

Methylphenidate and the development of substance abuse

► Heike Leupold¹, Jakob Hein² & Michael Huss¹

Methylphenidat und Suchtentwicklung

Key words

Methylphenidate, development of substance abuse, ADHD

Schlüsselwörter

Methylphenidat, Suchtentwicklung, ADHS

Abstract

Aims: Does pharmacotherapy with methylphenidate (MPH) lead to an increased risk of developing a substance-abuse disorder? **Method:** The results of a systematic literature review are presented and summarised. **Results:** Animal, experimental studies suggest that there is an increased risk of substance abuse after MPH administration. In contrast, clinical studies show a protective effect against abuse. **Conclusions:** The currently available evidence shows a different pattern of results for animal, experimental and clinical studies. Therapeutic use of MPH during infancy seems to result in a decreased risk of developing a substance-abuse disorder.

Zusammenfassung

Fragestellung: Führt die medikamentöse Behandlung mit Methylphenidat (MPH) zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Substanzmissbrauchs? **Methodik:** In einem Übersichtsartikel werden die Ergebnisse einer systematischen Literaturrecherche zusammengefasst. **Ergebnisse:** Tierexperimentelle Studien weisen auf ein erhöhtes Suchtpotenzial nach MPH-Gabe hin. Im Gegensatz dazu zeigen klinische Studien suchtprotektive Effekte. **Schlussfolgerungen:** Die derzeit verfügbare Evidenz weist ein unterschiedliches Bild zwischen tierexperimentellen und klinischen Studien auf. Der therapeutische Einsatz von MPH im Kindesalter scheint langfristig mit einer Reduktion des Suchtrisikos einherzugehen.

Einleitung

Die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) gilt als die häufigste psychiatrische Störung im Kindesalter. Die Prävalenz beträgt 3 bis 5% der Schulkinder (Goldman, Genel, Bezman & Slanetz, 1998) bzw. 5 bis 10% über alle Altersstufen verteilt (Swanson et al., 1998). Für Deutschland ist im Rahmen des Kinder- und Jugendsurvey (www.kiggs.de) eine Prävalenz von rund 4% zu erwarten (Huss & Lehmkuhl, 2005). Methylphenidat (MPH) ist Mittel der ersten Wahl bei der medikamentösen Behandlung der hyperkinetischen Störung und stellt die häufigste Intervention bei der Behandlung des Störungsbildes dar (MTA Cooperative Group, 1999. Swanson et al., 1993. Swanson et al., 1998). Bei den meisten auf dem Markt befindlichen MPH-Präparaten handelt es sich um racemische Gemische aus jeweils 50% rechts- und linksdrehenden MPH-Isomeren. Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Stimulanzien wurden in über 150 randomi-

- 1 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Berlin
- 2 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, CCM, Berlin

sierten kontrollierten Studien nachgewiesen (Hechtman und Greenfield, 2003. MTA Cooperative Group, 1999. Spencer et al., 1996. Swanson et al., 1993. Wilens, Faraone, Biederman & Gunawardene, 2003). Trotz der weiten Verbreitung und der jahrzehntelangen Erfahrung in der Verordnung von MPH ist das Wissen über Langzeiteffekte auf Gehirnstruktur und -funktion, auch im Zusammenhang mit der Frage nach dem Suchtrisiko, noch gering. ADHS ist zudem eine häufige Diagnose bei Patienten mit Substanzmissbrauch und -abhängigkeit, meist in Kombination mit einer Störung des Sozialverhaltens im Jugendalter oder antisozialer Persönlichkeitsstörung im Erwachsenenalter (Biederman et al., 1995. Levin & Kleber, 1995. Wilens, Biederman, Spender & Frances, 1994). 20–30% der Erwachsenen mit Substanzmissbrauch/-abhängigkeit weisen eine Komorbidität mit ADHS auf und ungefähr 20–40% der Erwachsenen mit ADHS berichten über aktuellen oder zurückliegenden Substanzmissbrauch (Gordon, Tulak & Troncale, 2004; Schubiner, 2005).

Aus tierexperimentellen und klinischen Untersuchungen (z. B. mittels Positronenemissionstomographie) ist bekannt, dass MPH in erster Linie die Dopamintransporter (DAT) blockiert und zu einer Zunahme des extrazellulären Dopamins im Striatum führt (Solanto, 2002. Swanson & Volkow, 2002. Volkow et al., 1999, 2001. Volkow, Fowler, Wang, Ding & Gatley, 2002), was als Voraussetzung und Prädiktor für das Missbrauchspotenzial einer Substanz angesehen wird. Zusätzlich setzt MPH Dopamin aus den Reserpinsensitiven Granula frei und hemmt ähnlich wie Amphetamin die Monoaminoxidase-Aktivität. Das neuropharmakologische Profil, d. h. der Wirkmechanismus von MPH ist dem von Kokain, einem häufig missbrauchten Stimulanz, sehr ähnlich (Swanson & Volkow, 2003). Daraus leitet sich die viel diskutierte Frage ab, welches Missbrauchspotenzial MPH aufweist bzw. ob die Behandlung mit MPH im Kindesalter durch den Mechanismus der

Sensitivierung zu späterem Substanzmissbrauch bzw. späterer Substanzabhängigkeit führt. Zu diesem Thema wurden zahlreiche tierexperimentelle und klinische Studien durchgeführt, die einander widersprechende Ergebnisse erbracht haben (siehe »MPH und Suchtentwicklung«). Einschränkungen hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse tierexperimenteller Studien auf die klinisch relevante Patientenpopulation, d. h. auf Kinder und Jugendliche mit ADHS wurden ausführlich bei Kuczenski & Segal (2005) diskutiert. Die erste klinische Studie, die Belohnungseffekte von MPH bei Kindern mit ADHS untersucht hat, wurde 2005 veröffentlicht (MacDonald Fredericks & Kollins, 2005). Die Belohnungseffekte einer Substanz werden dabei traditionell als eine der stärksten Prädiktoren für das Missbrauchspotenzial angesehen (Balster & Bigelow, 2003).

Neuropharmakologie von MPH

Die neurobiologischen Grundlagen von Suchterkrankungen und ADHS sind in den anderen Beiträgen des vorliegenden Sonderheftes umfassend dargestellt. Bezüglich des MPHs ist bekannt, dass die neuropharmakologischen Eigenschaften denen anderer Psychostimulanzien mit Missbrauchspotenzial wie Kokain oder Dextroamphetamin ähneln (Kollins, MacDonald & Rush, 2001). MPH greift sowohl in das dopaminerge, als auch das nicht-dopaminerge Neurotransmittersystem (v. a. Noradrenalin) ein. Es bindet an präsynaptische Dopamin- (DAT) und Noradrenalintransporter (NAT) und wirkt als reversibler Dopamin-Wiederaufnahme-Hemmer, wodurch es zu einer Zunahme des extrazellulären Dopamins in der Synapse in verschiedenen Hirnregionen (u. a. Striatum, präfrontaler Kortex, Ncl. accumbens und andere Regionen des Belohnungssystems) kommt. Insbesondere im präfrontalen Kortex, wo kaum DAT vorhanden sind, wird Dopamin über den NAT aus dem synaptischen Spalt zurück in die Präsynapse transportiert. Bereits in therapeutischen Dosen blo-

ckiert MPH mehr als 50% der DAT. Aus Vergleichsuntersuchungen ist bekannt, dass Methylphenidat und Kokain über eine ähnliche Affinität für den DAT verfügen (Challmann & Lipsky, 2000; Grund, Lehmann, Bock, Rothenberger & Teuchert-Noodt, 2006; Kollins et al., 2001; Solanto, 2002; Swanson & Volkow, 2002; Volkow et al., 1999; 2001; 2002). Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Serumkonzentration (T_{max}) ist unabhängig von der Dosis und beträgt ungefähr 1,5–2 Stunden; die Halbwertszeit ($T_{1/2}$) beträgt 2–3 Stunden. Die maximale Konzentration im Gehirn wird parallel zur maximalen Serumkonzentration (C_{max}) erreicht, die Serumkonzentration stellt dabei einen Prädiktor für die Konzentration im Gehirn dar. Die Akkumulation im Gehirn erfolgt v. a. über den Mechanismus der passiven Diffusion (Leonard, McCartan, White & King, 2004; Swanson & Volkow, 2003).

Trotz der interindividuell gleichen pharmakokinetischen Eigenschaften benötigen Kinder gleichen Alters und gleichen Gewichts dennoch unterschiedliche MPH-Dosen zum Erreichen der optimalen Wirksamkeit, was sich durch eine interindividuell unterschiedliche Sensitivität gegenüber MPH (abhängig z. B. von der Expression der Dopamin D_2 -Rezeptoren und der Dopaminfreisetzung) erklären lässt. Beginn und Dauer der pharmakodynamischen Effekte entsprechen dem pharmakokinetischen Profil (Leonard et al., 2004; Swanson & Volkow, 2003. Volkow & Swanson, 2003). Dabei kommt es rasch zur Entwicklung einer akuten Toleranz (schnell abnehmende Wirkung trotz fortbestehender hoher MPH-Konzentration im Gehirn), die mit Adaptationsprozessen auf synaptischer Ebene (als Antwort auf die DAT-Blockade) zu erklären ist (sog. Tachyphylaxie). Bei intravenöser Verabreichung werden im Vergleich zur oralen Gabe aufgrund der Umgehung des hepatischen Firstpass Metabolismus ungefähr 6-mal schneller höhere Plasmaspiegel mit kürzerer Halbwertszeit ($T_{max} = 8–10$ Min., $T_{1/2} = 90$ Min.) und daraus resultierend höhere extrazellu-

läre Dopaminkonzentrationen im Ncl. accumbens erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit bei oraler Gabe liegt bei Kindern zwischen 11 und 53 % (Grund et al., 2006; Leonard et al., 2004; Swanson & Volkow, 2002). Seine therapeutische Wirkung erzielt MPH über die Verstärkung schwacher Dopaminsignale. Es verbessert bei der Wahrnehmungsverarbeitung das Signal-Rausch-Verhältnis und betont auf der kognitiven Verarbeitungsebene Belohnungsmerkmale von Reizen. Die beschriebene Wirkung von MPH ist dabei abhängig von der Rate der interindividuellen Dopaminfreisetzung.

Euphorisierende Effekte durch MPH sind an die Fähigkeit der Blockierung von mindestens 60 % der DAT geknüpft (d. h. dosisabhängig) und treten nur bei einem schnellen Dopaminanstieg (v. a. im Ncl. accumbens) auf. Bei oraler Gabe kann wegen des langsamen Anstiegs des Plasmalevels keine Euphorisierung ausgelöst werden, da sich während des langsamen Anflutens bereits eine akute Toleranz entwickelt, die auch verstärkende Effekte im Belohnungssystem mildert. Das Phänomen der akuten Toleranz bezogen auf verstärkende Effekte von MPH wurde v. a. von der Arbeitsgruppe um Volkow untersucht. Sie stellte fest, dass es nach intravenöser Verabreichung von MPH – während der Anteil der blockierten DAT noch sehr hoch war – bereits zu einem Verschwinden subjektiver Effekte kam. Dopamin D_2 -Rezeptoren im Gehirn modulieren die verstärkenden Effekte von MPH, so treten verstärkende Effekte mit höherer Wahrscheinlichkeit bei Patienten mit niedriger Dopamin D_2 -Rezeptor-Expression auf (Grund et al., 2006; Swanson & Volkow, 2003; Volkow et al., 2002).

Neben den neuropharmakologischen Eigenschaften spielen sozioökonomische Faktoren (Verfügbarkeit einer Substanz, Moden in der Drogenszene), Umgebungsbedingungen (heimliche Einnahme vs. von außen festgesetzte regelmäßige Verordnung) und die Erwartungshaltung eine Rolle hinsichtlich der verstärkenden Effekte einer Substanz (Volkow et al., 2002; Vol-

low & Swanson, 2003). Volkow & Swanson (2003) stellen zusammenfassend vier Faktoren dar, die je nach Ausprägung zum Missbrauchspotenzial oder zur therapeutischen Wirksamkeit von MPH beitragen: 1) Dosis (therapeutische Wirksamkeit und verstärkende Effekte erst ab > 50 % DAT-Blockade). 2) Pharmakokinetik (T_{max} und $T_{1/2}$, abhängig von der Applikationsart). 3) Interindividuell unterschiedliche Sensitivität gegenüber MPH (abhängig vom Phänotyp, der Expression der Dopamin D_2 -Rezeptoren, der Dopaminfreisetzung u. a.). 4) Umgebungsbedingungen und Erwartungshaltung.

Vergleicht man die Pharmakokinetik und -dynamik von intravenös verabreichtem MPH und Kokain, so zeigt sich, dass die maximale Konzentration im Gehirn bei beiden Substanzen sehr rasch erreicht wird, die Halbwertszeit von MPH im Gehirn jedoch bedeutend länger ist (90 im Vergleich zu 10 Minuten). Dennoch ist die Dauer der Wahrnehmung eines »high« bei MPH nicht länger als bei Kokain (ungefähr 10 Minuten), was auf die Entwicklung der akuten Toleranz zurückzuführen ist. Amphetamin blockiert im Gegensatz zu MPH nicht nur den DAT, sondern führt auch zu einer verstärkten Freisetzung von Dopamin aus der Präsynapse. Dadurch kommt es zu einem schnelleren synaptischen Dopaminanstieg, der für das höhere Missbrauchspotenzial von Amphetamin verantwortlich sein könnte (Fone & Nutt, 2005; Swanson & Volkow, 2003).

Missbrauch von MPH

Der Vorstand der Bundesärztekammer hat in einer Sitzung am 26. August 2005 auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats folgende Stellungnahme zu Stimulanzienmedikation und Substanzmissbrauch bei ADHS herausgebracht: »Es ist festzustellen, dass MPH zwar als Stimulanz missbräuchlich verwendet werden kann, dass es aber (...) keine besondere Bedeutung in der Drogenszene besitzt. (...) Gemessen an der weltweit mittlerweile mehr als 40 Jahre andauernden Verordnung von MPH muten die bis-

lang publizierten Fälle von MPH-Missbrauch als sporadisch und selten an. Abhängigkeiten im engeren Sinne mit Toleranzentwicklung, Craving, Beschaffungskriminalität und Entzugerscheinungen nach Abklingen der Wirkung sind für MPH nicht beschrieben« (Bundesärztekammer, 2005). Als Komplikationen des intravenösen MPH-Missbrauchs werden multiples Organversagen, pulmonale Hypertension, Leberschädigung, Emphysem, Retinopathie, Arteriitis, neurologische und psychiatrische Symptome wie Depressivität, Halluzinationen, Paranoia und Anfälle beschrieben, auch kam es durch intravenösen Missbrauch bereits zu einem Todesfall (Klein-Schwartz, 2002).

Klein-Schwartz (2002) weist darauf hin, dass MPH oral, intravenös und durch Sniffen missbraucht werden kann. Obwohl MPH ein Missbrauchspotenzial aufweist, herrscht Uneinigkeit darüber, welchen Anteil die missbräuchliche Verwendung des Medikamentes an der verordneten Gesamtmenge darstellt. Llanos & Crimmon (1999) stellen in einem Review-Artikel dar, dass die These eines weit verbreiteten Missbrauchs und illegalen Handels von MPH durch die Fachliteratur nicht bestätigt werden könne. In einer aktuellen Untersuchung an 450 Jugendlichen mit Substanzmissbrauch zur Prävalenz des MPH- und Dextroamphetamin-Missbrauchs gaben 23 % die Einnahme dieser Substanzen ohne medizinische Indikation an, bei 6 % wurde ein Missbrauch klassifiziert. Missbrauch von MPH und Dextroamphetamin kommt somit deutlich seltener vor als der Missbrauch der meisten anderen Substanzen (Williams, Goodale, Shay-Fiddler, Gloster & Chang, 2004). Jährliche Drogenuntersuchungen an der Universität von Michigan haben eine Zunahme des Stimulanzienmissbrauchs von 6,2 % auf 9,9 % zwischen 1990 und 1993 ergeben, der MPH-Missbrauch blieb jedoch bei 1 % konstant (Klein-Schwartz, 2002). Eine andere Untersuchung aus dem Jahr 2005 fand eine Prävalenzrate für den MPH-Missbrauch von 4,4 % bei Schü-

lern der 12. Jahrgangsstufe (University of Michigan, 2005). Während intranasale und intravenöse Einnahme präferiert werden, um Euphorie hervorzurufen, erfolgt oraler Missbrauch v. a. mit dem Ziel verlängerter Wachheit. Die unterschiedliche Wirkung wird dabei mit der abweichenden Geschwindigkeit des Anflutens im Gehirn und des Wirkeintritts der Substanz erklärt (Klein-Schwartz, 2002).

MPH und Suchtentwicklung Tierexperimentelle Studien

Zu den etablierten Tiermodellen zur Untersuchung des Missbrauchspotenzials einer Substanz werden die Konzepte der intrakraniellen Selbststimulation, der Substanz-Selbstadministration, der Substanz-Diskrimination und der konditionierten Platzpräferenz zugeordnet.

In verschiedenen tierexperimentellen Studien wurde nachgewiesen, dass Kokain, Dextroamphetamin und MPH nach intravenöser Gabe zu selbstverabreichendem Verhalten führen können und vergleichbare Substanz-Diskriminations-Effekte auslösen, beides Prädiktoren für das Missbrauchspotenzial einer Substanz (Gasior, Bergman, Kallman & Paronis, 2005; Kollins et al., 2001; Leonard et al., 2004). Weitere tierexperimentelle Studien weisen darauf hin, dass bei wiederholter Gabe von Stimulanzien hinsichtlich der verstärkenden Effekte eine Sensitivierung eintreten könnte, was ebenfalls ein Maß für das Missbrauchspotenzial einer Substanz darstellt. Sensitivierung gegenüber bestimmten Effekten auf der Verhaltensebene nach wiederholter Gabe von Amphetamin oder Kokain ist ein gut untersuchtes Phänomen. Nur wenige präklinische Studien haben die Effekte wiederholter MPH-Gabe untersucht, mit widersprechenden Ergebnissen (Kuczenski & Segal, 2005).

Kollins et al. (2001) haben in einem Übersichtsartikel 11 präklinische Studien zu verstärkenden Effekten/Substanz-Selbstadministration und 17 zu Substanz-Diskriminations-Effekten von MPH ausgewertet. Die verab-

reichte Dosis lag in den Studien zur Substanz-Selbstadministration zwischen 0,01 und 5,0 mg/kg. In allen 11 Studien wurden verstärkende Effekte von MPH nachgewiesen, d. h. es kam zu einer dosisabhängigen Zunahme des selbstverabreichten MPH. Jedoch wurde bei keiner der Untersuchungen MPH oral verabreicht. Vergleichsuntersuchungen zeigten, dass die verstärkenden Effekte von intravenös und intraperitoneal verabreichtem MPH denen von Kokain und Dextroamphetamin glichen. Die drei Substanzen weisen somit ein ähnliches Missbrauchspotenzial im Tierversuch auf. 15 der 17 Studien zu Substanz-Diskriminations-Effekten zeigten, dass MPH die Trainings- bzw. Vergleichssubstanzen Dextroamphetamin und Kokain voll ersetzen konnte, d. h. dass alle drei Substanzen vergleichbare Substanz-Diskriminations-Effekte auslösten. Auch hier ist bemerkenswert, dass in keiner der Studien MPH oral verabreicht wurde.

Merinne, Kankaanpää & Seppälä (2001) fanden in einer Platzpräferenz-Studie verstärkende Effekte von MPH bei erwachsenen Ratten erst ab einer Dosis von 1,25 mg/kg. Nach einer 7-tägigen (sensitivierenden) Vorbehandlung mit 0,62–20 mg/kg löste jedoch auch eine Dosis von 0,31 mg/kg MPH verstärkende Effekte aus. Schenk und Izenwasser (2002) beobachteten bei einer eher niedrigen MPH-Dosis (5 mg/kg), die erwachsenen Ratten über 9 Tage intraperitoneal verabreicht wurde, keine Zunahme der verstärkenden Effekte von anschließend verabreichtem Kokain, bei einer höheren Dosis von 20 mg/kg kam es jedoch zu einer Sensitivierung.

Vier neuere Studien haben die Effekte chronischer MPH-Exposition in niedriger Dosierung in einer Entwicklungsphase bei Ratten, die der menschlichen Kindheit und Jugend entspricht, untersucht. Es wurden Veränderungen auf der neuronalen und der Verhaltensebene beobachtet. Eine Modulation der verstärkenden Effekte von Kokain im Erwachsenenalter war abhängig vom Zeitpunkt der vorausgegan-

nen MPH-Exposition. Wurde MPH in einer Entwicklungsphase verabreicht, die der menschlichen Kindheit entspricht, so kam es zu einer Abnahme der verstärkenden Effekte von Kokain (Andersen, Arvantitogiannis, Pliakas, LeBlanc & Carlezon, 2002. Bolanos, Barrot, Berton, Wallace-Black & Nestler, 2003. Carlezon, Mague & Andersen, 2003), wurde MPH jedoch in einer Entwicklungsphase verabreicht, die der menschlichen Jugend entspricht, so kam es zu einer Zunahme der verstärkenden Effekte (Brandon, Marinelli & White, 2003). Eine Sensitivierung gegenüber Amphetamin nach 7-tägiger MPH-Exposition (2,5 mg/kg, intraperitoneal) bei Ratten in einer Entwicklungsphase, die der menschlichen Adoleszenz entspricht, wurde in einer Studie von Yang, Swann & Dafny (2003) beobachtet.

Verschiedene Autoren haben Studien auf molekularer Ebene durchgeführt. So konnten Brandon & Steiner (2003) und Chase, Brown, Carrey & Wilkinson (2003) MPH-induzierte Modifikationen der Genexpression (c-fos) im sich entwickelnden Striatum von Ratten nachweisen.

Shen & Choong (2006) haben darauf hingewiesen, dass in tierexperimentellen Studien zwar dopaminerge Adaptationsprozesse nach MPH-Gabe, die mit einer Sensitivierung einhergehen, nachgewiesen wurden, die Studien aber an gesunden Versuchstieren durchgeführt wurden. In einer eigenen Untersuchung verwendeten sie ein Tiermodell für ADHS, wobei es sich um Ratten handelt, die pränatal Ethanol ausgesetzt wurden. Diese Tiere zeigten Aufmerksamkeitsprobleme und vielfältige Veränderungen im dopaminergen Neurotransmittersystem, wie beispielsweise eine langanhaltende Reduktion der spontanen elektrischen Aktivität der dopaminergen Neurone im ventralen tegmentalen Areal. Es zeigte sich, dass wiederholte MPH-Gabe (1 mg/kg subkutan über 3 Wochen, in der Adoleszenz) bei den ethanol exponierten und den gesunden Ratten nach dem Absetzen im Erwachsenenalter zu langfristig unterschied-

lichen Veränderungen in der dopaminergen Aktivität im ventralen tegmentalen Areal führte. So kam es bei den gesunden Ratten zu einer Zunahme der neuronalen Reizbarkeit, die eine Rolle bei der Sensitivierung gegenüber Suchtmitteln spielt. Bei den ethanol-exponierten Ratten kam es aufgrund der vorbestehenden Reduktion der elektrischen Aktivität der dopaminergen Neurone zu einer langfristigen Normalisierung der neuronalen Reizbarkeit. Dies gibt einen Hinweis darauf, dass die kontinuierliche Behandlung mit MPH bei Patienten mit ADHS das Risiko für die Entwicklung eines Substanzmissbrauchs nicht erhöht.

Insbesondere Volkow & Swanson (2003) sowie Kuczenski & Segal (2005) haben verschiedene Faktoren beschrieben, die qualitativ und quantitativ die Effekte nach Stimulanzigabe im Tierexperiment beeinflussen können:

- 1) Dosis: In präklinischen Studien werden oft sehr hohe Dosen von MPH (10–50 mg/kg) mit fragwürdiger klinischer Relevanz (0,3–1 mg/kg) eingesetzt. Die Sensitivierung gegenüber bestimmten Effekten auf der Verhaltensebene ist dosisabhängig, d. h. sie entwickelt sich erst ab einer sehr hohen, die therapeutische Spanne überschreitenden Dosis. Dabei spielt eine Rolle, dass es durch oral verabreichte, annähernd therapeutische Dosen von MPH vorzugsweise zu einer Erhöhung des hippocampalen Noradrenalins ohne relevante Erhöhung des Dopaminspiegels im Ncl. accumbens kommt. Höhere Dosen führen sowohl zu einer Erhöhung des Noradrenalin- als auch des Dopaminspiegels. Ein deutlich erhöhter Dopaminspiegel im Ncl. accumbens spielt vermutlich eine entscheidende Rolle bei der Sensitivierung durch Stimulanzien.
- 2) Applikationsart: In präklinischen Studien erfolgt die Stimulanzigabe meist intravenös oder intraperitoneal statt oral. Dies führt zu Unterschieden in der Bioverfüg-

barkeit und Pharmakokinetik mit Auswirkungen auf Sensitivierung und andere Langzeiteffekte, wie bereits weiter oben beschrieben.

- 3) Zirkadianer Rhythmus: Der gesicherte Einfluss der zirkadianen Rhythmik auf neurochemische und Verhaltenseffekte wird in präklinischen Studien meist nicht beachtet. Die Stimulanzigabe erfolgt dabei meist während der inaktiven Phase der Versuchstiere, was einer Medikation von Kindern während der Nacht entsprechen würde. Auch Sensitivierungsprozesse sind tageszeitabhängig.
- 4) Entwicklungsalter: Präklinische Studien werden meist an erwachsenen Tieren durchgeführt, wodurch Effekte auf das sich entwickelnde Gehirn nicht berücksichtigt werden.
- 5) Umgebungsfaktoren: Wie bereits beschrieben, spielen Umgebungsbedingungen eine Rolle für die verstärkenden Effekte einer Substanz. Sensitivierungsprozesse treten in einer vertrauten Umgebung mit geringerer Wahrscheinlichkeit auf.
- 6) Gesunde Tiere vs. Patienten mit ADHS: Aufgrund der unterschiedlichen neurobiologischen Voraussetzung ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Tierexperimenten mit gesunden Tieren auf Patienten mit ADHS nur bedingt gegeben.
- 7) Spezies: Die Pharmakokinetik in Bezug auf Stimulanzien unterscheidet sich bei verschiedenen Spezies. So ist die Halbwertszeit von MPH bei der Ratte kürzer als beim Menschen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die meisten präklinischen Studien verstärkende Effekte von intravenös oder intraperitoneal verabreichtem MPH nachweisen und dass die Stoffe MPH, Kokain und Dextroamphetamin vergleichbare Substanz-Diskriminations-Effekte auslösen. Die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf den Menschen ist jedoch von vielen verschiedenen Faktoren abhängig. Dabei

existieren kaum Studien zum Einfluss von MPH an Tiermodellen für ADHS.

Klinische Studien

Der Frage, ob ADHS in der Kindheit einen Risikofaktor für eine spätere Missbrauchs- bzw. Abhängigkeitsproblematik darstellt, ist vielfach untersucht und kontrovers diskutiert worden. Lynskey & Hall (2001) haben in einem Review verschiedene Studien zusammengetragen und schließen, dass ADHS hauptsächlich über die Komorbidität mit einer Störung des Sozialverhaltens einen Risikofaktor darstellt.

Kollins et al. (2001) haben in einem Übersichtsartikel vier Studien zu verstärkenden Effekten/ Substanz-Selbstadministration, drei Studien zu Substanz-Diskriminations-Effekten und 25 Studien zu subjektiven Effekten von MPH ausgewertet, jedoch wurden lediglich vier der Studien an Patienten mit ADHS durchgeführt. Nur in zwei der vier Studien zur Substanz-Selbstadministration erzeugte MPH verstärkende Effekte. Kollins führte dieses den Ergebnissen der tierexperimentellen Studien widersprechende Resultat auf die unterschiedliche Applikationsart zurück. Die MPH-Gabe erfolgte in den präklinischen Studien hauptsächlich intravenös oder intraperitoneal, in den klinischen Studien dagegen oral. In den zwei Studien, in denen MPH signifikant häufiger als Placebo gewählt wurde, wurde eine Dosisabhängigkeit der verstärkenden Effekte nachgewiesen, d. h. bei höherer Dosis wurde MPH auch häufiger gewählt. In einer der zwei Studien, die unter normalen Bedingungen bei Erwachsenen keine verstärkende Effekte von MPH nachweisen konnte, war die verwendete Dosis relativ gering (10 mg) und nach Begrenzung des Nachtschlafs auf vier Stunden wurde MPH signifikant häufiger (88%) als Placebo gewählt. Alle drei Studien zu Substanz-Diskriminations-Effekten zeigten, dass MPH die Trainingssubstanzen Dextroamphetamin und Kokain voll ersetzen konnte. In 18 der 25 Studien zu subjektiven Effekten wurden nach intravenös-

ser oder oraler Gabe von MPH (Dosis 7,5–60 mg) subjektive Effekte nachgewiesen. Ein »high« oder Craving wurde in 84,6% bzw. 87,5% angegeben. Als Einschränkung erwähnt Kollins, dass drei der sieben Studien, die keine signifikanten Effekte nachgewiesen haben und keine der 18 Studien, die signifikante Effekte gezeigt haben, an Kindern durchgeführt worden sind. Kollins führt an, dass es den jüngeren Kindern möglicherweise noch an dem sprachlichen Repertoire fehlte, um die in den Messinstrumenten angegebenen Items adäquat zu beantworten. In vier von fünf Studien, die subjektive Effekte von MPH und Dextroamphetamin verglichen haben, wurde kein Unterschied zwischen den beiden Substanzen nachgewiesen.

2004 veröffentlichten MacDonald, Fredericks & Kollins eine Studie zu verstärkenden und subjektiven Effekten von MPH. Es wurden 10 erwachsene Patienten (18–22 Jahre) eingeschlossen, die aufgrund einer ADHS bereits seit mehreren Jahren mit MPH behandelt wurden. Es handelt sich dabei um die erste Studie, in der verstärkende Effekte von MPH an Probanden mit ADHS gemessen wurden, denen die Substanz für die Behandlung des Störungsbildes verabreicht wurde. MPH wurde signifikant häufiger als Placebo gewählt (50% im Vergleich zu 32,5%, in den übrigen 17,5% der Fälle entschieden sich die Probanden dafür, keine der beiden Substanzen einzunehmen). Die Probanden, die häufiger MPH wählten, gaben weniger ausgeprägte subjektive Effekte an, wiesen eine stärkere Ausprägung der ADHS-Symptome beim Screening auf und zeigten eine stärkere Reduktion der ADHS-Symptomatik durch MPH. Die Autoren schlussfolgerten, dass die signifikant häufigere Wahl von MPH bei Patienten mit ADHS eher auf die therapeutische Wirksamkeit als auf das Missbrauchspotenzial der Substanz hinweist. Ein Erklärungsmodell für das möglicherweise abweichende Missbrauchspotenzial für Patienten mit ADHS im Vergleich zu Gesunden stellen neurobiologische Unterschiede

dar. Eine besondere Stärke dieser Studie ist die Erhebung von mehr als einer Zielvariablen, nämlich den subjektiven neben den verstärkenden Effekten, wodurch eine bessere Differenzierung zwischen therapeutischer Wirksamkeit und Missbrauchspotenzial gelingt.

2005 wurden von denselben Autoren eine ähnlich aufgebaute Studie an fünf Kindern (10–14 Jahre) mit ADHS und einer seit mindestens einem Jahr bestehenden medikamentösen Behandlung mit MPH veröffentlicht. Erneut wurde MPH signifikant häufiger gewählt als Placebo oder keine Substanz. Subjektive Effekte wurden zwar genannt, waren jedoch nicht konsistent. Eine signifikante Reduktion der ADHS-Symptomatik wurde durch MPH nicht beobachtet. Obwohl in dieser Studie verstärkende Effekte von MPH gezeigt werden konnten, ist die Interpretation der Ergebnisse aufgrund der ausgebliebenen klinischen Wirksamkeit von MPH und der geringen Fallzahl schwierig.

Wilens et al. publizierten 2003 eine Metaanalyse aller Langzeitstudien, die den Einfluss von Stimulanzien auf die Entwicklung eines späteren Substanzmissbrauchs bei Jugendlichen mit ADHS im Vergleich zu einer unbehandelten ADHS-Kontrollgruppe untersucht haben. Es wurden eine retrospektive und fünf prospektive Untersuchungen eingeschlossen. Als Zielvariable wurden Substanzmissbrauch im Allgemeinen und Alkohol- und Drogenmissbrauch im Einzelnen definiert. In die Metaanalyse wurden 674 medizierte (in 97% MPH oder Amphetamin) und 360 unmedizierte Probanden aufgenommen, die nach frühestens vier Jahren nachuntersucht wurden. Bei zwei Studien lag der Nachuntersuchungszeitpunkt im Jugendalter, bei den übrigen vier Studien im jungen Erwachsenenalter. Bei vier der sechs Studien lag eine ähnlich starke Ausprägung der ADHS-Symptome und der Komorbidität in der Gruppe der Medizierten und der Unmedizierten vor. Vier der sechs Studien (Biederman, Wilens, Mick, Spencer & Faraone,

1999; Biederman, 2003; Huss, 1999; Loney, Kramer & Salisbury, 2002; Molina, Pelham & Roth, 1999) wiesen auf einen protektiven Effekt der Stimulanzienmedikation auf die Entwicklung eines späteren Substanzmissbrauchs hin. Eine 1998 von Lambert & Hartsough veröffentlichte Studie und eine von Barkley et al. bis dahin noch unveröffentlichte Studie (2003 von Barkley, Fischer, Smallish & Fletcher bzw. Fischer & Barkley publiziert) erbrachten ein gegensätzliches, statistisch jedoch nicht signifikantes Ergebnis. In der Studie von Lambert & Hartsough war dabei in der Gruppe der Medizierten die Komorbidität mit einer Störung des Sozialverhaltens überrepräsentiert. In der Metaanalyse zeigte die Gruppe der medizierten Probanden im Vergleich zu den unmedizierten eine 1,9-fache Reduktion des Risikos Substanzmissbrauch im Allgemeinen zu entwickeln. Für die Untergruppen Alkohol- und Drogenmissbrauch waren die Risikoreduktionen ähnlich. Die Studien, bei denen der Nachuntersuchungszeitraum im Jugendalter lag, zeigten einen größeren protektiven Effekt als die Studien, bei denen das follow-up im jungen Erwachsenenalter lag. Dabei könnte eine Rolle spielen, dass Jugendliche die kritische Zeitspanne für die Entwicklung eines Substanzmissbrauchs noch nicht durchschritten haben, auch kann die in der Jugend noch vorhanden elterliche Aufsicht der Entwicklung eines Substanzmissbrauchs entgegen wirken. Als Erklärungsmodell für den suchtprotektiven Effekt von Stimulanzien wird die Reduktion von mit ADHS assoziierten Symptomen, wie Schulversagen oder Schwierigkeiten im Sozialverhalten, die selbst das Risiko für Substanzmissbrauch erhöhen, angeführt. Bemerkenswert ist, dass in keiner der sechs Studien der von den Probanden angegebene Substanzmissbrauch durch Laborparameter objektiviert wurde.

Keine der erwähnten Studien war randomisiert und doppelblind placebokontrolliert. Da die medikamentöse Behandlung mit MPH zu einer deutlichen Verbesserung des sozialen und

schulischen Funktionsniveaus bei Kindern mit ADHS führt, wird es generell als unethisch angesehen, diese Kinder über mehrere Jahre mit Placebo zu behandeln. Die bisher längste placebo-kontrollierte Studie wurde über 14 Monate durchgeführt (Gillberg et al., 1997), jedoch kam es in der Placebogruppe zu einer hohen Abbruchrate, was die Interpretation der Ergebnisse erschwert.

Neben den erwähnten Einschränkungen der einzelnen Studien hinsichtlich Studienpopulation (z. B. geringe Fallzahl, keine Kontrolle der Komorbidität, klinische Inanspruchnahmepopulation, retrospektive Untersuchung von Erwachsenen) und Studiendauer (häufig keine Langzeiteffekte untersucht) bestehen statistische Schwächen; so wurde keine der erwähnten Studien zur Fragestellung gepowert. Besonders relevant erscheinen die Ergebnisse der Metaanalyse von Wilens et al. (2003), denn die eingeschlossenen Studien weisen alle eine hohe Fallzahl ($N \geq 119$) und einen langen Nachuntersuchungszeitraum (≥ 4 Jahre) auf. Zudem wurden in allen 6 Studien Patienten mit ADHS (d. h. die aus klinischer Sicht für eine MPH-Behandlung relevante Patientengruppe) untersucht und der Verlauf medizierter und nichtmedizierter Patienten direkt verglichen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Ergebnisse der klinischen Studien auf ein geringeres Missbrauchspotenzial von oral verabreichtem MPH hinweisen, als die präklinischen Studien vermuten lassen.

Zusammenfassung

Die Frage, ob die medikamentöse Behandlung mit MPH in der Kindheit zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines späteren Substanzmissbrauchs führt bzw. welches Missbrauchspotenzial MPH aufweist, ist vielgestaltig untersucht und diskutiert worden. Während es klare Hinweise für einen intravenösen oder intranasalen Missbrauch gibt, wird oraler Missbrauch in der Literatur kaum beschrieben. Wirksamkeit und Sicherheit der

Behandlung mit Stimulanzien wurde in einer Vielzahl randomisierter kontrollierter Studien nachgewiesen. Tierexperimentellen Untersuchungen geben Hinweise auf ein Missbrauchspotenzial von MPH und auf ein nach MPH-Gabe erhöhtes Risiko, eine spätere Substanzabhängigkeit (über den Mechanismus der Sensitivierung) zu entwickeln. Die Ergebnisse präklinischer Studien sind jedoch nur sehr eingeschränkt auf den Menschen übertragbar. Die Ergebnisse klinischer Studien lassen vermuten, dass die adäquate medikamentöse Behandlung von ADHS-Kindern mit MPH nicht zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Substanzmissbrauchs bzw. einer Substanzabhängigkeit führt, sondern im Gegensatz sogar suchtproektiv wirken kann.

ADHS-Patienten mit einer komorbiden Störung des Sozialverhaltens, die erst nach der Pubertät mit MPH behandelt werden, stellen möglicherweise eine Risikopopulation für die Entwicklung eines Substanzmissbrauchs dar.

Schlussfolgerungen/Vorschläge für die Praxis

- Die derzeit verfügbare Evidenz weist ein unterschiedliches Bild zwischen tierexperimentellen und klinischen Studien auf.
- Der therapeutische Einsatz von MPH im Kindesalter scheint langfristig mit einer Reduktion des Suchtrisikos einherzugehen.

Deklaration möglicher Interessenkonflikte

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

Literatur

Andersen, S. L., Arvanitogiannis, A., Pliakas, A. M., LeBlanc, C. & Carlezon, W. A. (2002). Altered responsiveness to cocaine in rats exposed to methylphenidate during development. *Natural Neuroscience*, 5, 13–14.

- Balster, R. L. & Bigelow, G. E. (2003). Guidelines and methodological reviews concerning drug abuse liability assessment. *Drug and Alcohol Dependence*, 70, 13–40.
- Barkley, R. A., Fischer, M., Smallish, L. & Fletcher, K. (2003). Does the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder with stimulants contribute to drug use/abuse? A 13-year prospective study. *Pediatrics*, 111, 97–109.
- 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.
- Biederman, J., Wilens, T., Mich, E., Spencer, T. & Faraone, S. V. (1999). Pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder reduces risk for substance use disorder. *Pediatrics*, 104 (2), e20.
- Biederman, J. (2003). Pharmacotherapy for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) decreases the risk for substance abuse: findings from a longitudinal follow-up of youths with and without ADHD. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 64 (11), 3–8.
- Bolanos, C. A., Barrot, M., Berton, O., Wallace-Black, D. & Nestler, E. J. (2003). Methylphenidate treatment during pre- and periadolescence alters behavioral responses to emotional stimuli in adulthood. *Biological Psychiatry*, 54, 1317–1329.
- Brandon, C. L., Marinelli, M. & White, F. J. (2003). Adolescent exposure to methylphenidate alters the activity of rat mid-brain dopamine neurons. *Biological Psychiatry*, 54, 1338–1344.
- Brandon, C. L. & Steiner, H. (2003). Repeated methylphenidate treatment in adolescent rats alters gene regulation in the striatum. *European Journal of Neuroscience*, 18, 1584–1592.
- Bundesärztekammer (2005). *Stellungnahme zur »Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)« – Langfassung*. Verfügbar unter: <http://www.bundesaeztekammer.de/-30/Richt-linien/Empfidx/ADHS/Lang/index.html>
- Carlezon, W. A., Mague, S. D. & Andersen, S. L. (2003). Enduring behavioral effects of early exposure to methylphenidate in rats. *Biological Psychiatry*, 54, 1330–1337.
- Challmann, T. D. & Lipsky, J. J. (2002). Methylphenidate: its pharmacology and uses. *Mayo Clinic Proceedings*, 75, 711–721.

- Chase, T. D., Brown, R. E., Carrey, N. & Wilkinson, M. (2003). Daily methylphenidate administration attenuates c-fos expression in the striatum of prepubertal rats. *Neuroreport*, *14*, 769–772.
- Fischer, M. & Barkley, R. A. (2003). Childhood stimulant treatment and risk for later substance abuse. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *64* (11), 19–23.
- Fone, K. C. F. & Nutt, D. J. (2005). Stimulants: use and abuse in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Current Opinions in Pharmacology*, *5*, 87–93.
- Gasior, M., Bergman, J., Kallman, M. J. & Paronis, C. A. (2005). Evaluation of the reinforcing effects of monoamine reuptake inhibitors under a concurrent schedule of food and i. v. drug delivery in rhesus monkeys. *Neuropsychopharmacology*, *30*, 758–764.
- Gillberg, C., Melander, H., von Knorring, A. L., Janols, L. O., Thernlund, G., Hagglof, B., Eidevall-Wallin, L., Gustafsson, P. & Kopp, S. (1997). Long-term stimulant treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder symptoms. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Archives of General Psychiatry*, *54*, 857–864.
- Goldman, L. S., Genel, M., Bezman, R. J. & Slanetz, P. J. (1998). Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Journal of the American Medical Association*, *279*, 1100–1107.
- Gordon, S. M., Tulak, F. & Troncale J. (2004). Prevalence and characteristics of adolescents patients with co-occurring ADHD and substance dependence. *Journal of Addictive Diseases*, *23*, 31–40.
- Grund, T., Lehmann, K., Bock, N., Rothenberger, A. & Teuchert-Noodt, G. (2006). Influence of methylphenidate on brain development – an update of recent animal experiments. *Behavioral and Brain Functions*, *2* (2).
- Huss, M. & Lehmkuhl, U. (2005). Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) in Deutschland. *Public Health Forum*, *49*, 10–11.
- Klein-Schwartz, W. (2002). Abuse and toxicity of methylphenidate. *Current Opinion in Pediatrics*, *14*, 219–223.
- Kollins, S. H., MacDonald, E. K. & Rush, C. R. (2001). Assessing the abuse potential of methylphenidate in nonhuman and human subjects. A review. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *68*, 611–627.
- Kornetsky, C. & Esposito, R. U. (1979). Euphorogenic drugs: effects on reward pathway of the brain. *Federation Proceedings*, *38*, 2473–2476.
- Kuczenski, R. & Segal, D. S. (2005). Stimulant actions in rodents: implications for attention-deficit/hyperactivity disorder treatment and potential substance abuse. *Biological Psychiatry*, *57*, 1391–1396.
- Lambert, N. M. & Hartsough, C. S. (1998). Prospective study of tobacco smoking and substance dependencies among samples of ADHD and non-ADHD participants. *Journal of Learning Disabilities*, *31*, 533–544.
- Leonard, B. E., McCartan, D., White, J., King, D. J. (2004). Methylphenidate: a review of its neuropharmacological, neuropsychological and adverse clinical effects. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, *19*, 151–180.
- Levin, F. R. & Kleber, H. D. (1995). Attention-deficit hyperactivity disorder and substance abuse: relationship and implications for treatment. *Harvard Reviews of Psychiatry*, *2*, 246–258.
- Llana, M. E. & Crimson, M. L. (1999). Methylphenidate: increased abuse or appropriate use? *Journal of the American Pharmacists Association*, *39*, 526–530.
- Loney, J., Kramer, J. R. & Salisbury, H. (2002). Medicated versus unmedicated ADHD children: adult involvement with legal and illegal drugs. In P. S. Jensen & J. Cooper (Eds.), *Attention Deficit Hyperactivity Disorder: State of the Science; Best Practices* (p. 1–24). Kingston, NJ: Civic Research Institute.
- Lynskey, M. T. & Hall, W. (2001). Attention deficit hyperactivity disorder and substance disorders: is there a causal link? *Addiction*, *96*, 815–822.
- MacDonald Fredericks, E. & Kollins, S. H. (2004). Assessing methylphenidate preference in ADHD patients using a choice procedure. *Psychopharmacology*, *175*, 391–398.
- MacDonald Fredericks, E. & Kollins, S. H. (2005). A pilot study of methylphenidate preference assessment in children diagnosed with attention deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *15*, 729–741.
- Mannuzza, S., Klein, R. G. & Moulton J. L. III (2003). Does stimulant treatment place children at risk for adult substance abuse? A controlled, prospective follow-up study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *13* (3), 273–282.
- Meririnne, E., Kankaanpää, A. & Seppälä, T. (2001). Rewarding properties of methylphenidate: sensitization by prior exposure to the drug and effects of dopamine D1- and D2-receptor antagonists. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *298*, 539–550.
- Molina, B., Pelham, W. & Roth, J. (1999, June). *Stimulant medication and substance use by adolescents with a childhood history of ADHD*. Poster presented at the Biennial Meeting of the International Society of Research in Child and Adolescent Psychopathology; Barcelona, Spain.
- MTA Cooperative Group (1999). A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention deficit hyperactivity. *Archives of General Psychiatry*, *56*, 1073–1086.
- Olds, J. & Milner, P. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology; Section B: Comparative and Physiological Psychology*, *47*, 419–427.
- Schubiner, H. (2005). Substance abuse in patients with attention-deficit hyperactivity disorder: therapeutic implications. *CNS Drugs*, *19*, 643–655.
- Shen, R. Y. & Choong, K. C. (2006). Different adaptations in ventral tegmental area dopamine neurons in control and ethanol exposed rats after methylphenidate treatment. *Biological Psychiatry*, *59*, 635–642.
- Shippenberg, T. S. & Koob, G. F. (2002). Recent advances in animal models of drug addiction. In K. L. Davis, D. Charney, J. T. Coyle & C. Nemeroff (Eds.), *Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress* (pp. 1381–1398). American College of Neuropsychopharmacology: Lippincott Williams & Wilkins.
- Solanto, M. V. (2002). Dopamine dysfunction in AD/HD: integrating clinical and basic neuroscience research. *Behavioural Brain Research*, *130*, 65–71.
- Spencer, T., Biederman, J., Wilens, T., Harding, M., O'Donnell, D. & Griffin, S. (1996). Pharmacotherapy of attention deficit hyperactivity disorder across the life cycle. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *35*, 409–432.
- Swanson, J. M., McBurnett, K., Wigal, T., Pfiffner, L. J., Lerner, M. A., Williams, L., Christian, D., Tamm, L., Willcutt, E., Crowley, K., Clevenger, W., Khouzam, N., Woo, C., Crinella, F. M. & Fisher, T. D. (1993). Effect of stimulant medication on children with attention deficit disorder: a review of reviews. *Exceptional Children*, *60*, 154–162.

- Swanson, J. M., Seargeant, J. A., Taylor, E., Sonuga-Barke, E. J. S., Jensen, P. S. & Cantwell, D. P. (1998). Attention deficit disorder and hyperkinetic disorder. *The Lancet*, 351, 429–433.
- 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.
- Swanson, J. M. & Volkow, N. D. (2003). Serum and brain concentration of methylphenidate: implications for use and abuse. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 27, 615–621.
- University of Michigan (2005). Monitoring the future 2005 full press release on drug use. Ann Arbor, University of Michigan News Service Verfügbar unter: <http://www.drugabuse.gov/Newsroom/05/MTF2005Drug.pdf>.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Fischman, M., Foltin, R. & Abumrad, N. N. (1999). Methylphenidate and cocaine have a similar in vivo potency to block dopamine transporters in the human brain. *Life Sciences*, 65, L7–L12.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Logan, J., Gerasimow, M., Maynard, L., Ding, Y. S., Gatley, S. J., Gifford, A. & Franceschi, D. (2001). Therapeutic doses of oral methylphenidate significantly increase extracellular dopamine in the human brain. *The Journal of Neuroscience*, 21, RC121, U1–U5.
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G. J., Ding, Y. S. & Gatley, S. J. (2002). Role of dopamine in the therapeutic and reinforcing effects of methylphenidate in humans: results from imaging studies. *European Neuropsychopharmacology*, 12, 557–566.
- 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.
- Wilens, T. E., Biederman, J., Spender, T. J. & Frances, R. J. (1994). Comorbidity of attention-deficit hyperactivity and substance use disorders. *Hospital and Community Psychiatry*, 45, 421–435.
- Wilens, T. E., Faraone, S. V., Biederman, J. & Gunawardene, B. S. (2003). Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. *Pediatrics*, 111, 179–185.
- Williams, R. J., Goodale, L. A., Shay-Fiddler, M. A., Gloster, S. P. & Chang, S. Y. (2004). Methylphenidate and dextroamphetamine abuse in substance-abusing adolescents. *American Journal of Addiction*, 13, 381–389.
- Yang, P. B., Swann, A. C. & Dafny, N. (2003). Chronic pretreatment with methylphenidate induces cross-sensitization with amphetamine. *Life Sciences*, 73, 2899–2911.

Heike Leupold

1974 in Ansbach geboren
seit 2001 in der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters der Charité
2005 Promotion

Michael Huss

1964 in Pforzheim geboren
seit 1994 in der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters der Charité
1997 Promotion
2005 Habilitation

Jakob Hein

1971 in Leipzig geboren
1998–2003 in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters der Charité (ab 2003 DRK Kliniken Westend)
2000 Promotion
seit 2003 in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité

Korrespondenzadresse

Dr. Heike Leupold
Charité – Universitätsmedizin
Berlin, Klinik für Psychiatrie,
Psychosomatik und Psychotherapie
des Kindes- und Jugendalters
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
Tel. +49-30-4 50 66 62 43
Fax +49-30-4 50 56 69 23
heike.leupold@charite.de

Eingereicht: 18.07.2006
Angenommen: 16.11.2006