

Die ADHS-Neurobiologie erfordert die genaue Medikamentendosisbestimmung



Der Zappelphilipp und Hans-guck-in-die-Luft aus dem Kinderbuch „Struwwelpeter“ (1845) von Heinrich Hoffmann, dem Frankfurter Psychiater und Schriftsteller

Dass sie beide zusammengehören, wurde erst knapp 100 Jahre später entdeckt, als Bradley 1937 feststellte, dass lerngestörte Kinder unvermittelt eine Stunde nach Einnahme von Dexedrin (D-Amphetamin) für einige Stunden wunderbar lernen konnten und danach in ihr altes Verhalten zurückfielen. 1944 wurde von Leandro Panizzon, einem Angestellten der schweizerischen Firma Ciba (heute Novartis), Methylphenidat (MPH) synthetisiert. Er nannte es zu Ehren seiner Ehefrau Rita-lin. Durch die Beobachtungen der Verhaltensänderungen wurden die vorher bestehenden Störungen von Aufmerksamkeit, Impulsivität und Hyperaktivität den Forschern deutlich. Erst heute aber wird der Begriff auf eine allgemeine Regulationsstörung erweitert, die auch die Emotionen umfasst, die schon Sir George Frederick Still, der Vater der englischen Kinderheilkunde, 1902 im "Lancet" als aufbrausend überschießend beschrieben hat.

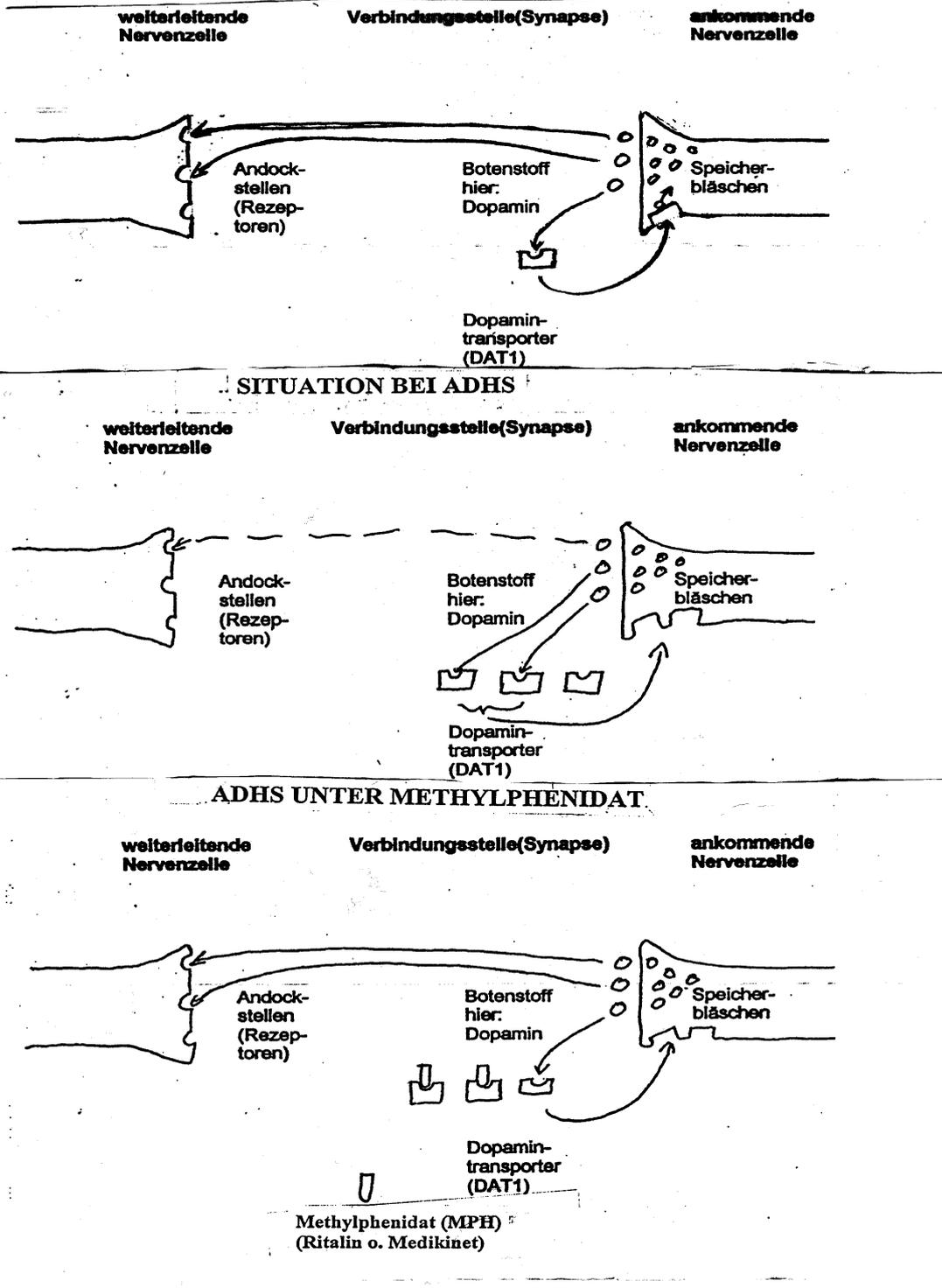
Kern der Störung ist ein Botenstoffmangel in der Signalweitergabe von Nervenzelle zu Nervenzelle im Aufmerksamkeitssteuerungssystem. Der Mangel ist vor allem durch einen Überschuss des Dopamin-Botenstoff-Rücktransporters DAT1 bedingt. Die Zusammenhänge werden im folgenden Schema erklärt:

Was auf dem Niveau der Signalübertragung von Zelle zu Zelle im Aufmerksamkeitssteuerungssystem (LCCS) passiert:

Oberer Teil: Wie es beim Gesunden ist: Ein von rechts ankommendes elektrisches Signal löst die Ausschüttung von 3 Botenstoffkügelchen aus. Wenn 2 zur linken Nervenzelle rübersausen, wird dort wieder ein elektrisches Signal ausgelöst und der Informationsfluss geht weiter. Das dritte Kügelchen ist übrig und wird von dem einen Rücktransporter DAT1 zurück in die ausschüttende Zelle transportiert.

Mittlerer Teil: Wie die Situation bei ADHS-Patienten ist: Es werden auch 3 Botenstoffkügelchen ausgeschüttet, aber zwei von ihnen werden sofort von den Rücktransportern aufgesaugt und wieder in die rechte Nervenzelle zurückgebracht. Nur ein Kügelchen kommt, auch nur vielleicht, an. Ergebnis: Der Informationsfluss bricht ab. Ursache: Der Überschuss an Rücktransportern (3 Stück) bewirkt so in der Funktion einen Botenstoffmangel. Die Folge: Das Signal wird nicht weitergeleitet.

Unterer Teil: Situation bei ADHS-Patienten unter optimaler Methylphenidatdosis: Der Überschuss an Rücktransportern wird durch das Medikament blockiert. Es können wieder zwei Kügelchen rübersausen und das Signal weiterleiten. Die Störung ist für die Wirkdauer des Medikamentes außer Kraft gesetzt, und der Patient kann von seinen Selbststeuerungsfähigkeiten ungestört Gebrauch machen. Insbesondere im Arbeitsgedächtnis geht nicht dauernd etwas verloren.



Nachweis der Richtigkeit des Schemas: Abbildung aus Krause & Krause, "ADHS im Erwachsenenalter", Schattauer Verlag München 2003. Das LCCS ist das **L**imited **C**apacity **C**ontrol **S**ystem = Aufmerksamkeitssteuerungssystem im Gehirn, so wurde es von Prof. Birbaumer 1998 benannt. Abgebildet sind Szintigramme zweier 34-jähriger Frauen, nachdem sie eine Markierungsflüssigkeit getrunken hatten, die sich im Gehirn an den Dopamintransporter DAT1 im Aufmerksamkeitssteuerungszentrum bindet und die Transporterdichte so sichtbar macht. Das Zentrum des LCCS im Gehirn heißt Striatum. Das rechte Bild ist von der nicht von ADHS betroffenen Frau. Man sieht eine graue = mittelstarke Aufnahme der Markierungsflüssigkeit. Das linke Bild ist von einer gleichaltrigen ADHS-Patientin: sehr starke Flüssigkeitsanreicherung = Überschuss an Rücktransportern. Das mittlere Bild zeigt die betroffene Frau nach Einnahme von MPH: Es ist nur noch annähernd normalviel Rücktransporter sichtbar, der Überschuss ist durch MPH gebunden. Seite 2 von 6, ADHS-Warum die richtige Medikamentendosis für den Behandlungserfolg so wichtig ist und wie sie ermittelt wird, © 2008 www.dr-kuehle.de

Der Dopamin(rück)Transporter (DAT1)-Überschuss im LCCS

aus Krause & Krause, ADHS im Erwachsenenalter, Schattauer Verlag 2003

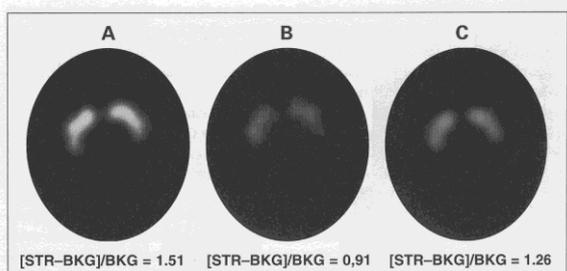


Abb. 5 Striatäre Dopamintransporter-Dichte im TRÖDAT-1-SPECT bei einer 34-jährigen Patientin mit ADHS vor Therapie (A) und unter dreimal 5 mg Methylphenidat pro Tag (B) im Vergleich zu einer gleichaltrigen Kontrollperson (C). STR = Dichte im Striatum, BKG = Dichte im Background (Zerebellum).

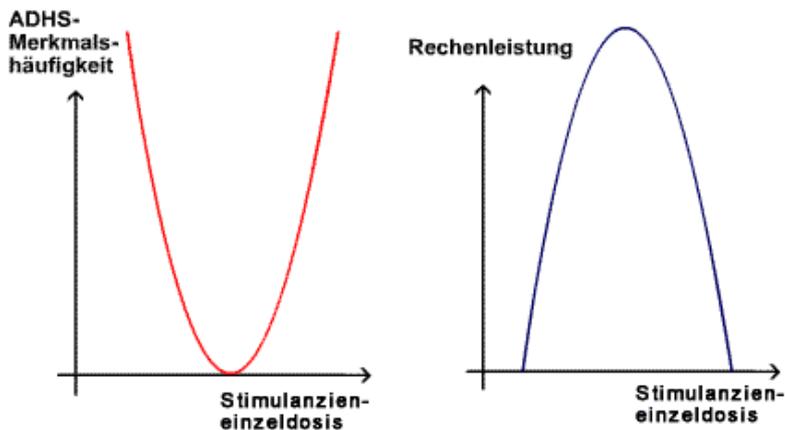
www.dr-kuehle.de

12

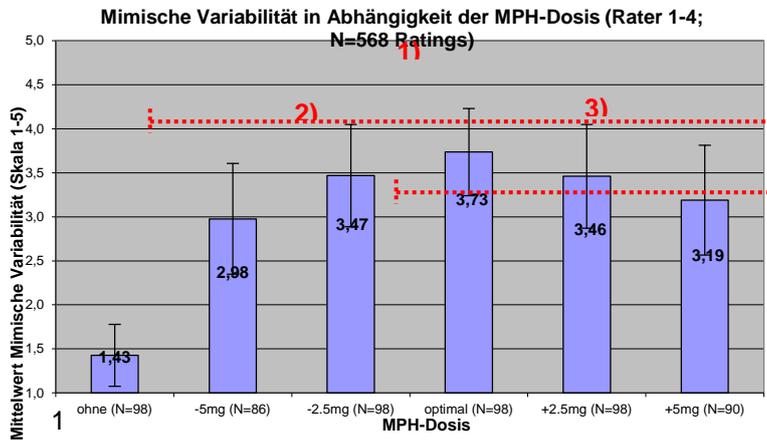
Die richtige Medikamentendosis für jeden Patienten finden:

Für jeden ADHS-Patienten gibt es eine optimale Einzeldosis. Oberhalb und unterhalb dieser Dosis geht es dem Patienten messbar schlechter. Bei der am Video beobachtbaren besten feinmotorischen Steuerung des Gesichtsausdrucks (=optimale Einzeldosis = geringste Ausprägung der ADHS-Merkmale) herrscht auch der beste Zugriff auf die intellektuellen (Rechen-)Leistungen. Dies wurde in unserer Untersuchung (Kühle et al. Journal of Attention Disorders 10 (2007) 350-359.) wissenschaftlich gesichert. Die Ergebnisse belegen den durch diese Grafik skizzierten Zusammenhang zwischen Medikamentendosis und Verhalten:

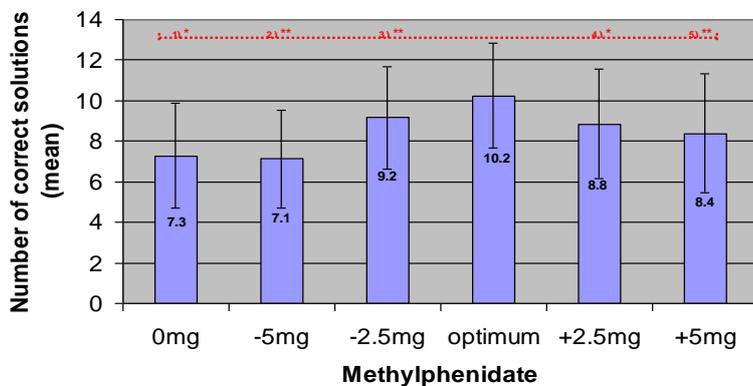
Zusammenhang v. Stimulanziedosis und Verhalten



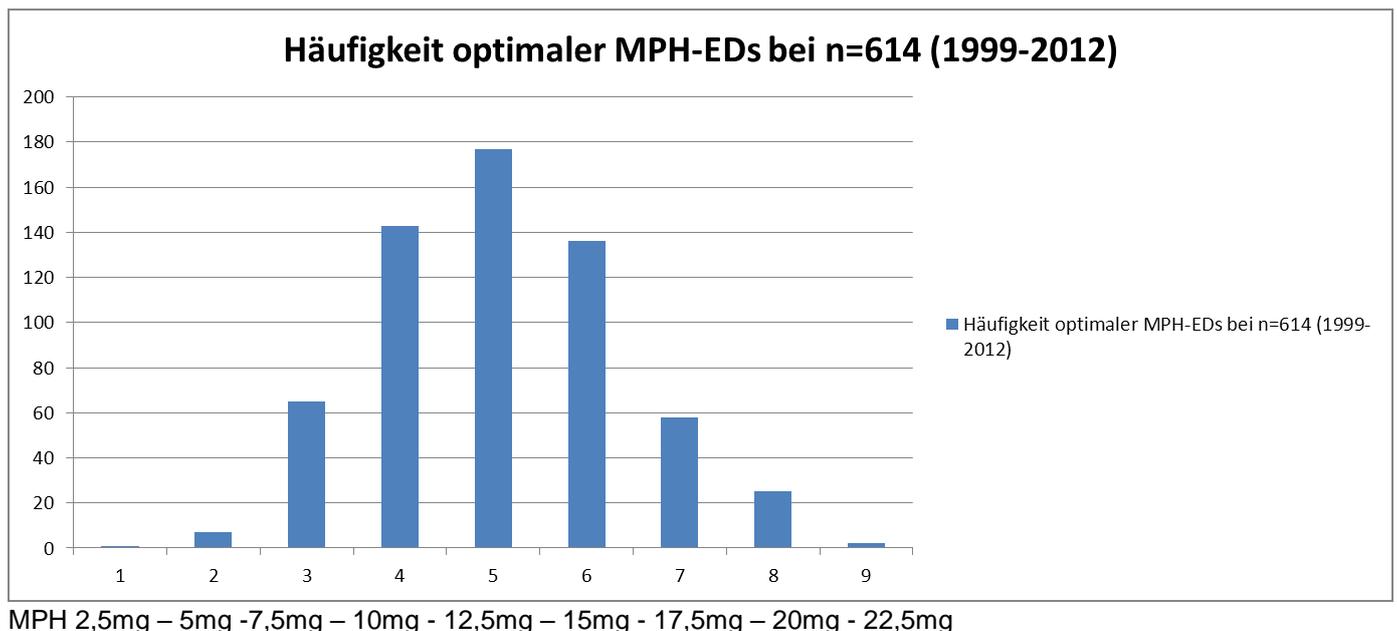
Für jeden Patienten muss die richtige Medikamentendosis bestimmt werden. Als feinsten Ausdruck der Selbststeuerung hat sich die Variabilität des Lächelns erwiesen. Unterschiede von 2.5mg Methylphenidat (MPH) = ¼ Tablette mehr oder weniger machen einen am Video sichtbaren Unterschied, auch für Personen, die den Patienten nicht kennen:



Bei der nach der Mimik optimalen Dosis ist in der Regel auch der Zugriff auf die intellektuelle Leistung am besten. Dies zeigt die nächste Abbildung mit von 25 Patienten in 2 Minuten richtig gelösten Kopfrechenaufgaben: bei der richtigen Dosis schaffen die Patienten fast 50% mehr! Vor allem (was die Statistik nicht zeigen kann): es kommt Freude auf, denn sie verlieren nicht mehr den Faden und vertun sich nicht ständig:

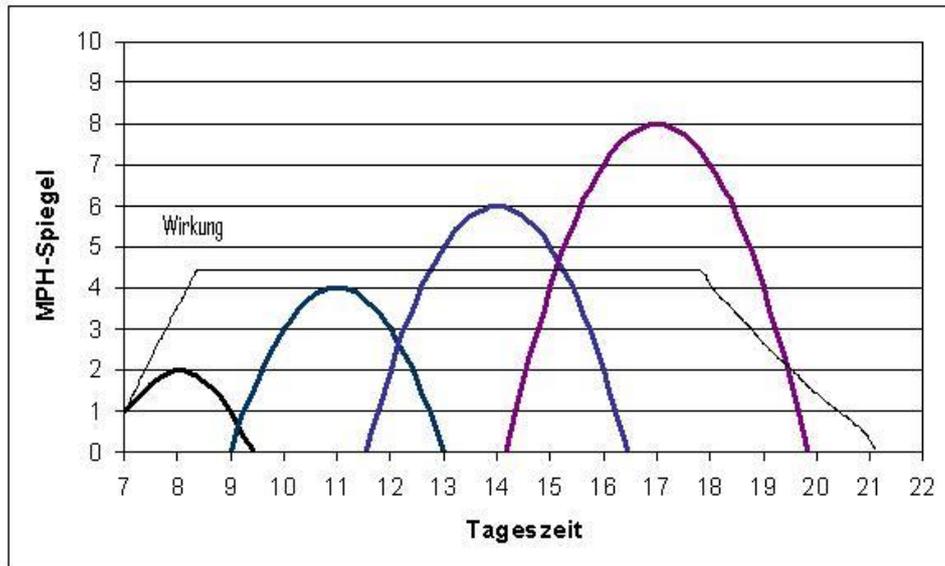


Für jeden Patienten gibt es eine optimale Einzeldosis. Diese liegt zwischen 5 und 20mg MPH; die meisten Menschen benötigen mittlere Dosen. Es gibt keine Methode, vorherzusagen, wer wie viel benötigt, deshalb muss langsam eingesteigert werden (Übersicht von 531 Patienten, 6-18 Jahre alt, Praxis Dr. Kühle, 12.1998-12.2010):

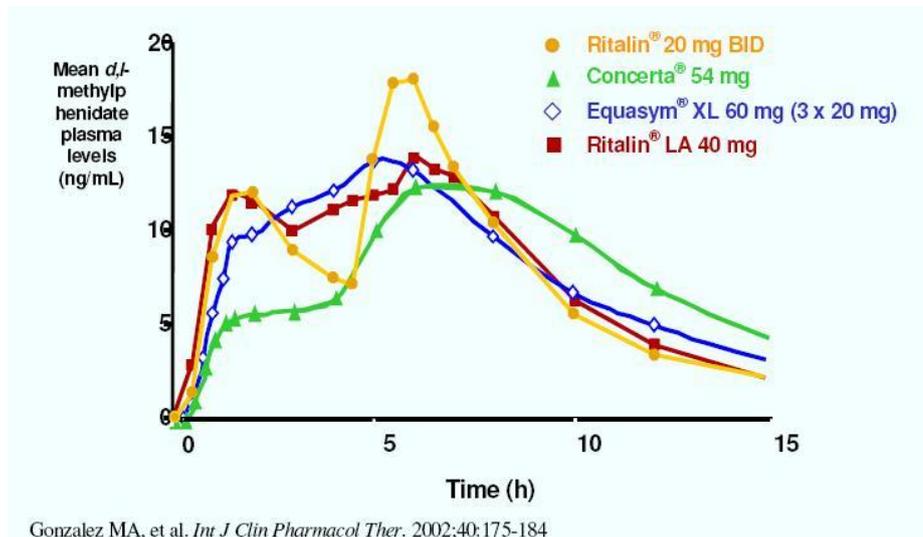


Die richtige Einzeldosis muss ca. alle drei Stunden wiederholt werden, damit die Wirkung nicht nachlässt, sondern über den ganzen Tag gleich bleibt.

Um im Aufmerksamkeitssteuerungssystem eine kontinuierliche Wirkung zu erreichen, wird ein leichter Anstieg des MPH-Spiegels im Blut benötigt, der abends dann wieder abfällt:



Nachdem bestimmt wurde, was mit der Wiederholung der optimalen MPH-Einzeldosis erreicht werden kann, ist der **Wechsel auf ein MPH-Retard-Präparat** möglich, das nur 1x am Tag gegeben werden muss. Oft reicht jedoch die Wirkdauer nicht ganz aus, so dass im Anschluss noch die Gabe einer Einzeldosis der nicht retardierten MPH-Tablette nötig wird oder eine zweite Gabe eines Retardpräparates.



Gonzalez MA, et al. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2002;40:175-184

Für die retardierten Präparate gilt: es ist nicht vorhersagbar, welches Präparat welchem Patienten gut hilft. Deshalb bestimmen wir zunächst die optimale Einzeldosis mit einem nicht retardierten MPH-Präparat, in der Regel mit Medikinet®. Dann muss nur noch ein dieser Dosis entsprechendes Retardpräparat von den 5 in Deutschland zugelassenen Präparaten ausprobiert werden. Die Umrechnungstabelle (unter "Dokumente") zeigt die Auswahlmöglichkeiten.

Bitte nutzen Sie meine Telefonprechstunde für Berichte, wie es dem betroffenen Patienten geht und alle weiteren Rückfragen: jeden Dienstag in der Schulzeit von 10-12.00 Uhr Tel. 0641 2502933. Erreichen Sie mich nicht sofort, sprechen Sie bitte Ihr Anliegen auf. Ich rufe Sie dann in der Mittagszeit zurück. Ihr Dr. Kühle

Bei ADHS kommt es auf jede Vierteltablette an

Der Kinderarzt Dr. Hans-Jürgen Kühle und sein Team verbinden Praxisarbeit mit Forschung – Medikamente »oft sinnvoll«

Gießen (kw). »Wenn Sie etwas machen, und es klappt dauernd nicht, dann suchen Sie eben etwas, das klappt.« So umschreibt Dr. Hans-Jürgen Kühle, warum er als niedergelassener Kinderarzt und Neuropädiater neben der Arbeit in der Praxis auch Forschung betreibt. Sie dreht sich in erster Linie um Aufmerksamkeitsstörungen. Der Gießener und sein Team haben jetzt herausgefunden, dass Medikamente – etwa Ritalin – für jeden ein-

zelnen Patienten genau dosiert werden müssen, damit sie optimal wirken. Schon eine Vierteltablette zu viel oder zu wenig könne im Alltag deutlich spürbare Nachteile bringen. Veröffentlicht wurden diese Ergebnisse jüngst im amerikanischen »Journal of Attention Disorders«. Im Pressegespräch erläuterten Kühle und zwei Mitarbeiterinnen ihre Studie und erklärten, warum Tabletten ihrer Meinung nach für viele Betroffene sinnvoll sind.

Vor 20 Jahren übernahm Kühle die Praxis an der Ostanlage, sie hat sich mit ihrem neuropädiatrischen Schwerpunkt einen überregionalen Ruf erarbeitet. Möglich sei das, weil sein Partner Dr. Florian Gamedinger die Arbeit der allgemeinen Kinder- und Jugendmedizin mitträgt, so Kühle. Die jungen Patienten mit Aufmerksamkeits-Defizit-(Hyperaktivitäts-)Syndrom (ADS/ADHS) kommen aus einem Raum »zwischen Konstanz und Münster, Saarouis und Erfurt« nach Gießen, erklären der Arzt, die Diplom-Psychologin Kerstin Andes und die Heilpädagogin Petra Rautenberg.

Unter den rund 1500 unterschiedlichen Patienten pro Quartal in der Praxis seien 200 bis 250 mit AD(H)S, rund 170 von ihnen bekämen Medikamente wie Methylphenidat – die meisten zwischen sechs und achtzehn Jahre alt, etwas mehr Jungen als Mädchen. Beobachtungen mit Videokameras erlauben den Blick auf die Feinsteuerung des Gesichtsausdrucks und den Zugriff beim Lösen von Rechenaufgaben. Sie zeigten genau, mit welcher Dosis Tabletten das Kind seine Steuerungsfähigkeit am besten erlangt und es ihm am besten geht, so Kühle. In der vorgelegten Untersuchung wurden diese Befunde von vier trainierten Videoauswertern bestätigt, die weder Patienten noch Medikamentendosis kannten.

Bei zu vielen Patienten habe man bisher fälschlicherweise angenommen, der Stoff wirke nicht; dabei habe nur die Menge nicht gestimmt. Eine zu hohe Dosis sei aber ebenfalls ungünstig. Für die meisten Patienten seien eineinviertel Tabletten, drei- bis viermal am Tag genommen, optimal; das gelte es aber für jeden zu testen. Bei einer Umstellung auf verzögert wirkende Präparate müsse man die Dosis oft erneut bestimmen.

Ritalin und Co. sind allerdings umstritten: Sie behandeln nur Symptome, als Nebenwirkungen

können Appetitlosigkeit und Einschlafstörungen vorkommen, manche Kritiker sprechen von einer psychischen Abhängigkeit. Kühle und sein Team bestätigen, dass viele Eltern zunächst Vorbehalte haben. Und keineswegs jeder bekomme Tabletten: Ob sie sinnvoll sind, hänge vor allem vom Leidensdruck ab.

Eine Abhängigkeit aber entstehe nicht, die Nebenwirkungen klängen meist nach einer Weile ab, sagt Kühle. Methylphenidat sei seit 60 Jahren bewährt. Verhaltenstherapie und Elterntraining könnten allen Beteiligten helfen, Überforderung durch das schwierige Verhalten des Kindes zu vermindern und den Alltag besser zu bewältigen. Diese Maßnahmen könnten die Ursachen jedoch nicht beseitigen. Ein funktioneller Mangel der Botenstoffe Dopamin und Noradrenalin im Aufmerksamkeitssteuerungszentrum des Gehirns führt dazu, dass das Kind immer wieder nicht an seine eigenen Steuerungsfähigkeiten herankommt. »Der Zugriff auf seine Fähigkeiten ist mal da, mal nicht da.«

Viele Familien hätten eine wahre Odyssee hinter sich, bevor sie an der Gießener Ostanlage kompetente Diagnostik und Behandlung fänden. Eine »angemessene medikamentöse Behandlung« helfe den Kindern, sich beispielsweise auf die Hausaufgaben konzentrieren zu können, statt an sich selbst zu verzweifeln. Durchschnittlich drei bis fünf Jahre lang bekämen seine Patienten Medikamente, meist über die Dauer der Schulzeit. Darunter könnten sie gute Erfahrungen mit sich selbst machen und Strategien lernen, um später mit ihrer Störung auch ohne diese Hilfe umgehen zu können. Methylphenidat ist für Erwachsene in Deutschland nicht zugelassen, der Arzt darf es aber in eigener Verantwortung verschreiben. Eine Zulassung ist in Kühles Augen überfällig.



Ihre Erfahrungen mit aufmerksamkeitsgestörten jungen Patienten weitergeben wollen Dr. Hans-Jürgen Kühle und sein Team, hier die Mitarbeiterinnen Kerstin Andes (l.) und Petra Rautenberg. Deshalb präsentieren sie ihre Forschungsergebnisse beispielsweise bei Kongressen mit Postern (im Hintergrund). (Foto: kw)

Ist ADS/ADHS eine Modediagnose, tritt das Problem heute wegen irgendwelcher Umweltgifte häufiger auf? Das glaubt der Gießener eher nicht: Kinder mit Schwierigkeiten, sich selbst zu steuern, würden aber heute häufiger auffällig, weil das Erfüllen von Aufgaben – zu Hause wie in der Schule – weniger trainiert werde. Früher habe man insbesondere häufig geübt, still zu sein – in einem Rahmen, in dem Selbstdisziplin ein selbstverständlicher Wert war. Die Freiheit heute sei mitunter allzu groß und fördere den Egoismus, findet Kühle. Er fordert mehr Chancen für Schüler, »die eine ruhige Lernumgebung brauchen«.

Und hier Erläuterungen zu unserem Konzept aus einem Leserbrief vom 21.5.2008

Neuropädiatrie

ADHS-Behandlung ist sicher, Verhaltenstherapie geht in die Tiefe

Zu dem Artikel: »Nur Ritalin und Verhaltenstraining sind zu oberflächlich«. Die Behandlungschancen durch Methylphenidat (Abkürzung: MPH), Handelsname z. B. Ritalin, bei ADHS wurden vor 70 Jahren entdeckt. Mittlerweile haben mehrere Generationen von der Behandlung profitiert, es sind Millionen von Patientenbehandlungsjahren dokumentiert. Ein Fall von Ritalin-Abhängigkeit konnte nie dokumentiert werden. Die Ausgabe des American Journal of Psychiatry, 165, Mai 2008, veröffentlicht neben dem Editorial zwei prospektive Langzeitstudien über den Verlauf von 10 Jahren über die Pubertät hinweg, Behandlungsdauer mit MPH waren 2 bis 6 Jahre. Späterer Drogenmissbrauch war bei den behandelten Kindern nicht häufiger als bei Patienten ohne ADHS, während unbehandelte Patienten häufiger frühzeitig Drogenmissbrauch zeigten.

Befürchtungen leiten sich aus der Tatsache ab, dass MPH Einfluss auf den Dopaminhaushalt hat. Das Problem liegt in der Verallgemeinerung dieser Aussage. In richtiger Dosierung als Tablette eingenommen, beseitigt MPH den funktionellen Dopaminmangel im Aufmerksamkeitssteuerungssystem. Die Wirkung auf das Belohnungssystem im Nucleus accumbens des Gehirns ist nur bei unphysiologischen Überdosen möglich, wenn missbräuchlich Tabletten aufgelöst und gespritzt werden. Das hat mit ärztlicher Behandlung nichts zu tun. MPH muss vor allem deshalb auf einem Betäubungsmittelrezept verordnet werden, ohne selbst ein Betäubungsmittel zu

sein, weil es missbräuchlich als Wachhalter (z.B. bei Fernfahrten) benutzt werden kann, wobei die Wirkung auf die Aufmerksamkeit aber abnimmt. Diese Wachhalterfunktion macht manchen Patienten zu schaffen, während andere Patienten mit ADHS nachts besser schlafen können, wenn sie am Tag mit MPH behandelt wurden. Die Nebenwirkungen auf den Appetit lassen meist innerhalb eines halben Jahres nach, während die Wirkung auf die Aufmerksamkeit bestehen bleibt. Beeinträchtigung der Stimmung sind meist Zeichen einer zu hohen Dosis und mit Abklingen der Wirkung wieder weg. Mangels mir vorliegender Zahlen greife ich hierzu auf die eigenen Erfahrungen zurück und kann sagen, dass dies bei weniger als 5 Prozent meiner Patienten der Fall ist. Fazit: Die medikamentöse Behandlung eines Patienten mit ADHS ist wirksam, sicher und verantwortungsvoll, wenn Dosierung und Behandlungskontrolle sorgfältig erfolgen.

Verhaltenstherapie ist der Weg, ungünstige Lernerfahrungen zu korrigieren. Wenn Familienkonflikte dazu erhalten müssen, ein Verhalten des Kindes zu erklären, ist dies zu oberflächlich, solange man die Schwierigkeiten unberücksichtigt lässt, die das Kind selbst mitbringt. Viele Eltern haben auf ihrer Suche nach wirksamer Hilfe erfahren müssen, wie wirkungslos und verletzend viele Erziehungsratschläge waren. Die (Er)kenntnis von »Wünschen, Erwartungen und Ängsten« ist Behandlungsgrundlage, gewährleistet jedoch noch nicht ihre Veränderung. Die Verhaltenstherapie ist ein Weg, nicht nur Einstel-

lungen, sondern Handlungen zu ändern, denn neues Verhalten muss erst einmal geübt werden. Oft finden jedoch alle guten Bemühungen ihre Grenzen an der Überforderung für alle Seiten, die die ADHS-bedingten Schwierigkeiten bei der Kontrolle der Handlungsimpulse und des Dabeiblebens mit sich bringen. Die von Herrn Dr. Neraal zitierte Unruhe ist eigentlich nie ein Behandlungsgrund, sondern ein Hinweis auf die unterliegende Regulationsstörung. Schon deshalb ist »Ruhigstellung« auch nie ein Therapieziel. Ruhe ist bei medikamentöser Behandlung nur eine Folge davon, dass sich die Patienten besser steuern können. Wenn Kind und Eltern an ihre Selbststeuerungsfähigkeiten herankommen, werden ihnen neue und gute Erfahrungen mit sich selbst und den anderen Familienmitgliedern möglich. Darüber hinaus ermöglicht eine genau dosierte Medikation für das von ADHS betroffene Kind die Neu-Erfahrung der eigenen Leistungsfähigkeit. Diese Erfahrung ist elementar für die Entwicklung des Selbstbewusstseins, und hierfür läuft bei den meisten Kindern in der Grundschulzeit die Zeit ab, Versäumnisse sind dann nur noch schwer umkehrbar. Fazit: Verhaltenstherapie kann die Ziele der Psychotherapie einlösen und steht nicht im Widerspruch zur medikamentösen Therapie, sondern nutzt und ergänzt sie, um das Ziel einer günstigen Persönlichkeitsentwicklung zu sichern.

Dr. med. Hans-Jürgen Kühle, Kinder- und Jugendarzt, Neuropädiater, Gießen