM, Sawyer MG. Are psychostimulant drugs being used appropriately to treat child and adolescent disorders? *Br J Psychiatry* 2003;182:284–6.
  28. Rosler M, Retz W, Retz-Junginger P, Henges G, et al. Prevalence of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and comorbid disorders in young male prison inmates. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004;254:365–71.
  29. Schlack R, Holling H, Kurth BM, Huss M. [The prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) among children and adolescents in Germany. Initial results from the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2007;50:827–35.
  30. Schwabe U, Paffrath D. *Arzneiverordnungs-Report 2009*. Berlin: Springer, 2009.
  31. Spencer PS, Schaumburg HH, Ludolph AC. *Experimental and Clinical Neurotoxicology*. Second Edition. Oxford University Press, 2000.
  32. Swanson J, Gupta S, Lam A, Shoulson I, et al. Development of a new once-a-day formulation of methylphenidate for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: proof-of-concept and proof-of-product studies. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:204–11.
  33. Swanson JM, Hechtman L. Using long-acting stimulants: does it change ADHD treatment outcome? *Can Child Adolesc Psychiatr Rev* 2005;14(Suppl 1):2–3.
  34. Swanson JM, Volkow ND. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of stimulants: implications for the design of new treatments for ADHD. *Behav Brain Res* 2002;130:73–8.
  35. Tamesis GP, Covar RA. Long-term effects of asthma medications in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:163–7.
  36. Vitiello B, Towbin K. Stimulant treatment of ADHD and risk of sudden death in children. *Am J Psychiatry* 2009;166:955–7.
  37. Volz TJ. Neuropharmacological mechanisms underlying the neuroprotective effects of methylphenidate. *Curr Neuropharmacol* 2008;6:379–85.
  38. Walitza S, Melfsen S, Herhaus G, Scheuerpflug P, et al. Association of Parkinson's disease with symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in childhood. *J Neural Transm Suppl* 2007;72:311–5.
  39. Zehle S, Bock J, Jezierski G, Gruss M, et al. Methylphenidate treatment recovers stress-induced elevated dendritic spine densities in the rodent dorsal anterior cingulate cortex. *Dev Neurobiol* 2007;67:1891–900.