

Übersichtsartikel

Was wissen wir über Langzeiteffekte von Methylphenidatbehandlung auf die Hirnentwicklung von Kindern und Jugendlichen mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)?

Eine Übersicht über Methylphenidat (MPH) – Effekte auf Kognition, Motivation und Hirnentwicklung

Susanne Gilsbach¹, Thomas Günther² und Kerstin Konrad^{2,3,4}

¹Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik des Kindes- und Jugendalters, ²Lehr- und Forschungsgebiet Klinische Neuropsychologie des Kindes- und Jugendalters, RWTH-Aachen,

³JARA-Brain Translational Medicine, ⁴Cognitive Development, Institute of Neuroscience and Medicine (INM-III), Research Center Juelich

Zusammenfassung. Obwohl Psychostimulanzien zu den Behandlungsmethoden der ersten Wahl bei Kindern mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Kindes- und Jugendalter gehören, sind mögliche Langzeitfolgen einer Stimulanzientherapie noch nicht ausreichend erforscht. Während eine kurzzeitige positive Wirkung von Stimulanzien auf Aufmerksamkeitsleistungen als gesichert gilt, sind die langfristigen Auswirkungen insbesondere einer Medikation in der frühen Kindheit sowie einer Dauermedikation noch weitestgehend unbekannt. Verschiedene Studien ergaben Hinweise auf einen Einfluss einer Dauermedikation mit Stimulanzien sowohl auf die strukturelle als auch auf funktionelle Hirnentwicklung. Des Weiteren sollten mögliche unerwünschte kognitive und motivationale Nebenwirkungen einer Medikation mit Methylphenidat genauer in Betracht gezogen werden. Insgesamt zeigt sich die Datenlage heterogen und es mangelt an Studien mit ausreichend großen Fallzahlen.

Schlüsselwörter: ADHS, Hirnentwicklung, Stimulanzienbehandlung, Langzeiteffekte, Bildgebung

Long-Term Effects of Methylphenidate Treatment on Brain Development in Children with Attention Deficit/ Hyperactivity Disorder (ADHD) – What do we Know About Long-Term Effects on Cognitive/ Motivational Development and Brain Maturation?

Abstract. Psychostimulants such as methylphenidate belong to the treatment of first choice in multimodal intervention plans for children with ADHD. However, still little is known about possible long-term effects of stimulant treatment. Although, there is much evidence of a positive short term effect of psychostimulants, the clinical and neuropsychological outcome of a long term medication or medications given during early childhood is mostly unknown. Several studies suggest an effect of a long-term treatment with psychostimulants on the structural as well as functional brain development. Furthermore, possible cognitive and motivational side effects of methylphenidate should be taken into account. Overall, study results have been rather heterogeneous and there is a lack of studies with a sufficient statistical power.

Keywords: ADHD, brain development, psychostimulants, long term effects, neuroimaging

Einleitung

Psychostimulanzien, wie z. B. Methylphenidat (MPH) oder Dexamfetamin gehören weltweit zu den am häufigsten eingesetzten Medikamenten in der Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS). Die Wirksamkeit von Stimulanzien wurde mittlerweile in einer Vielzahl von doppelblind-placebokontrollierten Studien belegt (Sevecke, Döpfner & Lehmkuhl, 2004) und ihr Einsatz ist fester Bestandteil der leitlinienkonformen multimodalen Therapie der ADHS bei Kindern ab dem 6. Lebensjahr (Banaschewski, 2008). Große Meta-Analysen belegen, dass es bei ca. 70 bis 80 % aller behandelten Patienten mit ADHS zu einer signifikanten Reduktion der drei Kardinalsymptome Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität unter einer Stimulanzienbehandlung kommt (Faraone, Spencer, Aleardi, Pagano & Biederman, 2004). Obwohl der genaue Wirkmechanismus von MPH noch nicht komplett geklärt ist, geht man davon aus, dass durch MPH die Konzentration von Dopamin und Noradrenalin im synaptischen Spalt erhöht wird (Petermann & Toussaint, 2009).

Die hohen Verschreibungszahlen werfen gleichzeitig die Frage nach den kurz- und langfristigen Risiken von Stimulanzien auf. Obwohl Methylphenidat (MPH) bereits in den 60er Jahren zugelassen wurde, wissen wir immer noch relativ wenig über mögliche langfristige Folgen einer MPH-Behandlung. Dies liegt u. a. auch darin begründet, dass vor 50 Jahren die Standards für die Zulassung neuer Medikamente noch nicht der heutigen strengen Reglementierung bezüglich des Vorliegens einer ausreichenden Menge empirischer Studien entsprach.

Neuere Medikamente zur Behandlung der ADHS (z. B. Atomoxetin) ergaben Hinweise auf mögliche Nebenwirkungen (z. B. eine Erhöhung suizidaler Gedanken), was vermehrt die Frage nach möglichen ähnlichen Risiken von MPH in den Fokus der Aufmerksamkeit gebracht hat (vgl. Gerber-von Müller et al., 2009). Die Gefahr der noch unklaren empirischen Datenlagen führt einerseits dazu, dass Kinder und Jugendliche möglicherweise unklaren gesundheitlichen und gegebenenfalls auch langfristigen Risiken ausgesetzt werden. Auf der anderen Seite birgt die durch widersprüchliche und wissenschaftlich zum Teil unhaltbare Medienmeldungen bedingte große Verunsicherung der Bevölkerung die Gefahr, dass Kindern und Jugendlichen eine sowohl indizierte als auch gut wirksame Medikation verwehrt bleibt. Diese Situation erfordert eine möglichst wissenschaftliche präzise und umfassende Zusammenfassung des aktuellen Kenntnisstandes sowie ein Aufzeigen der vorhandenen Kenntnislücken.

Im Jahr 2007 hat die europäische Kommission auf die unklare Datenlage reagiert und das Committee for Medical Products for Human Use (CHMP) beauftragt, die Hauptrisiken von MPH bezüglich kardiovaskulärer, psychiatrischer und karzinogener Nebenwirkungen, sowie die Effekte auf Wachstum und allgemeine Langzeiteffekte zu evaluieren. Die European Medicines Agency (EMA) hat deshalb 2009 zur Förderung von weiteren Langzeitunter-

suchungen von MPH aufgerufen. Eine von der Europäischen Union (EU) im 7. Rahmenprogramm geförderte multizentrische Studie zum Thema „Adverse Drug Reaction Research: Long-term effects in children and in young adults of methylphenidate in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)“ hat unlängst begonnen.

In diesem Übersichtsartikel soll eine möglichst umfassende Zusammenschau der Daten zu möglichen Langzeiteffekten von MPH auf die Hirnentwicklung im Kindes- und Jugendalter geleistet werden. Dabei wurde der Schwerpunkt des Artikels auf Ergebnisse aus dem Humanbereich gelegt. Selektive tierexperimentelle Befunde werden in einem kurzen Abschnitt ergänzend dargestellt.

Effekte von MPH auf die Hirnentwicklung

Strukturelle Hirnentwicklung

Die Möglichkeit, dass die Langzeitbehandlung mit MPH einen negativen Effekt auf die Hirnentwicklung von Kindern und Jugendlichen mit ADHS haben könnte, ist in den letzten Jahren vielfach kontrovers diskutiert worden. Diese kontroverse Diskussion hinterlässt sowohl bei den Betroffenen als auch in der breiten Öffentlichkeit eine große Unsicherheit bezüglich möglicher Folgen einer MPH-Behandlung. Die Frage nach den Langzeitfolgen für die Hirnentwicklung gewinnt noch einmal an zusätzlicher Brisanz, da MPH zunehmend immer jüngeren Kindern und für immer längere Zeiträume verschrieben wird.

Aus jüngeren Studien zur normalen Hirnentwicklung wissen wir seit einigen Jahren, dass die Hirnreifung nicht, wie früher angenommen, im frühen Kindesalter abgeschlossen ist, sondern dass sowohl die graue als auch die weiße Substanz lang anhaltenden Reifungsprozessen unterliegt, die bis in die 3. Lebensdekade anhalten (z. B. Giedd et al., 2006). D.h. dass die Verabreichung von zentralnervös wirksamen Substanzen bei Kindern und Jugendlichen immer auch in eine kritische Phase der Hirnreifung fällt.

Bislang haben sich nur wenige Studien mit den Langzeitfolgen von MPH auf das sich entwickelnde Gehirn von Kindern und Jugendlichen mit ADHS beschäftigt. Die bestehende Datenlage ist von daher eher unübersichtlich und insgesamt unzureichend.

Die weltweit größte multimodale Behandlungsstudie bei Kindern mit ADHS (MTA-Studie) war vor einigen Jahren zu dem Ergebnis gekommen, dass MPH negative Effekte auf die Größen- und Gewichtsentwicklung von Kindern und Jugendlichen hat (Swanson et al., 2006; MTA, 2004). So liegen durchschnittlich ein vermindertes Wachstum von 1,3 cm/Jahr sowie eine verzögerte Gewichtszunahme von 1,3 kg/J im Vorschulalter und bis zu 2,5 kg/Jahr im Schulalter vor. Diese Ergebnisse werfen die Frage auf,

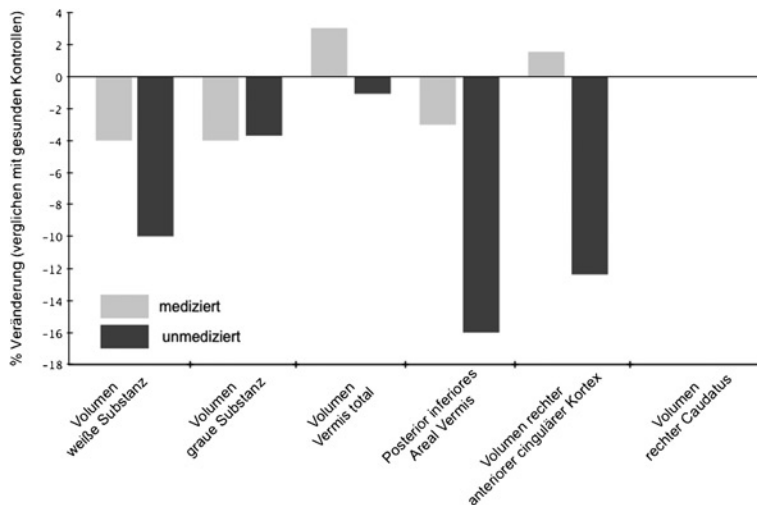


Abbildung 1. Übersicht über Stimulanzieneffekte auf Hirnentwicklung (nach Shaw et al., 2009).

ob der Effekt einer MPH-Medikation auf die Gehirnentwicklung ähnlich sein könnten.

Eine Zusammenfassung von vier Bildgebungsstudien, die sich mit diesem Thema beschäftigen, ergab zwar Hinweise auf Unterschiede zwischen behandelten und nicht-behandelten Kindern mit ADHS, allerdings eher in dem Sinne, dass eine MPH-Behandlung die Hirnreifung zu normalisieren scheint (Shaw & Rabin, 2009). So ergaben sich keine Unterschiede im Volumen der weißen Substanz zwischen Kindern und Jugendlichen mit ADHS, die mit Psychostimulanzien behandelt wurden und gesunden Kontrollen. Im Unterschied hierzu ergab sich für Kinder und Jugendliche mit ADHS, die keinerlei Medikation erhielten, eine Verminderung der weißen Substanz (Castellanos & Tannock, 2002). Dieser Befund hat zu Spekulationen darüber geführt, ob MPH möglicherweise sogar positive Effekte auf die Myelinisierung haben könnte. Weitere Untersuchungen hierzu stehen jedoch noch aus.

Dieser „normalisierende MPH-Effekt“ zeigte sich dagegen nicht bei der grauen Substanz des Cerebellums. Hier hatten sowohl die medizierten als auch die nicht-medizierten Kinder mit ADHS ein geringeres Volumen als gesunde Kontrollkinder (Castellanos & Tannock, 2002).

In einer weiteren Studie, die ebenfalls MPH-Effekte auf das Volumen des Kleinhirns untersuchte, ergaben sich hingegen Hinweise darauf, dass bei den medizierten Probanden das Volumen des posterioren inferioren Vermis näher an der Norm lag (Bledsoe, Semrud-Clikeman & Pliszka, 2009) (Abbildung 1).

Semrud-Clikeman, Pliszka, Lancaster & Liotti (2006) untersuchten mit einer volumetrischen Untersuchungsmethode, bei der das Volumen einer bestimmten Hirnregion bestimmt wird, den N. Caudatus und das anteriore Cingulum bei einer kleinen Gruppe von Kindern mit ADHS mit und ohne Stimulanzientherapie. Dabei zeigte sich, dass striatale Volumenunterschiede zwischen Kontrollprobanden und Kindern mit ADHS unabhängig von der MPH-Behandlung bestanden, wohingegen im Bereich des rechten anterioren Cingulums ebenfalls eine Normalisierung der Volumenreduktion bei behandelten ADHS-

Kinder beobachtet werden konnte, d.h. nur die unbehandelten ADHS-Kinder wiesen eine Reduktion des Cingulums im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden auf (Abbildung 2).

In der bislang einzigen Längsschnittstudie verglichen Shaw et al. (2009) die kortikale Dicke von 24 Probanden mit ADHS, die eine dauerhafte Stimulanzenmedikation erhielten mit einer Gruppe von 19 Probanden mit ADHS ohne eine solche Medikation. Es wurden zu zwei Zeitpunkten Messungen vorgenommen (mit durchschnittlich 12,5 und 16,2 Jahren). Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant bezüglich des klinischen Verlaufs, bezüglich demographischer Daten oder neuropsychologischer Parameter. Des Weiteren ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der kortikalen Ausdünnung während der Adoleszenz in den meisten kortikalen Bereichen. Unterschiede zeigten sich hingegen im medialen Anteil des rechten Motorkortex, dem linken medialen/inferioren frontalen Gyrus und in der rechten parieto-okzipitalen Region. Die Gruppenunterschiede in allen drei Regionen basierten auf einem schnelleren kortikalen Ausdünnen in der nicht-medizierten Gruppe. Darüber hinaus zeigte ein Vergleich mit gesunden Kontrollprobanden, dass dieses schnellere Ausdünnen der nicht-medizierten Probanden mit ADHS von dem gesunder Jugendlicher abwich. D.h. diese Ergebnisse sprechen dafür, dass Stimulanzien nicht mit langsameren kortikalen Reifungsprozessen assoziiert sind.

Funktionelle Hirnentwicklung

Auch im Bereich möglicher Langzeitfolgen einer MPH-Medikation auf die funktionelle Architektur des Gehirns ist die Datenlage bislang noch wenig aussagekräftig. Bei diesen Studien ist es wichtig, zwischen akuten MPH-Effekten (Patienten werden nach der Einnahme von Stimulanzien im Scanner untersucht, dabei variiert in der Regel die Dauer der Vorbehandlung) und chronischen MPH-Effekten (Patienten, die über längere Zeit mit MPH be-

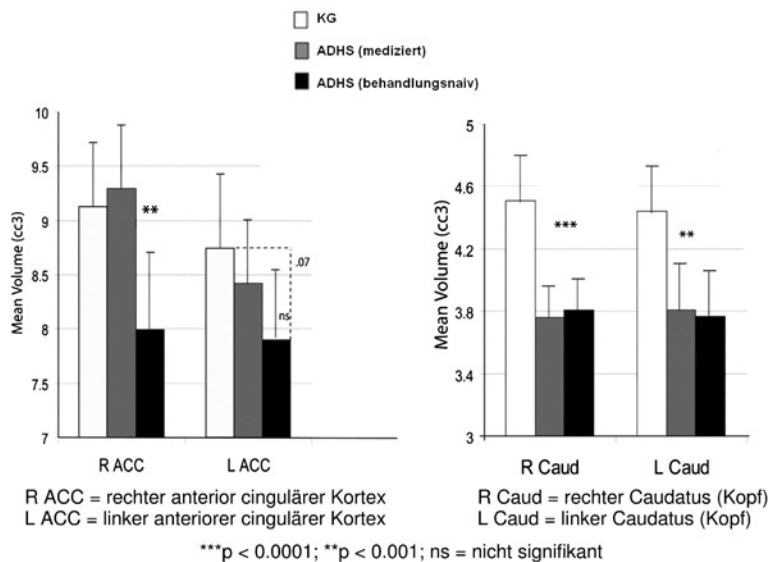


Abbildung 2. Volumetrische Unterschiede im MRT bei medizierten versus nicht medizierten Kindern mit ADHS im Nucleus Caudatus sowie dem Anterioren Cingulum (nach Semrud-Clikeman et al., 2006).

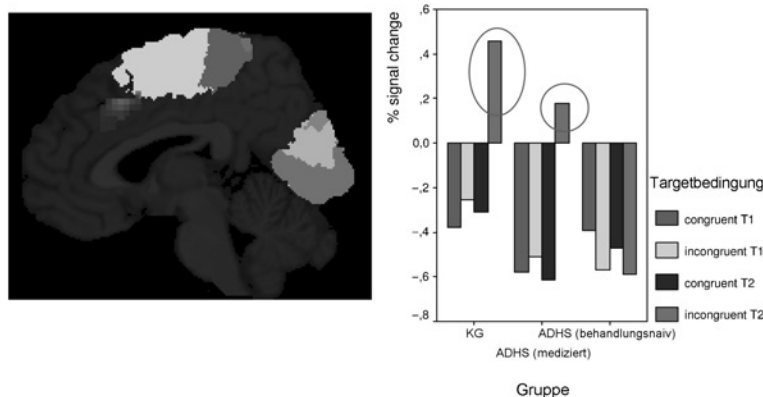


Abbildung 3. Funktionelle Aktivierungsunterschiede im anterioren Cingulum zwischen gesunden Kindern, behandlungsnaiven Kindern mit ADHS und Kindern mit ADHS nach chronischer Stimulanzengabe (nach Konrad et al., 2007).

handelt wurden, aber kurz vor der Untersuchung die Medikation abgesetzt haben, werden mittels Bildgebung untersucht) zu unterscheiden.

In drei ersten fMRT Studien, die ausschließlich behandlungsnaive Kinder mit ADHS einschlossen, wurden ähnliche Veränderungen fronto-striataler Netzwerke beschrieben, wie sie von MPH-vorbehandelten Kindern mit ADHS bekannt waren (Konrad, Neufang, Hanisch, Fink & Herpertz-Dahlmann, 2006; Smith, Taylor, Brammer, Toone & Rubia, 2006; Rubia, Smith, Brammer, Toone & Tylor, 2005). Auch die erste Studie, die direkt medizierte mit nicht-medizierten Kindern verglich, konnte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede bezüglich der neuronalen Inhibitionskorrelate finden (Pliszka et al., 2006). Allerdings ist auch hier wieder die kleine Stichprobengröße zu beachten ($n=8$ behandlungsnaive und $n=9$ MPH-behandelte Patienten), so dass die Ergebnisse nur als vorläufig betrachtet werden müssen. In einer Longitudinaluntersuchung hat unsere AG ebenfalls an einer kleinen Stichprobe, die Behandlungseffekte einer 1-jährigen MPH-Behandlung auf die neuronalen Korrelate von Aufmerksamkeitsnetzwerken untersucht (Konrad, Neufang, Fink & Herpertz-Dahlmann, 2007). Dafür wurde bei den Kindern mit

ADHS nach einem Jahr MPH-Behandlung die Medikation kurzfristig unterbrochen und in dieser Zeit die Bildgebungsuntersuchung wiederholt. Dabei zeigte sich interessanterweise, dass die MPH-Behandlung zwar zum Teil eine Normalisierung von neuronalen Netzwerken bewirkt hat, aber zumindest nach einem Jahr nicht die ACC-Aktivierung während kontrollierenden Aufmerksamkeitsleistungen „nachgereift“ war. D.h., dass abweichend von der strukturellen Normalisierung im ACC, die Semrud-Clikeman et al. (2006) beschrieben haben, dieser positive MPH-Effekt sich funktionell so nicht nachweisen ließ (Abbildung 3).

In einer ersten elektrophysiologischen Studie haben hingegen Liotti, Pliszka, Perez, Glahn und Semrud-Clikeman (2007) gezeigt, dass unabhängig vom Alter und Geschlecht nur behandlungsnaive aber nicht die mit Stimulanzien behandelten ADHS-Patienten eine spezifische Veränderung der ereigniskorrelierten Potentiale (späte Positivierung nach misslungener Inhibition) während einer Inhibitionsaufgabe aufwiesen. Dies spricht dafür, dass die chronische MPH-Gabe zu einer Normalisierung der Verarbeitungsprozesse bei der bewussten Fehlererkennung führen kann.

Die Widersprüchlichkeit der oben aufgeführten Befunde kann vielfältige Ursachen haben: Neben den dringend zu fordernden Replikationsstudien (insbesondere da die Stichprobenumfänge bislang alle sehr klein sind) sind hier u.a. Dauer und Beginn der MPH-Behandlung als mögliche Einflussfaktoren zu nennen.

Kognition und Motivation

Die kurzfristigen Auswirkungen einer akuten MPH-Medikation auf neuropsychologische Parameter sind in zahlreichen Studien untersucht worden (z.B. Schmiedeler, Schwenck & Schneider, 2009; für eine Übersicht siehe Swanson, Baler & Volkow, 2011). Schlecht bis gar nicht untersucht sind dahingegen die kognitiven Effekte einer Langzeitmedikation mit MPH. Nur Semrud-Clikeman, Pliszka und Liotti (2008) haben eine behandlungsnaive ADHD-Gruppe mit einer vorbehandelten (aber zum Untersuchungszeitpunkt nicht medizierte) Patientengruppe hinsichtlich verschiedener neurokognitiver Aspekte verglichen. Die Ergebnisse sprachen eher für eine Überlegenheit der vorbehandelten ADHS-Gruppe im Bereich von Aufmerksamkeitsleistungen, Stroop Interferenzaufgaben und der Handschrift. Dabei ist zu beachten, dass Ergebnisse von Gruppenstudien nicht geeignet sind um seltene kognitive Langzeiteffekte bei einzelnen Patienten aufzuspüren.

Auf Grund von Einzelfallbeobachtungen und unsystematischen Beobachtungsstudien sind hier insbesondere folgende mögliche unerwünschte kognitive Nebenwirkungen einer Dauerbehandlung mit MPH in den Mittelpunkt der Aufmerksamkeit gerückt: Dazu zählen eine erhöhte kognitive Rigidität bzw. Verschlechterung exekutiver Funktionen sowie motivationale Effekte, insbesondere eine verminderte Wirksamkeit extrinsischer Belohnungen, sowie die Kombination aus einem reduzierten inneren Antrieb mit einer gesteigerten extrinsischen Kontrollierbarkeit.

Bezüglich der kognitiven Rigidität scheint MPH die kognitive Leistungsfähigkeit in hochstrukturierten Aufmerksamkeits Tests zu fördern, während dieser Effekt in komplexeren Tests weniger eindeutig ausfällt. Hier zeigten ca. 70 % der Kinder einen positiven Effekt während 30 % ohne Medikation schlechter abschnitten (Swanson, Kinsbourne, Roberts & Zucker, 1978). Als mögliche Hypothese für diese Befunde wurde angenommen, dass Stimulanzien bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS zu einer „Überfokussierung“ im Sinne einer generellen Einengung führen (Solanto, 1984). Eine solche Einengung könnte sich negativ auf Aufgaben auswirken, die eine erhöhte geistige Flexibilität erfordern. Dieser Hypothese entsprechen Ergebnisse von Dyme, Sahakian, Golinko und Rabe (1982), die in einer kleinen Stichprobe von Kindern mit ADHS eine erhöhte Perseverationsfehlerrate im Wisconsin Card Sorting Test in Folge einer relativ hohen MPH-Dosis (1 mg/kg Körpergewicht) fanden. Diese Ergebnisse konnten allerdings nicht durch Studien bestätigt werden, die verschie-

dene Maße von kognitiver Flexibilität oder Neugier nutzten (Fiedler & Ullmann, 1983; Malone & Swanson, 1993). Insgesamt ist festzustellen, dass die Mehrzahl der Studien keine Hinweise auf einen negativen Medikamenteneffekt im Bereich der kognitiven Flexibilität und Kreativität beschreibt. Diese Angaben beziehen sich jedoch immer auf Gruppenvergleiche. Hierbei ist zu beachten, dass eine sehr hohe inter-individuelle Variabilität existiert. Es kann demnach nicht ausgeschlossen werden, dass MPH beim Einzelnen eine verschlechterte Leistungsfähigkeit bewirkt. Diese Fälle müssen frühzeitig identifiziert werden, um negative Spätfolgen zu vermeiden.

Ein weiteres Risiko einer Dauermedikation mit MPH liegt in einer möglichen Reduktion der Wirksamkeit externer Belohnungssysteme durch Habituation. Hinweise für dieses Risiko ergaben sich aus pharmakologischen Bildgebungsstudien. Für gesunde Probanden reicht demnach eine einmalige Amphetamindosis aus, um das Gehirn langfristig zu sensibilisieren. Dies gilt insbesondere für Probanden mit ausgeprägtem „novelty seeking“ Merkmal, wie man es auch von Patienten mit ADHS kennt (Boileau et al., 2007). Die Ergebnisse stehen möglicherweise in Zusammenhang mit der häufig beschriebenen Wirkungs-minderung von MPH bei Dauermedikation über einen längeren Zeitraum hinweg. So zeigte die MTA-Studie, dass eine initiale Überlegenheit von MPH über eine Verhaltenstherapie nach drei Jahren Dauermedikation so nicht mehr nachzuweisen war (Jensen et al., 2007). Des Weiteren ergaben Studien aus der Suchtforschung, dass eine chronische Stimulanzienexposition zu persistierenden Veränderungen in der Struktur von Dendriten und Spinae von Zellen in Schlüsselbereichen im Zusammenhang mit Motivations- und Belohnungssystemen und Verhaltensinhibition führen (Volkow et al., 2009). Dopamin kann als vielseitiger Modulator synaptischer Plastizität angesehen werden und führt wahrscheinlich über Stärkung, Neubildung und Elimination von Synapsen zu Veränderungen im Belohnungs- und anderen Zentren des menschlichen Gehirns (Volkow et al., 2009). Eine chronische Stimulanzienexposition führt zu einer erhöhten Dopaminausschüttung, vermindert dabei allerdings die Dopaminantwort auf natürliche Verstärker (Di Chiara, 2002). PET Studien von Patienten mit einer Amphetaminsucht ergaben eine bleibende Reduktion von striatalen D2 Rezeptoren sowie eine verminderte Dopaminausschüttung als Folge natürlicher Verstärker. Des Weiteren konnte in MRT- Studien gezeigt werden, dass eine chronische Stimulanzienexposition zu strukturellen sowie zu funktionellen Veränderungen in dopaminergen Schaltkreisen für Motivation, Belohnung und Inhibition führt, insbesondere des Nucleus accumbens (Belohnung), des orbitofrontalen Kortex (Belohnungsverarbeitung) und des präfrontalen Kortex/anterioren Cingulums (Inhibition). Schließlich ist hier auch das limbische System betroffen (Amygdala/Hippocampus) (Volkow, Fowler, Wang & Swanson, 2004).

Diese Befunde dürfen jedoch nicht verwechselt werden mit der Frage, ob eine MPH-Behandlung mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer späteren Sucht-

erkrankung einhergeht. Diese Frage kann nach dem derzeitigen Kenntnisstand eindeutig verneint werden: Mehrere Studien zeigten, dass unbehandelte ADHS-Kinder ein deutlich höheres Suchtrisiko als behandelte Kinder aufweisen. Ferner zeigte sich, dass bei einer Stimulanzienbehandlung das Suchtverhalten der Jugendlichen deutlich geringer war als bei einer Vergleichsgruppe unbehandelter Personen, sogar bezogen auf das Rauchen und den Alkoholkonsum (siehe Merkel & Kuchibhatla, 2009, für eine Übersicht).

Eine weitere mögliche unerwünschte Nebenwirkung einer Langzeitmedikation mit MPH wird im Bereich einer Reduktion der intrinsischen Motivation gesehen. Die Langzeiteffekte von MPH auf das Motivationssystem sind vielfach diskutiert worden. Im Fokus steht hier insbesondere ein möglicher Motivationsverlust bei MPH-Einnahme von Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Viele Studenten beschreiben unter einer Dauereinnahme von Stimulanzien eine psychische Komponente im Sinne einer Motivationslosigkeit. Die Hypothese, dass MPH Veränderungen im motivationalen System hervorruft, entspricht Tierversuchen, die bei einer Langzeitstimulanziengabe Veränderung im Belohnungssystem von Tieren feststellten.

Was zeigen tierexperimentelle Studien bezüglich Langzeiteffekten von MPH?

Im Unterschied zu Humanstudien ist die Literatur zu möglichen Langzeiteffekten von Stimulanzien auf die Hirnentwicklung im Tierexperiment sehr viel umfangreicher, so dass eine systematische Übersicht den Rahmen dieses Übersichtartikels sprengen würde. Es sollen deshalb hier nur selektiv einige Ergebnisse zusammengefasst werden, die eine besonders hohe Relevanz für den Humanbereich aufweisen.

Seit vielen Jahren haben Tierexperimente gezeigt, dass MPH das dopaminerge System langfristig verändert und diese Langzeiteffekte auch nach Beendigung der Behandlung weiter fortbestehen (siehe Grund, Lehmann, Bock, Rothenberger & Teuchert-Noodt, 2006, für eine Übersicht). Dabei weisen einige jüngere Studien darauf hin, dass der Zeitpunkt der Exposition mit Stimulanzien in der Entwicklung möglicherweise ganz entscheidend sein kann.

Man weiß heute, dass die Neurotransmitter Dopamin und GABA eine entscheidende Rolle bei der Kontrolle und Modulation neuronaler Aktivität spielen. Die Entwicklung dieser beiden Neurotransmitter-Systeme ist mit dem Einsetzen der Pubertät nicht abgeschlossen, sondern erreicht den adulten Status erst im Verlauf der Adoleszenz. Während dieser Lebensphase kommt es im dopaminerge System zu einer umfassende Umstrukturierung, die sowohl die aus dem ventralen Mesenzephalon stammenden dopaminergen Projektionen als auch die verschiedenen Rezeptortypen betrifft (siehe Hanganu-Opatz & Kilb, 2011).

Von daher ist es nicht erstaunlich, dass Stimulanzien, die das dopaminerge System beeinflussen, in Abhängigkeit vom Lebensalter unterschiedliche Effekte zeigen können. Beispielsweise konnten Diaz Heijt, Kolb und Forssberg (2003) in einem Rattenversuch zeigen, dass präpubertäre Exposition mit Amphetamin zu einer Zunahme von Dendriten nur im Bereich des präfrontalen Kortex, nicht aber im N. accumbens, also einem wichtigen Areal des Belohnungssystems führte, wohingegen eine Exposition bei erwachsenen Ratten das Dendritenwachstum sowohl im präfrontalen als auch subkortikalen Arealen veränderte.

Zu großer Medienbeachtung und Verunsicherung bei den Betroffenen führte eine von Moll und Kollegen (Moll, Hause, Rüter, Rothenberger & Huether, 2001; Moll et al., 2000) durchgeführte Studie, in der Ratten ebenfalls zu verschiedenen Zeitpunkten in ihrer Entwicklung für die Dauer von zwei Wochen MPH in einer Dosierung von 2 mg/kg/Tag gegeben wurde. Gemessen wurde in dieser Studie die Dichte des Dopamin-Transporters (DAT) im Striatum. Man fand heraus, dass nur dann eine dauerhafte Verringerung der DAT zu beobachten war, wenn MPH während des vorpubertären Stadiums der Ratten gegeben wurde. Dieser Langzeiteffekt war sowohl bei einem „ADHS-Rattenmodell“ (bei denen die DAT-Dichte im Vergleich zu Gesunden erhöht ist) als auch bei „Gesunden-Ratten“ (mit „normaler“ DAT-Dichte) zu erkennen. Dies würde dafür sprechen, dass MPH die DAT-Dichte im „ADHS-Rattenmodell“ „normalisiert“, während es bei „Gesunden-Ratten“ den Normalwert erniedrigte. Obwohl die Autoren dieser Arbeit vor einer unkritischen Übertragung der tierexperimentellen Befunde auf den Menschen warnen, ergaben sich in der Folge dieser Studie zahlreiche Spekulationen (siehe Hüther, 2001; Hüther & Bonney, 2002), die annahmen, dass bei fälschlicherweise mit ADHS diagnostizierten Kindern durch die Gabe von MPH eine dauerhafte Erniedrigung der DAT-Dichte induziert würde, die dann z. B. mit einer Früherkrankung eines Parkinson-Syndroms einhergehen könnte. Obwohl es empirisch bislang weder Fallberichte noch andere Erfahrungen gibt (siehe Walitza et al., 2007), die einen Zusammenhang mit MPH-Behandlung und frühem Parkinson-Syndrom bestätigen konnten und dies auch in Stellungnahmen der Fachgesellschaft für KJP (Resch & Rothenberger, 2002) versucht wurde klarzustellen, hält eine Verunsicherung in der Öffentlichkeit weiter an.

Im letzten Jahr erschien ein Artikel in der renommierten Fachzeitschrift *Nature Neuroscience*, der ebenfalls bei Ratten zeigen konnte, dass MPH die synaptischen Verknüpfungen in der Amygdala verändert (Tye et al., 2010). Dabei wurde spekuliert, ob eine solche Veränderung über die Dauer der Anwendung hinaus besteht. Aber auch hier lassen sich aus tierexperimentellen Studien keine Erkenntnisse darüber ableiten, ob diese Effekte positive oder doch eher nachteilig für den behandelten Patienten sind.

Schlussfolgerungen

Die vorliegende Übersichtsarbeit verdeutlicht, dass unser derzeitiger Kenntnisstand über Langzeitfolgen von Psychostimulanzien auf die Hirnentwicklung im Kindes- und Jugendalter noch völlig unzureichend ist. Bislang wurden beinahe ausschließlich kleinere Patientenstichproben ($n < 20/\text{Gruppe}$) über ein relativ kurzes Zeitintervall (< 5 Jahre) untersucht.

Im Unterschied zu den unerwünschten langfristigen MPH-Effekten auf das Längenwachstum von Kindern mit ADHS deuten diese ersten Studien allerdings nicht auf ein größeres Risiko für abweichende Hirnentwicklungsmuster bei den behandelten im Vergleich zu unbehandelten Kindern mit ADHS hin. Im Gegenteil, manche Befunde scheinen dafür zu sprechen, dass es unter einer MPH-Behandlung eher zu einer „Normalisierung“ der Hirnreifung zu kommen scheint, d. h., dass der „Abstand“ zwischen unbehandelten ADHS-Patienten im Vergleich zu altersparallelierten Kontrollen größer ist als zwischen behandelten ADHS-Patienten und Kontrollprobanden. Dabei sollten diese Studien nicht darüber hinwegtäuschen, dass hier in erster Linie Gruppenmittelwerte miteinander verglichen wurden, d. h. es können keine Aussagen über individuelle Abweichungen im Einzelfall getroffen werden. Um in der Zukunft solche Einzelfälle möglichst frühzeitig zu identifizieren, müssten allerdings zunächst eine Reihe von prinzipiellen Forschungsfragen geklärt werden. Dazu zählen beispielsweise die Erstellung alters- und geschlechtsspezifischer Normen für „normale Hirnreifung“ an großen Stichproben von gesunden Kindern und Jugendlichen, bessere Klassifikationsraten von ADHS auf der Basis von MRT-Bildern, Klärung der funktionellen Relevanz von morphometrischen Abweichungen in der Hirnentwicklung etc. Die Anwendung neuerer Auswertungsmethoden im Bereich von Bildgebungsdaten wie z. B. des Pattern Classification Ansatzes, könnten solche Optionen zukünftig wahr werden lassen, allerdings setzt dies eine multizentrische Infrastruktur für große longitudinale Untersuchungen von Kontrollprobanden und Patienten voraus.

Bei den kognitiv/ motivationalen Effekten von einer Langzeitbehandlung mit MPH scheinen für die Mehrheit der behandelten Kinder mit ADHS ebenfalls positive Effekte zu überwiegen. Vielleicht noch am ehesten als besorgniserregend könnten die Befunde zu Langzeitveränderungen des motivationalen Systems angesehen werden. Auch scheint dies in Übereinstimmung mit dem Eindruck vieler Kliniker zu sein, dass als seltene unerwünschte Nebenwirkungen einige jugendliche ADHS Patienten während der MPH-Behandlung insgesamt antriebsärmer erscheinen. In diesem Zusammenhang sollte aber auch noch einmal erwähnt werden, dass MPH nicht zu verwechseln ist mit anderen Substanzen, die das Belohnungssystem beeinflussen, wie z. B. Kokain, da durch die sehr viel langsamere Freisetzung von MPH die typischen und sehr gefährlichen Nebenwirkungen, wie z. B. Auslösen von Glücksgefühlen nach Applikation, Toleranzentwicklung,

etc. unter oraler MPH-Gabe nicht vorhanden sind (siehe Volkow et al., 2009).

Auch die tierexperimentelle Forschung ergibt leider kein sehr einheitliches Bild über mögliche Langzeitbehandlungseffekte von MPH auf die Hirnentwicklung. Fakt scheint aber zu sein, dass die Effekte abhängig davon sind, zu welchem Zeitpunkt in der Entwicklung die Stimulanzengabe erfolgte. Hier wäre es an der Zeit, die heterogenen Ergebnisse im Rahmen von Meta-Analysen adäquat zu gewichten.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass es dringend weiterer Forschungsbemühungen bedarf, um die langfristigen Effekte von pharmakologischen Behandlungen des ADHS im Kindes- und Jugendalter zu untersuchen. Auf Grund der Fortschritte im Bereich der bildgebenden Verfahren ist es nun möglich, diese Fragen sehr viel genauer im Rahmen von groß angelegten Längsschnittstudien zu beantworten. Ferner könnten solche Studien auch dazu dienen, weitere spezifischere (nicht-pharmakologische) Behandlungsoptionen des ADHS auf der Basis neurowissenschaftlicher Befunde zu entwickeln.

Literatur

- Banaschewski, T. (2008). Gemeinsame Stellungnahme der Leitlinien des European Network for Hyperkinetic disorders (EUETHYDIS) und des deutschen zentralen ADHS-Netzes zur EKG-Ableitung bei Verschreibung von Methylphenidat. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 36, 437–439.
- Bledsoe, J., Semrud-Clikeman, M. & Pliszka, S.R. (2009). A magnetic resonance imaging study of the cerebellar vermis in chronically treated and treatment-naïve children with attention deficit/hyperactivity disorder combined type. *Biological Psychiatry*, 65, 620–624.
- Boileau, I., Dagher, A., Leyton, M., Welfeld, K., Booi, L., Diksic, M., et al. (2007). Conditioned dopamine release in humans: a positron emission tomography [11C] raclopride study with amphetamine. *Journal of Neuroscience*, 27, 3998–4003.
- Castellanos, F.X. & Tannock, R. (2002). Neuroscience of attention-deficit hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nature Reviews Neuroscience*, 3, 617–628.
- Di Chiara G. (2002). Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential role in behaviour and addiction. *Behavioral Brain Research*, 137, 75–114.
- Diaz Heijt, R., Kolb, B. & Forssberg, H. (2003). Can a therapeutic dose of amphetamine during pre-adolescence modify the pattern of synaptic organization in the brain? *European Journal of Neuroscience*, 18, 3394–3399.
- Dyme, I. Z., Sahakian, B.J., Golinko, B.E. & Rabe E.F. (1982). Perseveration induced by methylphenidate in children: preliminary findings. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 6, 269–273.
- Faraone, S.V., Spencer, T.J., Aleardi, M., Pagano, C. & Biederman, J. (2004). Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 24, 24–29.

- Fiedler, N.L. & Ullmann, D.G. (1983). The effects of stimulant drugs on curiosity behaviors of hyperactive boys. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 11, 193–206.
- Gerber-von Müller, G., Petermann, U., Petermann, F., Niederberger, U., Stephanie, U., Siniatchkin, M. et al. (2009). Das ADHS-Summercamp – Entwicklung und Evaluation eines multimodalen Programms. *Kindheit und Entwicklung*, 18, 162–172.
- Giedd, J.N., Clasen, L.S., Lenroot, R., Greenstein, D., Wallace, G.L., Ordaz, S., et al. (2006). Puberty-related influences on brain development. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 25, 254–255.
- 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 Brain Functions*, 10, 2.
- Hanganu-Opatz, I. & Kilb, J. (in press). Entwicklung der GABAergen und Dopaminergen Neurotransmission in der Adoleszenz. In P. Uhlhaas & K. Konrad (Eds). *Das Adoleszente Gehirn*. Stuttgart: Kohlhammer.
- Hüther, G. (2001). *Bedienungsanleitung für ein menschliches Gehirn*. Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht Verlag.
- Hüther, G. & Bonney, H. (2002). *Neues Vom Zappelphilipp*. Düsseldorf: Walter Verlag.
- Liotti, M., Pliszka, S.R., Perez, R., Glahn, D. & Semrud-Clikeman, M. (2007). Electrophysiological correlates of response inhibition in children and adolescents with ADHD: influence of gender, age, and previous treatment history. *Psychophysiology*, 44, 936–948.
- Jensen, P.S., Arnold, L.E., Swanson, J.M., Vitiello, B., Abikoff, H.B., Greenhill, L.L., et al. (2007). 3-year follow-up of the NIMH MTA study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 46, 989–1002.
- Konrad, K., Neufang, S., Fink, G.R. & Herpertz-Dahlmann, B. (2007). Long-term effects of methylphenidate on neural networks associated with executive attention in children with ADHD: results from a longitudinal functional MRI study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 46, 1633–1641.
- Konrad, K., Neufang, S., Hanisch C., Fink G.R. & Herpertz-Dahlmann, B. (2006). Dysfunctional attentional networks in children with attention deficit/hyperactivity disorder: evidence from an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry*, 59, 643–51.
- Malone, M.A. & Swanson, J.M. (1993). Effects of methylphenidate on impulsive responding in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child Neurology*, 8, 157–163.
- Merkel, R.L. Jr. & Kuchibhatla, A. (2009). Safety of stimulant treatment in attention deficit hyperactivity disorder: Part I. *Expert Opinion on Drug Safety*, 8, 655–668.
- Moll, G.H., Hause, S., Rüther, E., Rothenberger, A. & Huether, G. (2001). Early methylphenidate administration to young rats causes a persistent reduction in the density of striatal dopamine transporters. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 11, 15–24.
- Moll, G.H., Mehnert, C., Wicker, M., Bock, N., Rothenberger, A., Rüther, E., et al. (2000). Age-associated changes in the densities of presynaptic monoamine transporters in different regions of the rat brain from early juvenile life to late adulthood. *Developmental Brain Research*, 119, 251–257.
- MTA Cooperative Group (2004). National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: changes in effectiveness and growth after the end of treatment. *Pediatrics*, 113, 762–769.
- Petermann, F. & Toussaint, A. (2009). Neuropsychologische Diagnostik bei Kindern mit ADHS. *Kindheit und Entwicklung*, 18, 83–94.
- Pliszka, S.R., Glahn, D.C. Semrud-Clikeman, M., Fanklin C., Perez, R.; Xiong, J. et al. (2006). Neuroimaging of inhibitory control areas in children with attention deficit hyperactivity disorder who were treatment naïve or in long-term treatment. *American Journal of Psychiatry*, 163, 1052–1060.
- Resch, F. & Rothenberger, A. (2002). *Editorial der Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 30, 159–161.
- Rubia, K., Smith, A.B., Brammer, M.J., Toone, B. & Tylor, E. (2005). Abnormal brain activation during inhibition and error detection in medication-naïve adolescents with ADHS. *American Journal of Psychiatry*, 162, 1067–75.
- Schmiedeler, S., Schwenck, C. & Schneider, W. (2009). Die Verarbeitung von Negationen bei Kindern mit ADHS und der Einfluss medikamentöser Behandlung. *Kindheit und Entwicklung*, 18, 137–143.
- Semrud-Clikeman, M., Pliszka, S.R., Lancaster, J. & Liotti, M. (2006). Volumetric MRI differences in treatment-naïve vs chronically treated children with ADHD. *Neurology*, 67, 1023–1027.
- Semrud-Clikeman, M., Pliszka, S. & Liotti, M. (2008). Executive functioning in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: combined type with and without a stimulant medication history. *Neuropsychology*, 22, 329–40.
- Sevecke, K., Döpfner, M. & Lehmkuhl, G. (2004). Die Wirksamkeit von Stimulanzien -Retardpräparaten bei Kindern und Jugendlichen mit ADHD – eine systematische Übersicht. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 32, 265–278.
- Shaw, P. & Rabin, C. (2009). New insights into attention-deficit/hyperactivity disorder using structural neuroimaging. *Current Psychiatry Reports*, 11, 393–398.
- Shaw, P., Sharp, W.S., Morrison, M., Eckstrand, K., Greenstein, D.K., Clasen, L.S., et al. (2009). Psychostimulant treatment and the developing cortex in attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, 166, 58–63.
- Smith, A.B., Taylor, E., Brammer, M., Toone, B. & Rubia, K. (2006). Task-specific hypoactivation in prefrontal and temporoparietal brain regions during motor inhibition and task switching in medication-naïve children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, 163, 1044–1051.
- Solanto, M.V. (1984). Neuropharmacological basis of stimulant drug action in attention deficit disorder with hyperactivity: a review and synthesis. *Psychological Bulletin*, 95, 387–409.
- Swanson, J., Baler, R.B. & Volkow, N.D. (2011). Understanding the Effects of Stimulant Medications on Cognition in Individuals with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Decade of Progress. *Neuropsychopharmacology*, 36, 207–226.
- Swanson, J., Greenhill, L., Wigal, T., Kollins, S., Stehli, A., Davies, M., et al. (2006). Stimulant-related reductions of growth rates in the PATS. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 45, 1304–1313.
- Swanson, J., Kinsbourne, M., Roberts, W. & Zucker, K. (1978). Time-response analysis of the effect of stimulant medication

- on the learning ability of children referred for hyperactivity. *Pediatrics*, 61, 21–29.
- Tye, K.M., Tye, L.D., Cone, J.J., Hekkelman, E.F., Janak, P.H. & Bonci, A. (2010). Methylphenidate facilitates learning-induced amygdala plasticity. *Nature Neuroscience*, 13, 475–481.
- Volkow, N.D., Fowler, J.S., Wang, G.J. & Swanson, J.M. (2004). Dopamine in drug abuse and addiction: results from imaging studies and treatment implications. *Molecular Psychiatry*, 9, 557–569.
- Volkow, N.D., Wang, G.J., Kollings, S.H., Wigal, T.L., Newcorn, J.H., Telang, F., et al. (2009). Evaluation of dopamine reward pathway in ADHD: clinical implications. *Journal of the American Medical Association*, 302, 1084–1091.
- Walitza, S., Melfsen, S., Herhaus, G., Scheuerpflug, P., Warnke, A., Müller, T. et al. (2007). Association of Parkinson's disease with symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in childhood. *Journal of Neural Transmission Supplement*, 72, 311–315.

Prof. Dr. Kerstin Konrad

Lehr- und Forschungsgebiet Klinische Neuropsychologie
des Kindes- und Jugendalters
RWTH-Aachen
Neuenhofer Weg 21
DE-52074 Aachen
kkonrad@ukaachen.de