

## Die Wirkungen von Ritalin® und ähnlichen Medikamenten

Wenn das, was wir bisher zusammengetragen haben stimmt und das dopaminerge System bei ADHS-Kindern nicht, wie bisher vermutet, unzureichend, sondern womöglich sogar übermäßig stark entwickelt ist – und deshalb im Gehirn dieser Kinder nicht zu wenig, sondern zu viel Dopamin ausgeschüttet wird –, so wäre die Dopamin-Mangel-Hypothese damit eigentlich auf den Kopf gestellt. Ein „Dopamindefizit“ im Gehirn dieser Kinder war ja ursprünglich nur deshalb vermutet worden, weil die Verabreichung von Ritalin® und anderer zur Behandlung von ADHS eingesetzter Medikamente aus der Gruppe der Amphetamine zu einer verstärkten Freisetzung von Dopamin aus den dopaminergen Nervenenden und zur Hemmung seiner Wiederaufnahme führt.

Auf diese Weise – so die alte Theorie – käme es zur Auffüllung und Normalisierung eines im Gehirn dieser Kinder herrschenden Dopamindefizits und damit auch zur Korrektur durch diesen Dopaminmangel verursachten Verhaltensstörungen.

Diese bisher vertretende Vorstellung ist aber aufgrund neuerer Untersuchungen über die Wirkungsweise von und anderen Psychostimulanzien (Amphetamine, Kokain) inzwischen mehr Ritalin® als fragwürdig geworden. All diese Substanzen bewirken nämlich nur dann eine massive Dopaminfreisetzung im Gehirn und führen nur dann zu einer rauschartigen Antriebssteigerung, wenn sie sehr plötzlich und in großer Menge im Hirn ankommen. Das wissen alle Drogenkonsumenten. Deshalb spritzen sie sich den „Stoff“ entweder direkt in die Blutbahn oder sie nehmen ihn über die gut durchblutete und enorm resorptionsfähige Nasenschleimhaut auf, indem sie ihn schnupfen („sniffen“).

Unter diesen Bedingungen werden diese Substanzen sehr rasch und hochdosiert mit dem Blut ins Hirn gespült. Dort gelangen sie zu den dopaminergen Nervenenden und bewirken die Freisetzung des in den sog. Speichervesikeln bereitgehaltenen Dopamins. Das auf diese Weise vermehrt freigesetzte Dopamin entfaltet dann seine stimulierenden und antriebssteigernden Wirkungen, indem es die Erregbarkeit der nachgeschalteten Nervenzellen verändert. All das geschieht, ohne dass die betreffenden dopaminergen Nervenzellen durch irgendeinen äußeren oder inneren (aufregenden) Reiz zu verstärktem Feuern angeregt werden – es handelt sich also um eine von der tatsächlichen Feuerungsrate abgekoppelte, nur durch den betreffenden „Stoff“ ausgelöste Dopaminfreisetzung.

Wohlgemerkt: All das geschieht nur dann, wenn der „Stoff“ in ausreichend hoher Dosierung gespritzt oder geschnupft wird. Auch lässt sich so verwenden und verursacht dann ähnliche Effekte wie Ritalin® geschnupft oder direkt in die Blutbahn injiziertes Kokain.

Das mag der Grund dafür sein, dass auf Schulhöfen eine wachsende Nachfrage für die Pillen der und kleinen Zappelphilippe zu verzeichnen ist.

Aber verordnet werden Ritalin® Amphetamine ja nicht, um den Antrieb von ADHS-Kindern noch weiter zu steigern, sondern um die überstarken inneren Antriebsimpulse zu unterdrücken und die damit einhergehende mangelhafte Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit zu verbessern. Und der Arzt oder Apotheker empfiehlt auch nicht, das Medikament zu schnupfen oder zu spritzen. Es soll geschluckt werden und ganz allmählich, möglichst über einige Stunden hinweg durch den Darm in die Blutbahn und von dort ins Gehirn gelangen, also langsam und in geringer Dosierung „anfluten“, wie die Mediziner das nennen.

Unter diesen Bedingungen erzeugt weder Ritalin®, Kokain oder ein anderes Amphetamin die oben beschriebene massive, impulsunabhängige Freisetzung von Dopamin durch die dopaminergen Nervenenden. Im Gegenteil! So eingenommen unterbinden all diese Substanzen jede weitere impulsgetriggerte Dopaminfreisetzung im Gehirn.

Wo genau Methylphenidat und Amphetamine im Gehirn angreifen und auf welche Weise sie bei niedriger Dosierung und langsamer Anflutung die impulsgetriggerte Dopaminfreisetzung hemmen, ist in einem Übersichtsbeitrag von Seemann und Madras ausführlich beschrieben.

(Seemann, P., Madras, BK (1998): Anti-hyperactivity medication: methylphenidate and amphetamine. *Molecular Psychiatry* 3:386-396).

Das Wirkprinzip ist recht einfach: Es kommt zunächst durch diese Substanzen zu einer Hemmung der Dopamin-wiederaufnahme. Der daraus resultierende Anstieg der Dopaminkonzentration im synaptischen Spalt führt zu einer Aktivierung von Dopamin-autorezeptoren an den dopaminergen Präsynapsen. Durch diese Aktivierung wird jede weitere impulsgetriggerte Dopaminfreisetzung durch diese Präsynapsen blockiert.

So wird also durch die orale Einnahme von Psychostimulanzien in geringer Dosierung das für die Umsetzung von Handlungsimpulsen verantwortliche, antriebssteuernde dopaminerge System gewissermaßen abgeschaltet.

Der äußere Reiz (eine aufregende Wahrnehmung) oder der innere Impuls (das Gefühl etwas tun zu wollen) sind weiter da. Die dopaminergen Nervenzellen werden durch diese Stimuli auch ganz normal aktiviert und feuern fleißig. Aber an den Enden ihrer Fortsätze wird nun kein Dopamin mehr freigesetzt. Der Stimulus kommt also nicht an, wird nicht in Handlung umgesetzt. Das Kind verhält sich dann ruhig, erledigt, was es zu erledigen hat, lässt sich nicht mehr so schnell durch irgendetwas ablenken und kann sich nun auch wesentlich länger auf eine Sache konzentrieren.

Diese Wirkung beschränkt sich freilich nicht auf unruhige Kinder. Sie ist auch bei normalen Kindern und Erwachsenen durch die Einnahme einer Ritalin-Tablette® auslösbar, tritt aber hier weniger deutlich zutage als bei ADHS-Kindern.

Auch beobachtet man bei ADHS-Kindern, dass die betreffenden Pillen immer dann besonders auffällige Verbesserungen des Verhaltens hervorbringen, wenn sich die Kinder dort aufhalten, wo es besonders ungeordnet und unruhig zugeht (bei aufregenden Spielen oder in der aufgeheizten Atmosphäre des Klassenzimmers).

Wie zahlreiche tierexperimentelle Untersuchungen gezeigt haben, führt emotionale Stimulation und Aufregung zur Aktivierung des dopaminergen Systems. Die damit einhergehende vermehrte Dopaminausschüttung erhöht die Reaktions- und Handlungsbereitschaft. Wenn die vertretbare Vorstellung eines „Dopaminmangels“ im Hirn von ADHS-Kindern zuträfe, dann würde eine weitere Stimulation der Dopaminfreisetzung durch wenig Sinn machen. Wenn man jedoch davon ausgeht, dass bei ADHS-Kindern Ritalin® das dopaminerge System überstark entwickelt ist, so lässt sich durch die Einnahme eines Medikamentes, das die impulsgesteuerte Dopaminfreisetzung in der oben beschriebenen Weise blockiert, genau das erwarten, was immer wieder beschrieben wird: (1) Die Wirkungen dieses Medikaments sollte bei ADHS-Kindern grundsätzlich stärker zutage treten, als bei sog. normalen Kindern und, (2.), diese Wirkung auf das ADHS-spezifische Verhalten sollte immer dann besonders beeindruckend ausfallen, wenn die betreffenden Kinder besonders „aufgeregt“ sind.

ADHS-Kinder erleben also nach der Einnahme von Ritalin® paar Stunden, wie es ist, wenn ihrem überentwickelten Antriebssystem sozusagen die Puste ausgegangen ist. Sie kommen zur Ruhe, können sich endlich auf eine Sache konzentrieren und reagieren nicht auf jeden Reiz wie »von der Tarantel gestochen«. Sobald der Wirkstoff jedoch wieder aus dem Gehirn herausgespült und abgebaut worden ist (nach ca. vier bis sechs Stunden), ist der alte Zustand wieder erreicht und macht sich erneut entsprechend bemerkbar. Soweit, so gut, könnte man meinen und die nächste Pille empfehlen, gäbe es da nicht einen Befund, der dabei zu berücksichtigen ist: Die Einnahme von Ritalin® während der Phase des Wachstums und der Ausreifung der weit verzweigten Fortsätze der dopaminergen Nervenzellen kann – wie entsprechende Untersuchungen an Versuchstieren ergeben haben – offenbar dazu führen, dass das weitere Auswachsen dieser Fortsätze unterdrückt und verlangsamt wird. Normalerweise dauert dieser Prozess der fortschreitenden Verlängerung und Verästelung dieser filigranen Fortsätze bis zur Pubertät an. Bis dahin nimmt die Dichte der in einer bestimmten Hirnregion ankommenden dopaminergen Fasern und Nervenenden kontinuierlich zu. Nach der Pubertät beginnt sich das „Gestrüpp“ dieser Fasern und der dazu gehörenden Nervenenden allmählich wieder aufzulichten.

Dieser Prozess verläuft langsam und kontinuierlich und führt dazu, dass im Alter nur noch ein Bruchteil der ursprünglich in einer bestimmten Region vorhandenen dopaminergen Nervenenden übrig bleibt.

Die chronische Verabreichung von Ritalin® an junge Ratten führt zu einer permanenten, bis ins Erwachsenenstadium fortbestehenden Reduktion der Dichte von Dopamintransportern (von dopaminergen Präsynapsen) im Striatum (Moll et al. 2001).

Mit anderen Worten: Die Verabreichung von Psychostimulantien während der Phase der Ausreifung des dopaminergen Systems kann dazu führen, dass sich die dopaminerge Innervation der Zielgebiete weniger stark entwickelt und zeitlebens weniger intensiv bleibt. Das ist jedoch nicht die Folge einer toxischen Wirkung, wie man sie durch hohe Dosen von Amphetaminen auslösen und als Degeneration dopaminergere Projektionen und Neuronen nachweisen kann. Eher beruht die Retardierung des weiteren Auswachsens dopaminergere Axone und Präsynapsen auf der Hemmung der impulsgetriggerten Dopaminfreisetzung (Wegfall des aktivitätsabhängigen Triggers und neurotrophen Signals für weitere Wachstumsprozesse).

Die frühe Behandlung mit Amphetaminen hätte dann zur Folge, dass bis zur Pubertät weniger dopaminerge Fasern in den entfernteren Hirnregionen ankommen und das dort entstehende „Gestrüpp“ dieser Nervenfortsätze und -endigungen weniger dicht wird. Wenn das dopaminerge System bei ADHS-Kindern tatsächlich zu stark ausgebildet sein sollte, so würde es durch diese Behandlung an seiner weiteren Entfaltung gehindert, also gewissermaßen „zurückgestutzt“.

Werden aber Kinder mit Ritalin® behandelt, die gar kein überstark ausgebildetes dopaminerges System besitzen und nur ähnliche Verhaltensstörungen aufweisen, so würde durch diese „Behandlung“ eine defizitäre Ausformung der dopaminergen Innervation in den distalen Zielgebieten (z.B. im Striatum) erzeugt. Damit liefe man Gefahr, die Voraussetzungen für die Entstehung eines Krankheitsbildes zu verbessern, das durch eine unzureichende Aktivität des nigrostriatalen dopaminergen Systems gekennzeichnet ist, aber erst viel später zutage tritt: das Parkinson-Syndrom.

Wenn das dopaminerge System jedoch bei ADHS-Kindern tatsächlich, wie bisher vermutet, unzureichend und ausgebildet wäre, so würde dieses Defizit durch eine frühe und intensive Ritalinbehandlung sogar noch weiter verstärkt.

Ritalin® ist seit 1956 auf dem Markt. Eigentlich sollte man meinen, dass die Wirkung eines Medikaments gründlich erforscht ist, bevor es zugelassen wird. Dies ist aber offenbar nicht immer der Fall. Im Beipackzettel des Herstellers heißt es: Ritalin® ist ein mildes Stimulans für das zentrale Nervensystem. Die Art und Weise, wie Ritalin® im Menschen wirkt, wird noch nicht ganz verstanden, aber Ritalin® aktiviert vermutlich das Stammhirn und den Kortex, um einen stimulierenden Effekt zu erzielen.

Es gibt keinen spezifischen Beweis, der die Mechanismen nachweist, wie Ritalin® mentale und verhaltensmäßige Effekte auf Kinder hervorruft, noch gibt es einen überzeugenden Nachweis darüber, wie diese Effekte in Beziehung zum zentralen Nervensystem stehen. Im Oxford Textbook of Clinical Psychopharmacology and Drug Therapy von 1992 findet man wenigstens noch die Auskunft, dass Psychostimulantien wahrscheinlich das kindliche Gehirn auf dieselbe Weise beeinflussen wie das von Ratten, indem stereotypes Verhalten gefördert wird und die Anzahl der möglichen Verhaltensformen eingeschränkt wird.

D-Amphetamin (Benedrin) wurde bereits von Bradley 1937 erstmals bei Schulkindern mit schweren HKS-Symptomen eingesetzt. Schon nach dem ersten Behandlungstag ließen sich deutliche Verbesserungen im schulischen Verhalten (verstärktes Interesse, größere Auffassungsgabe und Sorgfalt), des emotionalen Befindens und des Sozialverhaltens feststellen. Nach Absetzen des Präparates kam es zu einem unmittelbaren Rückfall in die alten gestörten Verhaltensmuster.

Die ersten klinischen Studien mit dem Amphetamin Methylphenidat (Ritalin®, Medikinet®) stammen aus den 60er Jahren. (Übersichten Rapport 1990, Gittelman-Klein 1987).

Bei einer Vielzahl der Patienten änderte sich das gestörte Verhalten unter Methylphenidat prompt, zuverlässig und ohne Toleranzentwicklung, insbesondere die Symptome Hyperaktivität, Unruhe, Impulsivität und Aggressivität (Conners 1972, Rapport 1990), außerdem schulrelevante Fähigkeiten wie Wahrnehmung, Konzentration, Aufmerksamkeit und motorisches Verhalten (Gittelman-Klein 1987). Weiterhin wurden eine höhere Vigilanz,

fokussierte Aufmerksamkeit, verminderte Ablenkbarkeit und ein erheblicher Lernzuwachs beobachtet. Die Verbesserung des Schriftbildes wies zusätzlich auf die stabilisierte Feinmotorik hin (Connors 1971, Trott 1993). Die behandelten Kinder zeigten ein reduziertes Aktivitätsniveau, jedoch ein angepaßteres Verhalten (Gadow 1992).

Bei 60–90% der mit Methylphenat behandelten Kinder und Jugendlichen kommt es rasch zu einer Besserung der Symptomatik. Allerdings beobachtet man bei einem Teil der Kinder auch dann eine Verbesserung, wenn ihnen entsprechende Pillen ohne Wirkstoff verabreicht werden (Placeboeffekt). Interessant in diesem Zusammenhang ist die Beobachtung, dass es offenbar auch nach Placebo-Gaben bei Parkinson-Patienten zu einer Stimulation der Dopaminfreisetzung im Gehirn kommt (De la Fuente-Fernandez et al. 2001).

Ein Wirkungsnachweis ist allerdings kein Beweis für die Gültigkeit einer Wirkhypothese. Diese Annahme ist ein gängiger Trugschluss. Um ihn zu vermeiden, muss zwischen der Herstellung eines erwünschten Verhaltens und der tatsächlichen Heilung differenziert werden. Die pharmakologische Herstellung eines „normalen“ Verhaltens ist kein Beweis für die Normalisierung oder Heilung jener Prozesse, welche ursächlich für das „nicht normale“ Verhalten sind. Bekanntermaßen haben Schlafmittel zwar einen erwünschten Effekt auf das Ein- und Durchschlafverhalten, aber in der Daueranwendung führen sie zur Chronifizierung der Schlafstörung.« (Amft et al. 2002)

Von Anfang an war die Verabreichung von Psychostimulantien an Kinder mit einer ADHS-Diagnose eine symptomorientierte Behandlungsform. Die möglichen Gefahren und Risiken einer Langzeitbehandlung von Kindern mit Psychostimulantien lassen sich gegenwärtig nur sehr schwer abschätzen, da gezielte Langzeituntersuchungen am Menschen noch immer fehlen. Aus den USA, wo das Medikament bereits seit längerem und in größerem Umfang eingesetzt wird, sind bisher noch keine negativen Langzeitwirkungen berichtet worden. Vielleicht hat man aber auch noch nie gezielt nach solchen unerwünschten Effekten gesucht.

Prof. Dr. Dr. Gerald Hüther