

Methylphenidat

Therapieoption bei ADHS und Suchterkrankung im Erwachsenenalter?

Die Wirksamkeit von Methylphenidat (MPH) zur Therapie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter ist anhand einer Vielzahl von Studien und einer Metaanalyse nachgewiesen [20, 44, 54]; die deutschen Leitlinien zur ADHS des Erwachsenenalters empfehlen MPH als Medikament der 1. Wahl [15]. Der Einsatz von MPH bei ADHS und komorbider Suchterkrankung wird kontrovers diskutiert. Die folgende Übersicht stellt den aktuellen Wissensstand zur Ätiologie und Klinik von substanzgebundenen Suchterkrankungen bei der ADHS im Erwachsenenalter und zur pharmakologischen Behandlungsoption mit MPH dar.

Prävalenz und klinische Charakteristika von Suchterkrankungen bei ADHS

Die ADHS ist durch Aufmerksamkeitsstörungen, Hyperaktivität und impulsives Verhalten gekennzeichnet und eine häufige, im Kindesalter beginnende Erkrankung, die sich entsprechend der Ergebnisse von Verlaufsuntersuchungen bei bis zu 60% der Betroffenen ins Erwachsenenalter fortsetzt [8, 51, 79]. Aktuelle epidemiologische Untersuchungen ergeben Prävalenzraten für das Erwachsenenalter von ca. 4% weltweit [21, 27]. Eine hohe Lebenszeitprävalenz weiterer psychiatrischer Erkrankungen in bis zu 90% bei

der ADHS im Erwachsenenalter ist gut belegt [23, 63].

Die Lebenszeitprävalenz von Suchterkrankungen in der Allgemeinbevölkerung wird mit bis zu 15% angegeben [28], während die Lebenszeitprävalenz für komorbide Suchterkrankungen bei Erwachsenen mit einer ADHS ca. 50% beträgt [68] und damit 2- bis 3fach höher liegt [25, 43] (Übersicht: [16]). Die Lebenszeitprävalenzraten für komorbiden Alkoholmissbrauch oder -abhängigkeit betragen 17–45% und für komorbiden Drogenmissbrauch oder -abhängigkeit 9–30% [80]. Hierbei konnten zwischen Patienten mit einer ADHS und Kontrollpersonen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Präferenz für einzelne Suchtmittel gefunden werden (Cannabis 67% vs. 72%, Kokain 23% vs. 21%, Stimulanzien 18% vs. 10%, Sedativa 14% vs. 10%), wobei ADHS-Patienten tendenziell mehr Opioiden (16% vs. 3%) und Halluzinogene (18% vs. 7%) konsumierten und Cannabis in beiden Populationen die am häufigsten konsumierte Substanz darstellte [9, 60]. Die Prävalenz einer Nikotinabhängigkeit ist mit 40% bei Erwachsenen mit ADHS allerdings wesentlich höher als in einer Kontrollgruppe (19%) [33]. In Untersuchungen an klinischen Kollektiven von Suchtkranken fand sich in bis zu 25% der Patienten eine komorbide ADHS [18, 81]. Verschiedene Untersuchungen weisen darauf hin, dass die ADHS den Verlauf der Suchterkrankung moduliert und mit früherem Erstkrankungsalter, rascherer Progression von Substanzmissbrauch zu -abhängigkeit so-

wie häufigerem und intensiverem Substanzkonsum einhergeht [24, 79].

Insbesondere Patienten mit einer ADHS und komorbiden Störungen des Sozialverhaltens bzw. dissozialen Persönlichkeitsstörungen weisen häufig komorbide Suchterkrankungen auf und müssen als „Hochrisikogruppe“ mit besonders schwerem Verlauf und früherem Alter des Erstkonsums, hohem Schweregrad und hoher Rückfallhäufigkeit der Suchterkrankung eingeordnet werden [6, 17, 25].

Ätiologie von Suchterkrankungen bei ADHS

Genetik

In allen bisher durchgeführten Zwillingsuntersuchungen fand sich bei monozygoten Zwillingen in 60–90% eine ADHS bei beiden Geschwistern (Überblick: [69]) mit einem gemittelten Wert der Erblichkeit von 76% [19]. Damit gehört die ADHS zu den psychiatrischen Erkrankungen mit der höchsten Heritabilität, wobei von einer komplexen Vererbung mit dem Zusammenspiel vieler Gene mit relativ geringem Effekt und Penetranz und Umwelteinflüssen ausgegangen wird. In mehreren Kopplungs-, Fall-Kontroll- oder Familienstudien fanden sich Hinweise auf eine ätiologische Bedeutung bestimmter Polymorphismen des Dopamintransporters (VNTR, 10-Repeat), Dopamin-D₄-Rezeptors (Exon III, VTNR, 7-Repeat), Dopamin-D₅-Rezeptors (CA-Repeat, 148 bp), Dopamin-β-Hydroxyla-

se (TaqI A), SNAP-25 (T1065G) und des Serotonintransporters (5-HTTLPR long) bei der ADHS [2, 5, 19, 34].

Auch für Suchterkrankungen lassen sich familiäre Häufungen nachweisen, wobei polygenetische Übertragungsmechanismen und das Zusammenwirken mehrerer Gene untereinander sowie mit Umweltfaktoren sehr wahrscheinlich sind. Hierbei fanden sich v. a. Assoziationen mit genetischen Polymorphismen der Alkoholdehydrogenase und Aldehyddehydrogenase (Ethanolmetabolismus), des Zytochroms P450 [61, 77] (Übersicht: [74]) und des dopaminergen Systems, wie im Fall des Dopamin-D₂-Rezeptor-A1-Allels [50], der Polymorphismen des Dopamin-D₁-, -D₄- und -D₅-Rezeptors, des Dopamintransporters und der Monoaminoxidase (MAO) A (Übersicht: [74]).

Aus molekulargenetischer Sicht ergeben sich somit mögliche Zusammenhänge und gemeinsame Kandidatengene bei beiden Störungsbildern [14, 18, 26, 48, 49, 73].

Neuroanatomie

Ein sehr robust replizierbarer Befund, der mittels funktionell-bildgebenden Untersuchungen bei suchterkrankten Patienten unabhängig von der missbrauchten Substanz nachgewiesen werden kann, betrifft Veränderungen im mesolimbischen Belohnungssystem (bestehend aus Afferenzen und Efferenzen zwischen ventralem Tegmentum, Präfrontalkortex, Nucleus caudatus, Putamen, Nucleus accumbens, Hippokampus und Amygdala). Das mesolimbische Belohnungssystem ist Teil des Motivationssystems, welches Verhalten in Bezug auf natürliche Verstärker wie Nahrung, Sex und soziale Interaktion reguliert. Unter Verstärker („Belohnung“) versteht man Reize, die zum Wiederauftreten der belohnenden Handlung führen. So modulieren Belohnungen zielgerichtetes Verhalten und haben einen positiven motivationalen Wert [53].

Das mesolimbische Belohnungssystem hat eine zentrale Rolle bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Suchterkrankungen. Es ist über eine Erhöhung der dopaminergen Neurotransmission insbesondere im Ncl. accumbens ein zentraler Ansatzpunkt aller psychoaktiven Substan-

zen und spielt in der Entwicklung von Toleranz und der damit verbundenen Steigerung der Drogendosis eine Rolle. Bei Suchtkranken findet sich in funktionell-bildgebenden Untersuchungen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen bei der Präsentation von drogenassoziierten Reizen, z. B. alkoholischen Getränken, Zigaretenschachteln oder Kokainpulver, eine erhöhte Aktivität im Striatum und in den Amygdala, während sich eine verminderte Aktivität bei der Präsentation von natürlichen Verstärkern wie z. B. Geld oder erotischen Schlüsselreizen findet [22, 78, 85].

Neuere funktionell-bildgebende Studien unter Verwendung von Belohnungsparadigmen ergeben ebenfalls Hinweise für eine Beteiligung des mesolimbischen Belohnungssystems bei der ADHS. So konnte in einer Studie von Scheres et al. [57] bei unmedizierten Jugendlichen mit ADHS eine verminderte Aktivität im ventralen Striatum im Vergleich zu Gesunden bei Antizipation von Geldgewinn gezeigt werden. Hierbei waren hyperaktive und impulsive Symptome mit der Aktivität im ventralen Striatum negativ korreliert. Impulsivität wird u. a. als Erklärungsansatz für die erhöhte Vulnerabilität gegenüber einer Suchterkrankung postuliert. In einem ähnlichen Studiendesign konnte im Vergleich zu Kontrollpersonen eine verminderte Aktivität im ventralen Striatum bei unmedizierten Erwachsenen mit einer ADHS bei der Ankündigung von potenziellem Geldgewinn gefunden werden [67]. Ein vermindertes neuronales Ansprechen auf Belohnung bei der ADHS könnte ein erhöhtes kompensatorisches Neugierverhalten bzw. „Sensation-seeking-Verhalten“ bedingen, das auch mit Suchterkrankungen in Verbindung gebracht wird [52, 56]. Unter „sensation seeking“ wird ein Persönlichkeitsmerkmal verstanden, das durch eine Tendenz, neue und stimulierende Situationen aufzusuchen (z. B. vermehrte Suche nach einem Rauschgefühl) und durch die Bereitschaft, dafür ein erhöhtes Risiko einzugehen, charakterisiert ist. Ein vermindertes neuronales Ansprechen auf Belohnung bei der ADHS könnte auch den Versuch der Selbstmedikation durch Substanzkonsum hervorrufen [40]. Diese Befunde weisen darauf hin, dass das meso-

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

G. Paskalis · F. Kiefer · A. Diehl · B. Alm · E. Sobanski

Methylphenidat. Therapieoption bei ADHS und Suchterkrankung im Erwachsenenalter?

Zusammenfassung

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter ist häufig mit komorbiden Suchterkrankungen assoziiert. Behandlungsalgorithmen sind bislang nicht verfügbar. Ungeklärt ist insbesondere die Frage, ob der Einsatz von Methylphenidat (MPH) bei erwachsenen Patienten mit ADHS und komorbider Suchterkrankung gerechtfertigt ist. Während tierexperimentelle Studien auf ein Suchtpotenzial bei intravenöser Applikation hinweisen, scheint für Menschen das Missbrauchspotenzial von MPH bei sachgerechtem oralen Einsatz gering zu sein. Ob eine MPH-Behandlung der ADHS im Kindesalter protektiv gegenüber der Entwicklung einer Suchterkrankung im Erwachsenenalter wirkt, bleibt kontrovers diskutiert. Bei bislang noch inkonsistenter Datenlage zeigen einzelne Studien und eigene Verlaufsbeob-

achtungen zur MPH-Therapie bei Suchtkranken mit einer ADHS neben der Reduktion von ADHS-Symptomatik auch eine Verminderung von Craving und Substanzgebrauch. Die Therapie mit MPH der ADHS des Erwachsenenalters mit komorbider Suchterkrankung sollte risikoadaptiert und unter besonderer Berücksichtigung der missbrauchten Substanz, von Abstinenzmotivation und Qualität der Arzt-Patienten-Beziehung kritisch abgewogen, regelmäßig kontrolliert und in Verbindung mit suchtmedizinischen und störungsorientierten psychotherapeutischen/psychoedukativen Maßnahmen durchgeführt werden.

Schlüsselwörter

Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung · Sucht · Alkoholabhängigkeit · Methylphenidat · Erwachsene

Methylphenidate. Therapy option for adults with ADHD and comorbid substance use disorder?

Summary

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in adults is often associated with a comorbid substance use disorder (SUD). To date, no treatment algorithms are available. The question of whether the administration of methylphenidate (MPH) is justified in the treatment of adult patients with ADHD and comorbid SUD still remains unclear. While animal studies indicate an addictive potential of intravenous application of the drug, controlled oral treatment with MPH does not seem to carry the potential for abuse in humans. It remains controversial whether MPH treatment of ADHD during childhood protects against the development of SUD during adulthood. Although data remain inconsistent, a small number of studies and our own clinical observations of

ADHD patients with SUD treated with MPH support a reduction not only of ADHD-related symptoms, but also of craving and substance abuse. The treatment of the adult ADHD with comorbid SUD with MPH should be conducted after a risk-benefit assessment, taking into consideration the abused substances, the motivation to abstinence and the quality of the physician-patient relationship; it should be evaluated critically, monitored closely and accompanied by treatment of the SUD and specific psychotherapy/psychoeducation.

Keywords

Attention-deficit/hyperactivity disorder · Substance use disorder · Alcohol dependence · Methylphenidate · Adults

limbische Belohnungssystem eine wichtige neurobiologische Schnittstelle zwischen Suchterkrankungen und ADHS darstellt [67].

Pharmakokinetik von MPH

Methylphenidat bewirkt eine reversible Blockade des Dopamintransporters (DAT) und mit geringerer Affinität auch des Noradrenalin- und Serotonintransporters. Daraus resultiert eine Erhöhung des extrazellulären Dopamins v. a. im Striatum [64].

Bei einem Vergleich der Pharmakokinetik von oral und intravenös (i.v.) verabreichtem MPH konnte gezeigt werden, dass die orale Gabe von MPH keine Euphorisierungsgefühle verursacht. Allerdings fand sich, dass durch i.v. verabreichtes MPH in Abhängigkeit von der injizierten Dosis bzw. des Ausmaßes der Dopamintransporterblockade (mind. >50%) sowie von der Geschwindigkeit des Dopaminanstiegs im Ncl. accumbens Euphorisierungsgefühle ausgelöst werden können. Bei oraler Gabe kann wegen des langsamen Anstiegs der MPH-Plasmakonzentrationen (C_{max} nach 60 min) keine Euphorisierung ausgelöst werden. Bei intravenöser Gabe werden ca. 6-mal schneller als bei oraler Gabe maximale Plasmaspiegel erreicht (C_{max} nach 4–10 min). Dies ist der Anflutungsgeschwindigkeit von Kokain vergleichbar, wobei MPH mit 90 min deutlicher länger als Kokain (20 min) den DAT blockiert. Da in dieser Zeit auch keine erneute Euphorisierung durch eine Wiederholung der Zufuhr von MPH ausgelöst werden kann, ist der Euphorisierungseffekt von i.v. appliziertem MPH im Vergleich zu Kokain selbstlimitierend [75].

Präklinische Ergebnisse zum Missbrauchspotenzial von MPH

In einem Übersichtsartikel kommen Kollins et al. [30] anhand der Auswertung von insgesamt 28 – überwiegend an Ratten und Rhesus-Affen – durchgeführten tierexperimentellen Studien, in denen MPH parenteral appliziert wurde, zu dem Schluss, dass i.v. appliziertes MPH als Suchtmittel einzustufen ist. In diesen Studien – wie für die tierexperimentelle Suchtforschung üb-

lich – bediente man sich zur Operationalisierung des Suchtpotenzials klassischer Paradigmen wie der Eigenverabreichung und der Stimulusdiskrimination. Bei der Eigenverabreichung konnten sich Versuchstiere über einen Katheter – in 10 von 11 Studien intravenös und in einer Studie intraperitoneal – selbst MPH applizieren. Dabei zeigte sich über alle Studien hinweg eine gesteigerte Selbstverabreichung, die dosisabhängig war. In 6 Studien wurde parallel Kokain getestet. Dabei erwiesen sich die Applikationskurven von MPH und Kokain als nahezu identisch. Bei der sog. Stimulusdiskrimination wurden Versuchstiere für eine Substanz (z. B. Kokain) trainiert und es wurde daraufhin untersucht, ob sie diese von Methylphenidat unterscheiden können. Bei 15 von 17 der analysierten Studien zur Stimulusdiskrimination fanden Kollins et al. hohe Übereinstimmungen im Stimulusdiskriminationstest für MPH, Kokain und Amphetamin, was auf eine ähnliche Wirkung bzw. ein ähnliches Suchtpotenzial deutet. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist allerdings zu berücksichtigen, dass MPH 1.) nur parenteral, 2.) in sehr hohen und weit über den beim Menschen üblichen therapeutischen Dosierungen liegenden Mengen verabreicht wurde und 3.) die suchterzeugenden Effekte bei gesunden Tieren nachzuweisen waren. Bei der Übertragung der tierexperimentellen Befunde auf den Menschen gibt es außerdem auch gewisse Einschränkungen; so ist beispielsweise die Halbwertszeit von MPH bei Ratten kürzer als beim Menschen [32, 76].

Weitere tierexperimentelle Untersuchungen bei Ratten lieferten widersprüchliche Ergebnisse: Während Brandon und Mitarbeiter [10] bei Ratten nach MPH-Behandlung eine erhöhte Neigung zu Kokainkonsum fanden, lieferten Studien im gleichen experimentellen Design Ergebnisse, die gegen eine suchterzeugende Wirkung von Methylphenidat sprechen [3, 12, 38]. In einem alternativen Untersuchungsdesign behandelten Shen und Choong [62] Ratten, die pränatal Ethanol ausgesetzt wurden, mit MPH. Hierbei führt eine pränatale Ethanolexposition zu einer reduzierten Aktivität dopaminerger Neurone und gilt als ein Tiermodell für die ADHS. Bei den ethanol exponierten Ratten kam es nach MPH-Gabe zu einer

Normalisierung der Aktivität dopaminerger Neurone, während gesunde Ratten eine Zunahme der dopaminergen Neurotransmission im ventralen Tegmentum zeigten. Diesem Vorgang kommt bei der Sensitivierung gegenüber Suchtmitteln eine Schlüsselbedeutung zu. Unter Sensitivierung wird eine Steigerung der Anreizqualität einer Substanz bei wiederholtem Konsum und eine damit verbundene Zunahme der Verstärkerintensität verstanden, woraus ein zunehmendes Verlangen („Craving“) nach weiterem Substanzkonsum resultiert.

Klinische Ergebnisse zum Missbrauchspotenzial von MPH

In der bereits erwähnten Übersichtsarbeit werteten Kollins et al. [30] auch 32 klinische Studien zum Missbrauchspotenzial von MPH aus. Ähnlich wie bei den tierexperimentellen Studien wurden Substanzselbstverabreichung, Substanzdiskrimination und das Auftreten von subjektiven Effekten von MPH wie Euphorie- („high“) oder Aktivierungsgefühle („stimulated“) für die Auswertung herangezogen. Bei der Interpretation dieser Resultate ist zu berücksichtigen, dass es sich bei den ausgewerteten Studien überwiegend um Studien bei Personen ohne ADHS handelte; nur insgesamt 4 dieser Studien wurden an Patienten mit einer ADHS durchgeführt. Bei 22 von 32 Studien wurde MPH oral verabreicht. Keine dieser Studien war randomisiert und doppelblind placebo-kontrolliert.

Die Ergebnisse der klinischen Studien sind im Vergleich zu den präklinischen Daten heterogener. Nur zwei der 4 Studien zur Substanzselbstverabreichung ergaben Hinweise für ein Missbrauchspotenzial von MPH. Dieses den Tierexperimenten widersprechende Ergebnis wurde auf die unterschiedlichen Applikationswege zurückgeführt. Andererseits zeigten alle 3 Studien zu Substanzdiskriminationseffekten, dass MPH Dextroamphetamin und Kokain voll ersetzen konnte. In 18 von 25 Studien zu subjektiven Effekten von MPH wurden Effekte wie „high“ oder Craving nachgewiesen. In 8 dieser 18 Studien wurde MPH allerdings intravenös appliziert, 3 von 18 Studien wurden an Patienten mit Kokainmissbrauch und

keine der Untersuchungen an Patienten mit ADHS durchgeführt. In den Studien an Kindern mit einer ADHS waren keine derartigen subjektiven Effekte zu beobachten. In einer späteren Arbeit kamen Kollins et al. [31] unter Berücksichtigung der pharmakokinetischen Eigenschaften von MPH zu dem Ergebnis, dass im klinischen Setting, d. h. bei Vorliegen einer ADHS und oraler Applikation, keine Hinweise für ein Missbrauchspotenzial von MPH zu finden sind.

Eine Metaanalyse einer retrospektiven und 5 prospektiver Studien, die den Zusammenhang einer MPH-Behandlung im Kindesalter und einer späteren Suchterkrankung im Jugendalter im Vergleich zu einer im Kindesalter unbehandelten ADHS-Kontrollgruppe untersuchte, zeigte ein 1,9fach erhöhtes Risiko für eine Suchterkrankung in der unbehandelten im Vergleich zur behandelten Gruppe. Die Studien, bei denen der Nachuntersuchungszeitraum im Jugendalter lag, zeigten stärkere protektive Effekte als die Studien, bei denen die Nachuntersuchung im jungen Erwachsenenalter lag [82].

In der sog. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD (MTA-Studie) in den USA [70, 71] wurden 579 Kinder mit einer ADHS über 14 Monaten prospektiv untersucht. Die Kinder waren 4 Therapiearmen zugeordnet: Therapie mit MPH, Verhaltenstherapie, Kombination aus MPH-Behandlung und Verhaltenstherapie und schließlich hausärztliche Grundversorgung (z. T. auch mit Medikation, jedoch ohne regelmäßige Kontrolle). Die Kinder wurden nach 24 und 36 Monaten nachuntersucht. Ein protektiver Effekt einer MPH-Behandlung auf den späteren Substanzkonsum konnte in den Nachuntersuchungen nicht eindeutig repliziert werden. So gaben nach 24 Monaten 11,7% aller MTA-Kinder im Vergleich zu 5,6% der Kinder einer Kontrollgruppe Substanzkonsum an. Auch nach 36 Monaten fand sich bei den zu diesem Zeitpunkt 11- bis 13-jährigen Kinder der MTA-Studie ein im Vergleich zur Kontrollgruppe häufigerer Substanzkonsum (17,4% vs. 7,8%). Kinder, die während der ersten 14 Monate der MTA-Studie ausschließlich eine medikamentöse Behandlung mit MPH erhielten, wiesen hierbei der Routinegrundversorgung („community care“) vergleich-

bare Prävalenzraten von Substanzkonsum auf (21,9% bzw. 19%), während Kinder, die eine intensive Verhaltenstherapie bzw. eine Kombinationsbehandlung aus Verhaltenstherapie und MPH-Behandlung erhalten hatten, im Nachuntersuchungszeitraum die geringsten Prävalenzraten von Substanzkonsum aufwiesen (13% bzw. 16%) [47]. Sicherlich ist aber anhand der vorhandenen Daten eindeutig die Schlussfolgerung gerechtfertigt, dass eine MPH-Behandlung einer ADHS im Kindesalter nicht die Entwicklung einer Suchterkrankung im Jugendalter begünstigt.

Zwei weitere aktuell publizierte, prospektiv und kontrolliert durchgeführte Studien konnten dagegen weder einen positiven, noch einen negativen Einfluss einer Medikation von Kindern mit einer ADHS auf die Entstehung einer Suchterkrankung im Erwachsenenalter belegen. In der Studie von Mannuzza et al. [39] wurden 176 Jungen mit einer ADHS im Alter zwischen 6 und 12 Jahren mit MPH behandelt und in der Spätadoleszenz bzw. im frühen Erwachsenenalter (18,4 und 25,3 Jahre im Durchschnitt) geblindet nachuntersucht und mit einer Kontrollgruppe ohne ADHS verglichen. Hierbei fand sich ein Zusammenhang zwischen spätem Alter bei Behandlungsbeginn und Auftreten einer Suchterkrankung, die allerdings durch das gleichzeitige Vorhandensein einer antisozialen Persönlichkeitsstörung erklärt wurde. Die Studie von Biederman et al. [7] umfasste einen Beobachtungszeitraum von 10 Jahren mit 112 ursprünglich 6- bis 17-jährigen Kindern mit einer ADHS, wobei nur eine Gruppe davon mit Stimulanzien behandelt worden war. In dieser Untersuchung fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Stimulanzienbehandlung und einer späteren Suchterkrankung.

In einer Stellungnahme hat die Bundesärztekammer [11] die geringe Bedeutung von MPH in der Drogenszene und die lediglich sporadisch berichteten Fälle von MPH-Missbrauch im Verhältnis zu der mehr als 40 Jahre andauernden Verordnung hervorgehoben. Uneinigkeit besteht jedoch darüber, welchen Anteil die missbräuchliche Verwendung des Medikaments an der verordneten Gesamtmenge darstellt. Eine an der Universität von Michigan durchgeführte Untersuchung

ergab eine Zunahme des Stimulanzienmissbrauchs unter Studenten von 6,2% auf 9,9% zwischen 1990 und 1993, wobei der MPH-Missbrauch mit 1% konstant blieb [29]. In der Studie von Arria et al. [4] gaben 18% der 1208 befragten Studenten ohne eine ADHS an der Universität von Maryland Erfahrungen mit der nichtindizierten Einnahme von Stimulanzien an; zusätzlich bestand eine positive Assoziation zu Alkohol- bzw. Cannabiskonsummustern. Aus diesen Studiendaten ist nicht auf ein prinzipiell hohes Suchtpotenzial von ADHS-Medikamenten bei Nichterkrankten zu schließen, sie legen jedoch nahe, dass Stimulanzien von Personen mit Drogenerfahrung missbräuchlich verwendet werden.

Medikation suchtkranker Patienten mit MPH

Da bei den meisten pharmakologischen Behandlungsstudien komorbide Suchterkrankungen ein Ausschlusskriterium darstellen, ist die Datenlage zur MPH-Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer ADHS und Suchterkrankungen limitiert. Erste Einzelfallberichte deuteten aber darauf hin, dass eine MPH-Behandlung von Erwachsenen mit einer ADHS Substanzkonsum und Craving reduziert bzw. die Abstinenz stabilisiert. In einer offenen Studie an 12 kokainabhängigen Patienten, die 12 Wochen lang mit 40–80 mg MPH behandelt wurden, zeigte sich eine deutliche Verringerung der ADHS-Symptomatik sowie des Suchtmittelkonsums [37]. In einer offenen Studie von Somoza et al. [65] an 41 Erwachsenen mit einer ADHS und komorbider Kokainabhängigkeit zeigte sich unter 10-wöchiger Behandlung mit MPH sowohl eine Reduktion der ADHS-Symptomatik als auch des Kokainkonsums. Schubiner et al. berichteten [59] über eine langfristige Abstinenz von 3 alkohol- und drogenabhängigen Patienten über 2 bis 3 Jahre unter MPH-Behandlung.

Aktuellere placebokontrollierte Studien, in denen erwachsene Patienten mit ADHS und komorbider Suchterkrankung mit MPH behandelt wurden, erbringen weniger einheitliche Ergebnisse. Schubiner et al. [58] beschreiben unter einer 12-wöchigen MPH-Therapie bei 48

kokainabhängigen Patienten mit ADHS eine signifikante Reduktion der ADHS-Symptomatik gegenüber Placebo bei allerdings unverändertem Kokainkonsum und Kokain-Craving – andererseits auch keine Verschlechterung des Kokainkonsumverhaltens. Dahingegen berichten Levin et al. [35] in einer 14-wöchigen placebokontrollierten Studie an 106 kokainabhängigen Patienten über eine klinische Verbesserung der ADHS-Symptomatik in sowohl der Verum- als auch der Placebogruppe – beide Gruppen erhielten parallel wöchentlich kognitive Verhaltenstherapie – und über eine signifikante Reduktion des Kokainkonsums unter MPH-Behandlung im Vergleich zu Placebo. In einer weiteren placebokontrollierten 12-wöchigen Behandlungsstudie an 98 methadonsubstituierten Patienten wurde der Einfluss von MPH auf ADHS-Symptomatik und Kokainbeikonsum untersucht, wobei keine klare Überlegenheit von MPH gegenüber Placebo bezüglich der Reduktion der ADHS-Symptomatik belegt werden konnte, andererseits in der MPH-Gruppe auch kein Missbrauch des Medikaments oder Exazerbation der Kokainsucht auftrat [36]. In einer placebokontrollierten Studie im Cross-over-Design über 8 Wochen mit 0,6 mg MPH/kg Körpergewicht [13] an 25 drogenabhängigen Patienten reduzierte die MPH-Behandlung die ADHS-Symptomatik und den Substanzkonsum zwar klinisch relevant, aber statistisch nicht signifikant. In einer randomisierten, placebokontrollierten 6-wöchigen Studie an 146 erwachsenen Patienten die mit 1,1 mg MPH/kg Körpergewicht eine höhere MPH-Dosis erhielten, zeigte sich eine signifikante Überlegenheit der MPH-Behandlung bez. der Verbesserung der ADHS-Symptomatik gegenüber Placebo. Komorbide Störungen – u. a. auch Suchterkrankungen – hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Behandlungs-Outcome [66].

Insofern ist die Studienlage bez. einer Reduktion der ADHS-Symptomatik durch eine MPH-Behandlung und des Einflusses auf eine komorbide Suchterkrankung derzeit uneinheitlich, wobei sich in keiner Studie Hinweise auf schwerwiegende Nebenwirkungen unter Medikation mit MPH, noch auf MPH-Missbrauch oder eine Exazerbation der beste-

henden Suchterkrankung finden. Auch in der klinischen Praxis berichten Patienten mit ADHS und Drogenmissbrauch häufig, dass der Drogenkonsum keine euphorisierenden Effekte bewirkt hätte und dass sie sich klar und geordnet unter MPH fühlen.

Im klinischen Alltag wird derzeit bei Patienten mit ADHS und komorbider Suchterkrankung MPH sehr zurückhaltend eingesetzt; dies ist neben der inkonsistenten Datenlage auch durch die derzeit in Deutschland im Gegensatz zu anderen Ländern, z. B. den USA, noch notwendige Off-Label-Verordnung von MPH bei Erwachsenen mit ADHS begründet. Für den klinischen Umgang schlagen Wolf et al. [84] vor, die Behandlung mit MPH bei Suchterkrankten erst dann zu beginnen, wenn zwei Medikamente der 1. Wahl, z. B. trizyklische Antidepressiva, MAO-Hemmer und/oder selektiv noradrenerge Antidepressiva erfolglos geblieben sind. Von verschiedenen anderen Autoren wird dahingegen ein risikoadaptierter Behandlungsansatz unter Beurteilung der Suchtgefährdung vor Behandlungsbeginn empfohlen [42, 72].

So sind Patienten mit jahrelanger Abstinenz von Suchtmitteln hinsichtlich ihrer Suchtgefährdung einer „Low-risk-Population“ zuzuordnen und bei dieser Zuordnung MPH als Medikament der 1. Wahl zur Behandlung einer ADHS einzusetzen. Dabei wird dringend empfohlen, Retardpräparate zu verwenden, um das Risiko eines Missbrauchs zu minimieren, und ein regelmäßiges Monitoring der Behandlungs-Adherence sowie eine eingehende Beratung und Information der Patienten durchzuführen. Patienten mit aktuellem Substanzmissbrauch sind der Gruppe mittleren Risikos („moderate risk“) zuzuordnen. Entsprechend kann auch bei dieser Population unter der Voraussetzung eines hochfrequenten und eng überwachten Monitorings mit regelmäßigen Drogenscreenings, sorgfältiger Dokumentation der ausgestellten MPH-Rezepte und unter Verwendung von Retardpräparaten sowie der regelmäßigen Überprüfung auf Hinweise eines möglichen MPH-Missbrauchs (mehrfach verlorene Rezepte, Veränderung von Stimmung und Antrieb, Psychosezeichen oder Zeichen einer Überdosierung) MPH als Medikation

der 1. Wahl eingesetzt werden. Patienten mit ADHS und komorbider Abhängigkeit sind der „High-risk-Gruppe“ zuzuordnen. Es besteht Konsens darüber, dass vor einer Medikation mit MPH erst eine Entgiftung erfolgen und die Abstinenz regelmäßig kontrolliert bzw. bei schwerer Ausprägung der Suchtsymptomatik neben einer erfolgreichen Entgiftung ggf. auch eine Entwöhnungsbehandlung durchgeführt werden sollte. Derzeit wird nach Expertenkonsensus weiterhin davon ausgegangen, dass nach einem Monat stabiler Abstinenz das Vorliegen einer ADHS-Symptomatik reliabel eingeschätzt werden kann. Bei Patienten mit diesen Charakteristika und relevanter Beeinträchtigung durch ADHS sind erst Therapieversuche mit Medikamenten aus der Nichtstimulanzengruppe (z. B. Atomoxetin oder Bupropion) durchzuführen. Atomoxetin wurde bei Erwachsenen mit ADHS bereits mit Erfolg eingesetzt [1, 45, 46]. Bei allen beschriebenen Patientengruppen sollte unretardiertes MPH aufgrund der Gefahr der missbräuchlichen Verwendung nicht verordnet werden.

Grundsätzlich sind für die Entscheidung einer Medikation mit MPH immer die Qualität der Arzt-Patient-Beziehung und die Stabilität des Abstinenzwunsches des Patienten von großer Bedeutung. Weiterhin ist von Relevanz, welche Substanz konsumiert wurde. Mit Zurückhaltung sollte MPH polytoxikomanen Patienten mit parenteralem Drogenkonsum, Patienten, die in der Vorgeschichte mit Drogen gedealt haben oder Patienten mit dissozialen Persönlichkeitsstörungen verordnet werden. Problematisch kann die Tatsache sein, dass substanzabhängige Patienten oft höhere Dosen ihrer ADHS-Medikation benötigen. Eine komorbid vorliegende ADHS sollte in jedem Fall in den Gesamtbehandlungsplan einer Suchterkrankung einbezogen und spezifisch behandelt werden [41], da eine zeitnahe Behandlung der ADHS nach einer Entgiftung auch die Prognose der Suchterkrankung entscheidend bessern kann [83]. Die konsequente Inanspruchnahme von Psychotherapie (Verhaltenstherapie) ist neben den medikamentösen Interventionen unabdingbarer Bestandteil einer Behandlung von allen Patienten mit ADHS und komorbider Suchterkrankung [55].

Fazit für die Praxis

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von MPH im Einsatz bei einer ADHS und komorbider Suchterkrankung kann aktuell nicht abschließend geklärt werden. MPH zeigt im Vergleich zu anderen Therapieoptionen mit Abstand die beste Wirkung auf die Zielsymptome. Bei exakter Diagnostik und kontrollierter Therapie der komorbiden Suchterkrankung scheint kein zusätzliches Suchtpotenzial von einer sachgerechten Behandlung (retardiert, oral) mit MPH auszugehen. Insofern ist unserer Ansicht nach eine Behandlung mit MPH unter der Voraussetzung einer erfolgreichen Entgiftung und ggf. Entwöhnung, Abstinenz und regelmäßigen Nachsorge auch als Mittel der 1. Wahl zur Therapie der ADHS bei komorbider Suchterkrankung zu diskutieren. Verhaltenstherapeutische Ansätze ergänzen dabei die Pharmakotherapie.

Korrespondenzadresse

Dr. G. Paslakis



Klinik für Abhängiges Verhalten und Suchtmedizin,
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim,
Universität Heidelberg
J5, 68159 Mannheim
Georgios.Paslakis@
zi-mannheim.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Esther Sobanski: Advisory Boards: Janssen Cilag, Eli Lilly, Referententätigkeit für Medice, Janssen Cilag, Eli Lilly, Novartis. Barbara Alm: Advisory Board: Eli Lilly, Referententätigkeit für Eli Lilly, Novartis, Wyeth. Alle weiteren Autoren bestätigen: Es besteht kein Interessenkonflikt.

Literatur

- Adler LA, Spencer T, Brown TE et al (2009) Once-daily atomoxetine for adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a 6-month, double-blind trial. *J Clin Psychopharmacol* 29:44–50
- Albayrak O, Friedel S, Schimmelmann BG et al (2008) Genetic aspects in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Neural Transm* 115:305–315
- Andersen SL, Arvanitogiannis A, Pliakas AM et al (2002) Altered responsiveness to cocaine in rats exposed to methylphenidate during development. *Nat Neurosci* 5:13–14
- Arria AM, Caldeira KM, O’Grady KE et al (2008) Nonmedical use of prescription stimulants among college students: associations with attention-deficit-hyperactivity disorder and polydrug use. *Pharmacotherapy* 28:156–169

5. Asherson P (2004) Attention-deficit hyperactivity disorder in the post-genomic era. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 13(1):150–170
6. Barkley RA, Fischer M, Smallish L (2004) Young adult follow-up of hyperactive children: antisocial activities and drug use. *J Child Psychol Psychiatry* 45:195–211
7. Biederman J, Monuteaux MC, Spencer T et al (2008) Stimulant therapy and risk for subsequent substance use disorders in male adults with ADHD: a naturalistic controlled 10-year follow-up study. *Am J Psychiatry* 165:597–603
8. Biederman J, Mick E, Faraone SV (2000) Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry* 157:816–818
9. Biederman J, Wilens T, Mick E et al (1995) Psychoactive substance use disorders in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): effects of ADHD and psychiatric comorbidity. *Am J Psychiatry* 152:1652–1658
10. Brandon CL, Marinelli M, Baker LK et al (2001) Enhanced reactivity and vulnerability to cocaine following methylphenidate treatment in adolescent rats. *Neuropsychopharmacology* 25:651–661
11. Bundesärztekammer (2005): Stellungnahme zur „Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)“, Langfassung. Verfügbar unter: <http://www.bundesaeztekammer.de/downloads/ADHSLang.pdf>
12. Carlezon WA Jr, Mague SD, Andersen SL (2003) Enduring behavioral effects of early exposure to methylphenidate in rats. *Biol Psychiatry* 54:1330–1337
13. Carpentier PJ, Jong CA de, Dijkstra BA et al (2005) A controlled trial of methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders. *Addiction* 100:1868–1874
14. Comings DE, Gade-Andavolu R, Gonzalez N et al (2000) Comparison of the role of dopamine, serotonin, and noradrenaline genes in ADHD, ODD and conduct disorder: multivariate regression analysis of 20 genes. *Clin Genet* 57:178–196
15. Ebert D, Krause J, Roth-Sackenheim C (2003) ADHD in adulthood – guidelines based on expert consensus with DGPPN support. *Nervenarzt* 74:939–946
16. Fallgatter AJ, Jacob CP (2009) Comorbidity of substance use disorders and attention-deficit hyperactivity disorders: Pathogenesis and therapy. *Nervenarzt* Epub ahead of print
17. Faraone SV, Biederman J, Jetton JG et al (1997) Attention deficit disorder and conduct disorder: longitudinal evidence for a familial subtype. *Psychol Med* 27:291–300
18. Faraone SV, Doyle AE, Mick E et al (2001) Meta-analysis of the association between the 7-repeat allele of the dopamine D(4) receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 158:1052–1057
19. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE et al (2005) Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 57:1313–1323
20. Faraone SV, Spencer T, Aleardi M et al (2004) Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol* 24:24–29
21. Fayyad J, De GR, Kessler R et al (2007) Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry* 190:402–409
22. Hermann D, Smolka MN, Wrase J et al (2006) Blockade of cue-induced brain activation of abstinent alcoholics by a single administration of amisulpride as measured with fMRI. *Alcohol Clin Exp Res* 30:1349–1354
23. Jacob CP, Romanos J, Dempfle A et al (2007) Comorbidity of adult attention-deficit/hyperactivity disorder with focus on personality traits and related disorders in a tertiary referral center. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 257:309–317
24. Johann M, Bobbe G, Laufkotter R et al (2004) Attention-deficit hyperactivity disorder and alcohol dependence: a risk constellation. *Psychiatr Prax* 31(1):102–104
25. Katusic SK, Barbaresi WJ, Colligan RC et al (2005) Psychostimulant treatment and risk for substance abuse among young adults with a history of attention-deficit/hyperactivity disorder: a population-based, birth cohort study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 15:764–776
26. Kent L, Doerry U, Hardy E et al (2002) Evidence that variation at the serotonin transporter gene influences susceptibility to attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): an analysis and pooled analysis. *Mol Psychiatry* 7:908–912
27. Kessler RC, Adler L, Barkley R et al (2006) The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry* 163:716–723
28. Kessler RC, Angermeyer M, Anthony JC et al (2007) Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative. *World Psychiatry* 6:168–176
29. Kiefer F, Mann K (2007) Evidence-based treatment of alcoholism. *Nervenarzt* 78:1321–1329
30. Klein-Schwartz W (2002) Abuse and toxicity of methylphenidate. *Curr Opin Pediatr* 14:219–223
31. Kollins SH, MacDonald EK, Rush CR (2001) Assessing the abuse potential of methylphenidate in nonhuman and human subjects: a review. *Pharmacol Biochem Behav* 68:611–627
32. Kollins SH (2003) Comparing the abuse potential of methylphenidate versus other stimulants: a review of available evidence and relevance to the ADHD patient. *J Clin Psychiatry* 64(11):14–18
33. Kuczenski R, Segal DS (2005) Stimulant actions in rodents: implications for attention-deficit/hyperactivity disorder treatment and potential substance abuse. *Biol Psychiatry* 57:1391–1396
34. Lambert NM, Hartsough CS (1998) Prospective study of tobacco smoking and substance dependencies among samples of ADHD and non-ADHD participants. *J Learn Disabil* 31:533–544
35. Lesch KP, Timmesfeld N, Renner TJ et al (2008) Molecular genetics of adult ADHD: converging evidence from genome-wide association and extended pedigree linkage studies. *J Neural Transm* 115:1573–1585
36. Levin FR, Evans SM, Brooks DJ et al (2007) Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate and placebo. *Drug Alcohol Depend* 87:20–29
37. Levin FR, Evans SM, Brooks DJ et al (2006) Treatment of methadone-maintained patients with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate, bupropion and placebo. *Drug Alcohol Depend* 81:137–148
38. Levin FR, Evans SM, McDowell DM et al (1998) Methylphenidate treatment for cocaine abusers with adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 59:300–305
39. Mague SD, Andersen SL, Carlezon WA Jr (2005) Early developmental exposure to methylphenidate reduces cocaine-induced potentiation of brain stimulation reward in rats. *Biol Psychiatry* 57:120–125
40. Mannuzza S, Klein RG, Truong NL et al (2008) Age of methylphenidate treatment initiation in children with ADHD and later substance abuse: prospective follow-up into adulthood. *Am J Psychiatry* 165:604–609.
41. Mannuzza S, Klein RG, Bonagura N et al (1991) Hyperactive boys almost grown up. V. Replication of psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 48:77–83
42. Mariani JJ, Levin FR (2007) Treatment strategies for co-occurring ADHD and substance use disorders. *Am J Addict* 16(1):45–54
43. Marks DJ, Newcorn JH, Halperin JM (2001) Comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Ann NY Acad Sci* 931:216–238
44. Medori R, Ramos-Quiroga JA, Casas M et al (2008) A randomized, placebo-controlled trial of three fixed dosages of prolonged-release OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 63:981–989
45. Michelson D, Adler L, Spencer T et al (2003) Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies. *Biol Psychiatry* 53:112–120
46. Michelson D, Allen AJ, Busner J et al (2002) Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 159:1896–1901
47. Molina BS, Flory K, Hinshaw SP et al (2007) Delinquent behavior and emerging substance use in the MTA at 36 months: prevalence, course, and treatment effects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46:1028–1040
48. Noble EP (1998) The D2 dopamine receptor gene: a review of association studies in alcoholism and phenotypes. *Alcohol* 16:33–45
49. Noble EP, Ozkaragoz TZ, Ritchie TL et al (1998) D2 and D4 dopamine receptor polymorphisms and personality. *Am J Med Genet* 81:257–267
50. Noble EP (2000) Addiction and its reward process through polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene: a review. *Eur Psychiatry* 15:79–89
51. Pliszka S (2007) Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46:894–921
52. Reuter J, Raedler T, Rose M et al (2005) Pathological gambling is linked to reduced activation of the mesolimbic reward system. *Nat Neurosci* 8:147–148
53. Robinson TE, Berridge KC (2008) The incentive sensitization theory of addiction: some current issues. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 363:3137–3146 Review
54. Rosler M, Fischer R, Ammer R et al (2009) A randomized, placebo-controlled, 24-week, study of low-dose extended-release methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 259:120–129
55. Safren SA (2006) Cognitive-behavioral approaches to ADHD treatment in adulthood. *J Clin Psychiatry* 67(8):46–50
56. Sagvolden T, Aase H, Zeiner P et al (1998) Altered reinforcement mechanisms in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Behav Brain Res* 94:61–71
57. Scheres A, Milham MP, Knutson B et al (2007) Ventral striatal hypo-responsiveness during reward anticipation in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 61:720–724

58. Schubiner H, Saules KK, Arfken CL et al (2002) Double-blind placebo-controlled trial of methylphenidate in the treatment of adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. *Exp Clin Psychopharmacol* 10:286–294
59. Schubiner H, Tzelepis A, Isaacson JH (1995) The dual diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder and substance abuse: case reports and literature review. *J Clin Psychiatry* 56:146–150
60. Schubiner H, Tzelepis A, Milberger S et al (2000) Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder and conduct disorder among substance abusers. *J Clin Psychiatry* 61:244–251
61. Schuckit MA (2000) Genetics of the risk for alcoholism. *Am J Addict* 9:103–112
62. Shen RY, Choong KC (2006) Different adaptations in ventral tegmental area dopamine neurons in control and ethanol exposed rats after methylphenidate treatment. *Biol Psychiatry* 59:635–642
63. Sobanski E (2006) Psychiatric comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 256 [Suppl 1]:26–31
64. Solanto MV (2002) Dopamine dysfunction in ADHD: integrating clinical and basic neuroscience research. *Behav Brain Res* 130:65–71
65. Somoza EC, Winhusen TM, Bridge TP et al (2004) An open-label pilot study of methylphenidate in the treatment of cocaine dependent patients with adult attention deficit/hyperactivity disorder. *J Addict Dis* 23:77–92
66. Spencer T, Biederman J, Wilens T et al (2005) A large, double-blind, randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 57:456–463
67. Stoy M, Heinz A, Ströhle A (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
68. Sullivan MA, Rudnik-Levin F (2001) Attention deficit/hyperactivity disorder and substance abuse. Diagnostic and therapeutic considerations. *Ann N Y Acad Sci* 931:251–270
69. Thapar A, O'Donovan M, Owen MJ (2005) The genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Hum Mol Genet* 14 (2):275–282
70. The MTA Cooperative Group (1999) 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* 56:1073–1086
71. The MTA Cooperative Group (1999) Moderators and mediators of treatment response for children with attention-deficit/hyperactivity disorder: the multimodal treatment study of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 56:1088–1096
72. Upadhyaya HP (2007) Managing attention-deficit/hyperactivity disorder in the presence of substance use disorder. *J Clin Psychiatry* 68(11):23–30
73. Vandenbergh DJ, Thompson MD, Cook EH et al (2000) Human dopamine transporter gene: coding region conservation among normal, Tourette's disorder, alcohol dependence and attention-deficit hyperactivity disorder populations. *Mol Psychiatry* 5:283–292
74. Vanyukov MM, Tarter RE (2000) Genetic studies of substance abuse. *Drug Alcohol Depend* 59:101–123
75. Volkow ND, Ding YS, Fowler JS et al (1995) Is methylphenidate like cocaine? Studies on their pharmacokinetics and distribution in the human brain. *Arch Gen Psychiatry* 52:456–463
76. Volkow ND, Swanson JM (2003) Variables that affect the clinical use and abuse of methylphenidate in the treatment of ADHD. *Am J Psychiatry* 160:1909–1918
77. Walton R, Johnstone E, Munafo M et al (2001) Genetic clues to the molecular basis of tobacco addiction and progress towards personalized therapy. *Trends Mol Med* 7:70–76
78. Weiss F (2005) Neurobiology of craving, conditioned reward and relapse. *Curr Opin Pharmacol* 5:9–19
79. Wilens TE (2006) Attention-deficit/hyperactivity disorder and the substance use disorders: the nature of the relationship, subtypes at risk, and treatment issues. *Psychiatr Clin North Am* 27:283–301
80. Wilens TE (2006) Attention deficit hyperactivity disorder and substance use disorders. *Am J Psychiatry* 163:2059–2063
81. Wilens TE, Biederman J (2006) Alcohol, drugs, and attention-deficit/hyperactivity disorder: a model for the study of addictions in youth. *J Psychopharmacol* 20:580–588
82. Wilens TE, Faraone SV, Biederman J et al (2003) Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. *Pediatrics* 111:179–185
83. Wilson JJ, Levin FR (2005) Attention-deficit/hyperactivity disorder and early-onset substance use disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 15:751–763
84. Wolf U, Golombek U, Diefenbacher A (2006) Diagnosis and treatment of the attention-deficit/hyperactivity syndrome (ADHS) in adults with drug addiction in in-patient and out-patient setting. *Psychiatr Prax* 33:240–244
85. Wrase J, Grusser SM, Heinz A (2006) Cue-induced alcohol craving. Neurobiological correlates and clinical relevance. *Nervenarzt* 77:1051–1058, 1060

Die Redaktion von *Der Nervenarzt* freut sich über die rege Beteiligung anlässlich der in Heft 10/2009 beiliegenden „Leserbefragung 2009“.



Wir bedanken uns bei den Lesern, die mit der Rücksendung des Fragebogens aktiv zur Weiterentwicklung von *Der Nervenarzt* beitragen.

Gewinner des Hauptpreises

Joachim Loch, Münster

Gewinner der Preise 2 bis 10

Manuela Dudeck, Greifswald
 Dr. Christian Jansen, Münster
 Eva Maria Kemke, Gärtingen
 Dr. H.-J. Klaus, Sickinge-Neuerkerode
 Pavol Lengen, Bayreuth
 Holger Sess, Rostock
 Anne Stechmann, Freiburg
 Valentina Tesky, Griesheim
 Biro Zoltan, Kaiserslautern

Viel Spaß bei der Lektüre wünscht Ihnen die Redaktion von *Der Nervenarzt*