

Wege des Zappelphilipps: Zur Komorbidität von Aufmerksamkeitsdefizit/ Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) und Substanzstörungen

Monika JOHANN*, **Kirsten LANGE****, **Susanne KÖNIG*****,
Rainer LAUFKÖTTER****, **Willi UNGLAUB*******,
Norbert WODARZ*****

Zusammenfassung

Das komorbide Auftreten eines Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndroms (ADHS) wurde bei bis zu 1/3 der erwachsenen Kokainabhängigen gefunden. In der wissenschaftlichen Literatur besteht Übereinstimmung, dass Betroffene mit ADHS im Vergleich zur Normalbevölkerung einem um den Faktor 3–4 erhöhten Risiko ausgesetzt sind, eine Substanzstörung zu entwickeln. Häufig werden die ADHS-Kinder langjährig mit Methylphenidat (MPH) behandelt. Hier stellt sich die Frage, ob eine derartige Behandlung mit einem Stimulans bei ADHS-Betroffenen Auswirkungen auf die Entwicklung einer Kokainabhängigkeit im Erwachsenenalter zeigt. Wir beschäftigen uns mit der Frage, welche Risiken sich für den Verlauf und die Prognose von Erwachsenen mit beiden Störungsbildern ergeben und welche therapeutischen Ansätze für die Betroffenen mit ADHS und Kokainabhängigkeit aktuell diskutiert und erprobt werden.

Die weltweite Prävalenz des Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndroms (ADHS) im Kindes- und Jugendalter wird auf 8–12 % geschätzt (Biederman, Faraone, 2005). Häufig zeigen die Betroffenen bereits ab dem Säuglingsalter Auffälligkeiten im Sinne von häufigem Schreien, Schlaf- und Essstörungen sowie übermäßiger Unruhe und Angstreaktionen. In der Folge entwickeln sich die typischen Symptome des ADHS: Motorische Hyperaktivität, Impulsivität sowie Aufmerksamkeitsstörungen. Die betroffenen Kinder erscheinen unachtsamer und ungeschickter als andere, zerstören unbeabsichtigt Gegenstände oder fügen sich selbst oder anderen Verletzungen zu. Die aufmerksamkeitsgestörten Subtypen sind häufig in Tagträume versunken, wirken leicht ablenkbar, vergesslich und verspäten sich häufig. Darüber hinaus finden sich auch Störungen der Affektivität und der Stimmung mit

* Dr. med., Leiterin Klinische Suchtforschung, Universität Regensburg

** Dr. med., Bereich Klinische Suchtmedizin, ADHS-Ambulanz, Universität Regensburg

*** Dipl.-Psych., wissenschaftliche Mitarbeiterin, Universität Regensburg

**** Dr. med., Leiter ADHS-Ambulanz, Universität Regensburg

***** Dr. med., Leiter Bereich Illegale Drogen, Universität Regensburg

***** Priv.-Doz. Dr. med., Leiter Bereich Klinische Suchtmedizin, Universität Regensburg

schlagartigem, unvorhersehbarem Wechsel von «Himmel hoch jauchzend bis zu Tode betrübt», und nicht selten entwickelt sich das Vollbild einer dysthymen oder depressiven Episode. Nach heutigem Kenntnisstand zeigt sich bei 30–50% der Betroffenen eine mehr oder weniger ausgeprägte Persistenz der Symptome bis ins Erwachsenenalter (Steinhausen et al., 2003; Kordon and Kahl, 2004; Sobanski, Alm, 2004).

Retrospektive und Follow-up-Studien ergaben bei Vorliegen eines ADHS eine um das 2- bis 4fach erhöhte Prävalenzrate für Substanzmissbrauch und -abhängigkeit gegenüber gesunden Kontrollpersonen (Biederman et al., 1998; Marks et al., 2001).

Einige Studien weisen darauf hin, dass sowohl die Schwere als auch die Persistenz der ADHS-Symptomatik einen Einfluss auf das Risiko einer Suchtentwicklung ausüben (Flory et al., 2003; Molina, Pelham, Jr., 2003). Eine zusätzliche Erhöhung dieses Risikos kann von einer komorbiden Störung des Sozialverhaltens oder einer antisozialen Persönlichkeitsstörung ausgehen, wobei letztere in bis zu 30% der ADHS-(+)positiven Patienten nachgewiesen werden konnte (Molina, Pelham, Jr., 2003; Retz et al., 2004).

In klinischen Stichproben erfüllten mindestens 20% der Alkoholabhängigen (Krause et al., 2002; Johann et al., 2003) sowie bis zu 35% der Kokainabhängigen (Rounsaville et al., 1991; Carroll, Rounsaville, 1993; Clure et al., 1999; Castaneda et al., 1999; Levin et al., 1998a) die Kriterien eines ADHS. Nach dem Modell der Transition von einer psychotropen Substanz auf eine andere, sollen Betroffene mit ADHS und einer komorbiden Alkoholabhängigkeit einem bis zu 4fach erhöhten Risiko unterliegen, eine Kokainabhängigkeit zu entwickeln (Biederman et al., 1998; Clure et al., 1999). Kürzlich wurde bei einer Untersuchung von alkoholabhängigen Adoleszenten in nahezu 3/4 der Fälle eine typische Abfolge beobachtet, die mit einem ADHS und/oder einer Anpassungsstörung im Sozialverhalten begann, aus der sich in der Folge ein besonders früher Beginn eines Tabak- und Alkoholkonsums entwickelte, gefolgt vom Konsum illegaler Substanzen (Kuperman et al., 2001).

Die Zusammenhänge zwischen ADHS und Substanzabhängigkeit erscheinen komplex. Forschungen in diesem Bereich werden durch die mangelnde Trennschärfe bei komorbidem Auftreten beider Störungen erschwert, da psychoaktiv wirksame Substanzen die Symptome des ADHS kupieren, imitieren oder verstärken können (Lynskey, Hall, 2001; Sullivan, Rudnik-Levin, 2001). Als Ursache für die erhöhte Vulnerabilität für Substanzstörungen bei Betroffenen mit ADHS wurden gemeinsame genetische Grundlagen ebenso diskutiert (Davids, Gastpar, 2003; Wodarz et al., 2004a) wie eine fehlgeleitete Selbstmedikation durch Kokain (Castaneda et al., 1994; Somoza et al., 2004). An die Stelle der sonst üblichen Wirkung des Stimulans treten bei ADHS-Betroffenen üblicherweise Entspannung, Stimmungsstabilisierung, verbesserte Aufmerksamkeitsleistung und Produktivität (Carroll, Rounsaville, 1993; Castaneda et al., 1999). Aus diesem Grunde wurde ursprünglich vermutet, dass ADHS-Betroffene stimulierend wirksame Substanzen, wie Amphetamine oder Kokain besonders häufig zur fehlgeleiteten Selbstbehandlung einsetzen würden. Entgegen dieser initialen Erwartung scheint es jedoch bei ADHS keine Bevorzugung spezifischer abhängigkeits erzeugender Substanzen zu geben (Biederman et al., 1995).

ADHS erhöht demnach das Risiko der Entwicklung einer Kokainabhängigkeit. Kokain und das häufig zur Behandlung des ADHS eingesetzte Stimulans Methylphenidat (MPH) zeigen neurobiologische und pharmakologische Über-

einstimmungen. Beide Substanzen konkurrieren um die Bindung an Dopamintransporter, die Dopamin aus dem synaptischen Spalt entfernen (Kuhar et al., 1991; Gatley et al., 1999). Die positiven Effekte der Psychostimulanzien auf die Symptome des ADHS, welche mit einem Anstieg der Dopaminkonzentration in frontalen Bereichen des Gehirns in Verbindung gebracht werden, führten zu der generellen Annahme, dass ADHS auf Veränderungen im dopaminergen System zurückzuführen ist (Hunt et al., 1994; Madras et al., 2005). Unterstützt wurden derartige Hypothesen durch die Beobachtung, dass Haloperidol, welches Dopamin-Rezeptoren blockieren kann, die pharmakologischen Effekte des MPH abzuschwächen vermag (Levy, Hobbess, 1996).

In diesem Zusammenhang interessierte uns, welchen Einfluss die Vorbehandlung mit MPH auf die Entstehung einer Substanzstörung zeigt. Darüber hinaus gingen wir der Frage nach, ob Betroffene mit komorbidem Auftreten von ADHS und Substanzstörungen klinische Besonderheiten aufweisen. Und schließlich, welche therapeutischen Konsequenzen sich aus dem komorbiden Auftreten von ADHS und Kokainabhängigkeit ableiten lassen.

Die Bedeutung von Methylphenidat für die Entwicklung einer Substanzstörung bei ADHS

Bis zu 10% der Schulkinder in den USA werden mit Stimulanzien, vornehmlich MPH, behandelt (Jensen, 2002; Patrick et al., 2005). Etwa 2/3 der Betroffenen reagieren positiv auf die medikamentöse Therapie (Greenhill et al., 2002). Es konnten Besserungen der drei Kardinalsymptome Hyperaktivität, Impulsivität und Aufmerksamkeitsstörung, aber auch in den Bereichen Wachsamkeit, Beharrlichkeit, Reaktionszeit, Arbeitsgedächtnis, Produktivität, Feinmotorik, Koordination und im Sozialverhalten nachgewiesen werden (Barkley et al., 1990; Rapoport, Inoff-Germain, 2002).

Diese Wirkung auf die Symptomreduktion scheint ein wichtiger Faktor für das kürzlich publizierte Ergebnis einer Metaanalyse zu sein, nach dem ADHS-Betroffene, die bereits im Kindesalter mit MPH behandelt wurden, ein um den Faktor 1,9 reduziertes Risiko für die Entwicklung einer Substanzstörung im Vergleich zu unbehandelten Betroffenen zeigten (Wilens et al., 2003). Dabei ist zu erwarten, dass MPH als Psychostimulans ein charakteristisches Profil zeigt, welches die Entwicklung einer Substanzstörung begünstigen kann (Strakowski, Sax, 1998; Strakowski et al., 2001).

Mehrere Studien beschäftigten sich mit dem schmalen Grad zwischen therapeutischen Effekten und abhängigkeitsfördernder Verstärkerwirkung. Unterschiede betrafen vor allem pharmakokinetische Charakteristika. Während therapeutische Effekte bereits bei einem langsamen Anstieg der Serum-MPH-Konzentration nachweisbar waren, zeigte sich die Verstärkerwirkung mit einem schnellen Anstieg der Serum-Konzentrationen bzw. einer entsprechenden Aktivierung mesothalamischer dopaminergere Bahnen assoziiert (Volkow, Swanson, 2003; Volkow et al., 2005). Letztgenannte Effekte beruhten im Wesentlichen auf einer intravenösen Applikation des MPH und waren den pharmakologischen Effekten des Kokain vergleichbar.

Zusätzlich scheinen individuell konditionierte Reaktionen auf die Erwartung, ein Medikament zur Linderung der ADH-Symptome einzunehmen, und der Kontext einen Einfluss auf das geringe Missbrauchsrisiko von MPH zu neh-

men (Volkow, Swanson, 2003; Volkow et al., 2005). Im Gegensatz zu Kokaineinnahmen stellte sich bei oraler Gabe von MPH das subjektiv euphorisierend wahrgenommene «High-Gefühl» als Verstärker für die Selbstapplikation und damit für das Missbrauchspotential der Droge nicht zuverlässig ein (Roache et al., 2000). Es wurde vermutet, dass diese unzuverlässige Induktion des «High-Gefühls» von MPH im Vergleich zu Kokain womöglich mit einer zu geringen striatalen Blockade der Dopamintransporter oder mit der bis zu 4-mal längeren Verweildauer des MPH nach striataler Aufnahme zusammenhängen könnten (Volkow et al., 1995; Volkow et al., 1999).

Klinische Besonderheiten bei komorbider Substanz- (Kokain-) Abhängigkeit und ADHS

Aus klinischen Untersuchungen ist bekannt, dass bis zu 35% der Kokainabhängigen ein ADHS in der Kindheit aufweisen. In annähernd der Hälfte der Fälle persistieren die Symptome bis ins Erwachsenenalter (Carroll, Rounsaville, 1993; Levin et al., 1998a; Clure et al., 1999). Von der Persistenz waren etwa 2/3 der kombinierten oder aufmerksamkeitsgestörten Subtypen betroffen, im Vergleich zu unter 10% der hyperaktiv/impulsiven Subtypen des ADHS (Clure et al., 1999).

Die Kokainabhängigkeit ist häufig vergesellschaftet mit weiteren Substanzstörungen, sodass sich phänotypische Charakteristika überlappen können mit denen anderer Abhängigkeiten. Für alle Substanzstörungen besteht in der Literatur Übereinstimmung, dass Patienten mit kindlichem ADHS eine Prädisposition zu einer besonders frühen Entwicklung einer schnell progredienten und schwer verlaufenden Abhängigkeitserkrankung aufweisen (Carroll, Rounsaville, 1993; Wilens et al., 1997; Levin et al., 1998a; Clure et al., 1999; Schubiner et al., 2000; Davids, Gastpar, 2003; Flory et al., 2003; Johann et al., 2003).

Zudem zeigten Kokainabhängige mit einem ADHS eine höhere Menge und Frequenz des Substanzkonsums (Cocores et al., 1987; Rounsaville et al., 1991; Schubiner et al., 1995; Robbins, 2002).

Diese Befunde erscheinen wichtig, da junges Alter bei Beginn als wichtiger Prädiktor für die Schwere und den ungünstigen Verlauf einer Substanzstörung gilt (Grant et al., 2001) und demzufolge bereits das Vorliegen eines ADHS in der Kindheit als ungünstiger Prädiktor betrachtet werden kann, unabhängig davon, ob sich die Symptomatik ins Erwachsenenalter fortsetzt oder nicht.

Eigene Untersuchungen an primären Alkohol- oder Drogenabhängigen ergaben bei Vorliegen von ADHS charakteristische phänotypische Risikoprofile mit höheren Konsummengen, etwa doppelt so häufigen Suizidhandlungen und strafrechtlichen Verurteilungen der ADHS-(+) im Vergleich zu den ADHS-(-) Abhängigen (Johann et al., 2003; Johann et al., 2004; Wodarz et al., 2004b; Lange et al., 2005; König et al., in press).

Bei Persistenz der Symptomatik sowie bei weiteren psychiatrischen Störungen muss nach heutigem Kenntnisstand von einer zusätzlichen Belastung für den Abhängigkeitsverlauf ausgegangen werden (Molina, Pelham, Jr., 2003; Flory et al., 2003).

So entwickelte beispielsweise nach eigenen Untersuchungen die Hochrisikogruppe Alkoholabhängige mit ADHS und antisozialer Persönlichkeitsstörung

im Mittel einen bis zu 10 Jahre früheren Beginn der Abhängigkeit (Wodarz et al., 2004b).

Erwähnenswert erscheint noch, dass ADHS-Betroffene häufiger eine Progression von den legalen Drogen Tabak und Alkohol zu illegalen Drogen aufweisen sollen (Sullivan, Rudnik-Levin, 2001). So wurde bei einer Untersuchung von alkoholabhängigen Adoleszenten in nahezu 3/4 der Fälle eine typische Abfolge beobachtet, die mit einem ADHS und/oder einer Anpassungsstörung im Sozialverhalten begann, aus der sich in der Folge ein besonders früher Beginn eines Tabak- und Alkoholkonsums entwickelte, gefolgt vom Konsum illegaler Substanzen (Kuperman et al., 2001).

Auswirkungen einer Komorbidität von ADHS und Kokainabhängigkeit auf den Therapieverlauf

Die erwarteten ungünstigen Auswirkungen des komorbiden Auftretens von ADHS und Kokainabhängigkeit wurden in einer Therapiestudie deutlich (Levin et al., 2004). Die Abhängigen mit ADHS brachen die Therapie gehäuft in der Anfangsphase ab und verweilten im Durchschnitt nur etwa 2/3 der Zeit in Therapie verglichen mit Kokainabhängigen ohne ADHS. Aus weiteren Studien ist darüber hinaus bekannt, dass Abhängige mit ADHS im Vergleich zu ADHS(-) signifikant seltener die angestrebten Therapieziele erreichen (Wise et al., 2001). Nach Therapiebeendigung nahmen ADHS-(+) Abhängige signifikant seltener Nachbetreuungsangebote wahr (Levin et al., 2004). Dies ist insofern von Bedeutung, da nach heutiger Kenntnis die Inanspruchnahme der Nachbetreuung positiv mit einer günstigen Prognose korreliert (Wise et al., 2001). Dies erscheint nicht verwunderlich, da die während der Therapiezeit geförderten Fähigkeiten in den Bereichen der sozialen Interaktion und Kommunikation konsolidiert und in der Praxis reflektiert erprobt werden können. Darüber hinaus werden die Abhängigen in der Nachbetreuungsphase in ihren Re-Integrationsbemühungen unterstützt, was beispielsweise «Job Training» oder Karriereplanung einschließt.

Therapeutische Konsequenzen bei Vorliegen von ADHS und Kokainabhängigkeit

Unter der Hypothese, dass Kokain zur Selbstmedikation des ADHS eingesetzt wurde, nahm man an, dass eine Konsumreduktion über eine Verbesserung der ADH-Symptomatik erreichbar sein müsste (Somoza et al., 2004; Wiesbeck, Dursteler-Macfarland, 2006).

Bereits in den 1980er Jahren wurde über positive Effekte von Methylphenidat, Pemolin oder Bromocriptin bei Kokainabhängigen mit einem adulten ADHS berichtet (Khantzian et al., 1984; Weiss et al., 1985; Cocores et al., 1987).

Erst in den 1990er Jahren wurden systematische Untersuchungen an Kokainabhängigen durchgeführt, die sich sowohl mit der Reduktion der ADH-Symptome als auch mit der Wirkung therapeutischer Maßnahmen auf den Kokainkonsum beschäftigten.

Levin und Mitarbeiter behandelten 12 erwachsene kokainabhängige ADHS-Patienten und Patientinnen mit Tagesdosen zwischen 40 und 80 mg retardiert freigesetztem (SR-) Methylphenidat und einer wöchentlichen Rückfallpräven-

tionstherapie über 12 Wochen (Levin et al., 1998b). Etwa 80% der Patienten beendeten die Studie. Die ADHS-Symptome besserten sich wie erwartet auf etwa die Hälfte des Ausgangsniveaus. Die Kokainabhängigen gaben bereits ab der 2. Behandlungswoche eine signifikante Abnahme des Verlangens («Cravings») sowie der Einnahmefrequenz der Substanz an. Entsprechend sank die Anzahl der Kokain-positiven Drogenscreenings im Urin am Ende der Studie auf unter 50% des Ausgangsniveaus. 70% der Patientinnen und Patienten, welche die Studie beendeten, nahmen an einem freiwilligen Nachbetreuungsprogramm von 3 Monaten teil. Knapp die Hälfte wurde weiter mit MPH behandelt. 100% dieser Patienten zeigten zu jedem Kontrollzeitpunkt im Verlauf negative Drogenscreenings, während nachbetreute Patienten und Patientinnen ohne MPH-Medikation nur in der Hälfte der Fälle negative Drogenscreenings für Kokain aufwiesen (Levin et al., 1998b).

Die gleiche Arbeitsgruppe konnte einige Jahre später zeigen, dass bei Einsatz von Bupropion dem MPH vergleichbare Effekte auf die ADH-Symptomatik und den Kokainkonsum erzielbar waren (Levin et al., 2002).

Die Ergebnisse dieser Studien sind insofern kritisch zu betrachten, als positive medikamentöse Effekte offener Designs auf den Kokainkonsum in Wiederholungsstudien mit einem placebokontrollierten Doppelblindansatz nicht replizierbar waren (Montoya et al., 1995; Margolin et al., 1995; Kampman et al., 1996). Kürzlich publizierten Levin und Mitarbeiter die Ergebnisse eines Doppelblindvergleichs zwischen SR-MPH, Bupropion und Placebo nach 12-wöchiger Behandlung von knapp 100 ADHS(+) methadonsubstituierten Patienten, von denen über die Hälfte eine komorbide Kokainabhängigkeit aufwiesen (Levin et al., 2006). Interessanterweise zeigte sich in allen drei Gruppen eine vergleichbare Reduktion der ADHS-Symptome, selbst in der Placebogruppe um über 30% des Ausgangsniveaus, was womöglich als Effekt der begleitenden kognitiv-behavioralen Therapie interpretiert werden könnte. Auch hinsichtlich des Kokainkonsums ergaben sich keine Vorteile der medikamentösen Therapien verglichen mit Placebogaben (Levin et al., 2006). Bereits zuvor hatten Schubiner und Mitarbeiter in einer doppelblinden, placebokontrollierten Behandlung von knapp 50 ADHS-positiven Kokainabhängigen bei Gabe von MPH zwar einen signifikanten Vorteil hinsichtlich der ADHS-Symptome, jedoch, verglichen mit Placebo, keine Unterschiede bezüglich des Kokain-Cravings, -Konsums oder positiver Drogenscreenings gefunden (Schubiner et al., 2002).

Somoza und Mitarbeiter untersuchten die Effekte einer täglichen Gabe von bis zu 60 mg der unretadierten Form des MPH und einer zusätzlichen intensiven 10-wöchigen kognitiv-behavioralen Psychotherapie bei 41 komorbiden Patienten (Somoza et al., 2004). 70% der Patienten beendeten die Studie. Während sich die ADH-Symptome für alle Patienten signifikant besserten, schien die Wirkung auf den Kokainkonsum mit der medikamentösen Compliance zu korrelieren, hier definiert über die tatsächlichen MPH-Plasma-Level der Studienpatienten. Nur in der Gruppe komplianter Kokainabhängiger ergaben sich Hinweise auf einen abnehmenden Kokainkonsum in den Urinanalysen. Darüber hinaus ließen die Urinanalysen darauf schließen, dass etwa 37% der komplianten Kokainabhängigen während der gesamten Studiendauer von 10 Wochen abstinent waren im Vergleich zu 0% in der nicht komplianten Gruppe. Obwohl auch in dieser Studie methodische Schwächen vorliegen, weist sie doch darauf hin, dass MPH nicht nur auf die ADHS-Symptome, sondern bei regelmäßiger Einnahme auch eine positive Wirkung auf den Kokainkonsum haben kann. Nur etwa 60% der Patienten, welche die Studie beende-

ten, zeigten adäquate MPH-Plasma-Spiegel im Sinne einer Compliance, was z.T. auch die kontroversen Befunde vorangegangener Studien zur MPH-Wirksamkeit auf den Kokainkonsum erklären könnte.

Auf der Suche nach den wirksamsten Medikamenten zur Rückfallprävention verabreichten Castaneda und Mitarbeiter 19 – im Mittel ein Jahr abstinenten – kokainabhängigen ADHS-(+) Patientinnen und Patienten, Fluoxetin, Bupropion, Pemolin, Methylphenidat, Dextroamphetamin und Metamphetamin nach einem festgelegten Algorithmus (Castaneda et al., 1999; Castaneda et al., 2000). Ziele waren der Erhalt einer weiteren 12-monatigen Kokainabstinenz sowie eine Besserung der ADHS-Symptome um mindestens 80% des Ausgangsniveaus. Bei 60% der untersuchten Patienten und Patientinnen zeigte sich eine derartige Wirksamkeit unter Monotherapie mit SR-Methylphenidat, bei 36% war eine Kombination von SR-Methylphenidat mit einem Antidepressivum oder Pemolin notwendig; nur in 4% wurde keine Besserung nach den oben angegebenen Zielkriterien erreicht.

Zusammenfassung

Zusammenfassend kann davon ausgegangen werden, dass etwa 1/3 der erwachsenen Kokainabhängigen ein komorbides ADHS und etwa 15% auch persistierende Symptome zeigen. Bereits das Vorliegen eines kindlichen ADHS prädisponiert zu spezifischen phänotypischen Risiken mit einem frühen Beginn der Abhängigkeit sowie einer höheren Frequenz des Kokainkonsums. Die Persistenz der Symptome und zusätzliche komorbide Persönlichkeitsstörungen können den Verlauf der Kokainabhängigkeit ungünstig beeinflussen. Patientinnen und Patienten mit ADHS und einer komorbiden Kokainabhängigkeit brechen häufiger und früher die ihnen angebotenen Therapien ab, bzw. nehmen integrierende Nachsorgeangebote nur in unzureichendem Maße wahr, was die Prognose weiter verschlechtern kann.

Bisher ging man davon aus, dass sich über eine Verbesserung der ADHS-Symptomatik auch positive Effekte auf die Kokainabhängigkeit erzielen lassen. Die hier durchgeführten Studien weisen trotz vorhandener methodischer Schwächen überwiegend darauf hin, dass bereits durch eine Monotherapie mit Methylphenidat eine Besserung der ADHS-Symptomatik erzielbar ist. Die Effekte auf den Kokainkonsum sind kontrovers. Allerdings deutet sich an, dass bei zuverlässiger Einnahme eines Stimulans auch hier eine Reduktion des Kokainkonsums bzw. eine Unterstützung der Kokainabstinenz möglich sein könnte. Gegebenenfalls lassen sich diese Effekte durch zusätzliche psychotherapeutische Maßnahmen, wie beispielsweise eine intensive kognitiv-behaviorale Therapie verbessern.

Summary

*The restless child syndrome:
On the co-morbidity of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and substance abuse*

The co-morbid appearance of attention deficit / hyperactivity disorder (ADHD) was found in up to 1/3 of the adult cocaine addicts. There is agreement in the scientific literature that, in comparison to the normal population, people affected with ADHD face an increased risk factor of 3-4 times more likelihood of developing a problem with substance abuse. Children suffering from

ADHD are often treated over the course of many years with methylphenidate (MPH). Thus, the question which has to be asked here is whether such a form of treatment, involving the use of a psycho-stimulant for children suffering from ADHD, has any effect on the development of cocaine-dependence in adulthood. Here we consider the question which risks for the course of the disease and the prognosis results in suffering from both ADHD and cocaine addiction. Moreover, we present which therapeutical approaches are currently under discussion for those affected by both clinical conditions.

Résumé

Le bouillon dans tous ses états:

A propos de la co-morbidité entre syndrome d'hyperactivité avec déficit d'attention (THDA) et consommation de cocaïne

Le trouble d'hyperactivité avec déficit d'attention (THADA) a été diagnostiqué chez une personne cocaïnomanane sur trois. Dans la littérature scientifique, on s'accorde pour affirmer que les personnes souffrant de ce trouble risquent 3 à 4 fois plus que le reste de la population de développer une toxicomanie. Beaucoup d'enfants atteints de THADA suivent à long terme un traitement de méthylphénidate (Ritaline). On se demande ici si ce traitement des hyperactifs au moyen d'un stimulant joue un rôle dans le développement d'une dépendance à la cocaïne à l'âge adulte. On fait le point sur les risques qui en résultent pour l'évolution et le pronostic des adultes atteints de ce trouble et sur les approches thérapeutiques actuellement discutées et expérimentées auprès de personnes souffrant d'hyperactivité alliée à une dépendance à la cocaïne.

Literaturverzeichnis

Barkley, R.A., Fischer, M., Edelbrock, C.S., and Smallish, L., 1990: The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: I. An 8-year prospective follow-up study. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry* 29, 546-557.

Biederman, J., Wilens, T., Mick, E., Milberger, S., Spencer, T.J., and Faraone, S.V., 1995: Psychoactive substance use disorders in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): effects of ADHD and psychiatric comorbidity. *Am. J. Psychiatry* 152, 1652-1658.

Biederman, J., Wilens, T.E., Mick, E., Faraone, S.V., and Spencer, T., 1998: Does attention-deficit hyperactivity disorder impact the developmental course of drug and alcohol abuse and dependence? *Biol. Psychiatry* 44, 269-273.

Biederman, J. and Faraone, S.V., 2005: Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 366, 237-248.

Carroll, K.M. and Rounsaville, B.J., 1993: History and significance of childhood attention deficit disorder in treatment-seeking cocaine abusers. *Compr. Psychiatry* 34, 75-82.

Castaneda, R., Levy, R., Hardy, M., and Trujillo, M., 2000: Long-acting stimulants for the treatment of attention-deficit disorder in cocaine-dependent adults. *Psychiatr Serv.* 51, 169-171.

Castaneda, R., Lifshutz, H., Galanter, M., and Franco, H., 1994: Empirical assessment of the self-medication hypothesis among dually diagnosed inpatients. *Compr. Psychiatry* 35, 180-184.

Castaneda, R., Sussman, N., Levy, R., and Trujillo, M., 1999: A Treatment Algorithm for Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Cocaine-Dependent Adults: A One-Year Private Practice Study with Long-Acting Stimulants, Fluoxetine, and Bupropion. *Subst. Abuse* 20, 59-71.

Clure, C., Brady, K.T., Saladin, M.E., Johnson, D., Waid, R., and Rittenbury, M., 1999: Attention-deficit/hyperactivity disorder and substance use: symptom pattern and drug choice. *Am. J. Drug Alcohol Abuse* 25, 441-448.

Cocores, J.A., Davies, R.K., Mueller, P.S., and Gold, M.S., 1987: Cocaine abuse and adult attention deficit disorder. *J. Clin. Psychiatry* 48, 376-377.

Davids, E. and Gastpar, M., 2003: Attention-deficit/hyperactivity disorder and substance abuse. *Psychiatr. Prax.* 30, 182-186.

- Flory, K., Milich, R., Lynam, D.R., Leukefeld, C., and Clayton, R., 2003: Relation between childhood disruptive behavior disorders and substance use and dependence symptoms in young adulthood: individuals with symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and conduct disorder are uniquely at risk. *Psychol. Addict. Behav.* 17, 151-158.
- Gatley, S.J., Volkow, N.D., Gifford, A.N., Fowler, J.S., Dewey, S.L., Ding, Y.S., and Logan, J., 1999: Dopamine-transporter occupancy after intravenous doses of cocaine and methylphenidate in mice and humans. *Psychopharmacology* 146, 93-100.
- Grant, B.F., Stinson, F.S., and Harford, T.C., 2001: Age at onset of alcohol use and DSM-IV alcohol abuse and dependence: a 12-year follow-up. *J. Subst. Abuse.* 13, 493-504.
- Greenhill, L., Beyer, D.H., Finkleson, J., Shaffer, D., Biederman, J., Connors, C.K., Gillberg, C., Huss, M., Jensen, P., Kennedy, J.L., Klein, R., Rapoport, J., Sagvolden, T., Spencer, T., Swanson, J.M., and Volkow, N., 2002: Guidelines and algorithms for the use of methylphenidate in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J. Atten. Disord.* 6 (Suppl 1), S89-S100.
- Hunt, R.D., Hoehn, R., Stephens, K.J., Riley, W., and Osten, C., 1994: Clinical patterns of ADHD: a treatment model based on brain functioning. *Compr. Ther.* 20, 106-112.
- Jensen, P., 2002: Longer term effects of stimulant treatments for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J. Atten. Disord.* 6 (Suppl 1), S45-S56.
- Johann, M., Bobbe, G., Putzhammer, A., and Wodarz, N., 2003: Comorbidity of alcohol dependence with attention-deficit hyperactivity disorder: differences in phenotype with increased severity of the substance disorder, but not in genotype (serotonin transporter and 5-hydroxytryptamine-2c receptor). *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 27, 1527-1534.
- Johann, M., Lange, K., Laufkötter, R., and Wodarz, N., 2004: ADHS und Alkoholabhängigkeit: Eine Risikokonstellation? *Psychiatr. Prax.* 31, 102-104.
- Kampman, K., Volpicelli, J.R., Alterman, A., Cornish, J., Weinrieb, R., Epperson, L., Sparkman, T., and O'Brien, C.P., 1996: Amantadine in the early treatment of cocaine dependence: a double-blind, placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend.* 41, 25-33.
- Khantzian, E.J., Gawin, F., Kleber, H.D., and Riordan, C.E., 1984: Methylphenidate (Ritalin) treatment of cocaine dependence—a preliminary report. *J. Subst. Abuse Treat.* 1, 107-112.
- Kordon, A. and Kahl, K.G., 2004: Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter. *Psychother. Psych. Med.* 54, 124-136.
- König, S., Wodarz, N., Unglaub, W., and Johann, M., 2006 in press: Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätssyndrom bei erwachsenen Drogenabhängigen. *Psychiatr. Prax.*
- Krause, J., Biermann, N., and Krause, K.-H., 2002: Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bei Alkoholikern — Ergebnisse einer Pilotstudie [Attention deficit/hyperactivity disorder in alcoholics — results of a pilot study]. *Nervenheilkunde* 3, 156-159.
- Kuhar, M.J., Ritz, M.C., and Boja, J.W., 1991: The dopamine hypothesis of the reinforcing properties of cocaine. *Trends Neurosci.* 14, 299-302.
- Kuperman, S., Schlosser, S.S., Kramer, J.R., Bucholz, K., Hesselbrock, V., Reich, T., and Reich, W., 2001: Developmental sequence from disruptive behavior diagnosis to adolescent alcohol dependence. *Am. J. Psychiatry* 158, 2022-2026.
- Lange, K., Wodarz, N., Laufkötter, R., and Johann, M., 2005: Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) und Alkoholabhängigkeit: gibt es klinische Zusammenhänge? *Prakt. Pädiatrie* 11, 387-392.
- Levin, F.R., Evans, S.M., Brooks, D.J., Kalbag, A.S., Garawi, F., and Nunes, E.V., 2006: Treatment of methadone-maintained patients with adult ADHD: Double-blind comparison of methylphenidate, bupropion and placebo. *Drug Alcohol Depend.* 81, 137-148.
- Levin, F.R., Evans, S.M., and Kleber, H.D., 1998a: Prevalence of adult attention-deficit hyperactivity disorder among cocaine abusers seeking treatment. *Drug Alcohol Depend.* 52, 15-25.
- Levin, F.R., Evans, S.M., McDowell, D.M., Brooks, D.J., and Nunes, E., 2002: Bupropion treatment for cocaine abuse and adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Addict. Dis.* 21, 1-16.
- Levin, F.R., Evans, S.M., McDowell, D.M., and Kleber, H.D., 1998b: Methylphenidate treatment for cocaine abusers with adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot study. *J. Clin. Psychiatry* 59, 300-305.
- Levin, F.R., Evans, S.M., Vosburg, S.K., Horton, T., Brooks, D., and Ng, J., 2004: Impact of attention-deficit hyperactivity disorder and other psychopathology on treatment retention among cocaine abusers in a therapeutic community. *Addict. Behav.* 29, 1875-1882.

- Levy, F. and Hobbes, G., 1996: Does haloperidol block methylphenidate? Motivation or attention? *Psychopharmacology* 126, 70-74.
- Lynskey, M.T. and Hall, W., 2001: Attention deficit hyperactivity disorder and substance use disorders: Is there a causal link? *Addiction* 96, 815-822.
- Madras, B.K., Miller, G.M., and Fischman, A.J., 2005: The dopamine transporter and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol. Psychiatry* 57, 1397-1409.
- Margolin, A., Kosten, T.R., Avants, S.K., Wilkins, J., Ling, W., Beckson, M., Arndt, I.O., Cornish, J., Ascher, J.A., Li, S.H., 1995: A multicenter trial of bupropion for cocaine dependence in methadone-maintained patients. *Drug Alcohol Depend.* 40, 125-131.
- Marks, D.J., Newcorn, J.H., and Halperin, J.M., 2001: Comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 931, 216-238.
- Molina, B.S. and Pelham, W.E., Jr., 2003: Childhood predictors of adolescent substance use in a longitudinal study of children with ADHD. *J. Abnorm. Psychol.* 112, 497-507.
- Montoya, I.D., Levin, F.R., Fudala, P.J., and Gorelick, D.A., 1995: Double-blind comparison of carbamazepine and placebo for treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend.* 38, 213-219.
- Patrick, K.S., Gonzalez, M.A., Straughn, A.B., and Markowitz, J.S., 2005: New methylphenidate formulations for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert. Opin. Drug Deliv.* 2, 121-143.
- Rapoport, J.L. and Inoff-Germain, G., 2002: Responses to methylphenidate in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and normal children: update 2002. *J. Atten. Disord.* 6 (Suppl 1), 57-60.
- Retz, W., Retz-Junginger, P., Hengesch, G., Schneider, M., Thome, J., Pajonk, F.G., Salahi-Disfan, A., Rees, O., Wender, P.H., and Rosler, M., 2004: Psychometric and psychopathological characterization of young male prison inmates with and without attention deficit/hyperactivity disorder. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 254, 201-208.
- Roache, J.D., Grabowski, J., Schmitz, J.M., Creson, D.L., and Rhoades, H.M., 2000: Laboratory measures of methylphenidate effects in cocaine-dependent patients receiving treatment. *J. Clin. Psychopharmacol.* 20, 61-68.
- Robbins, T.W., 2002: ADHD and addiction. *Nat. Med.* 8, 24-25.
- Rounsaville, B.J., Anton, S.F., Carroll, K., Budde, D., Prusoff, B.A., and Gawin, F., 1991: Psychiatric diagnoses of treatment-seeking cocaine abusers. *Arch. Gen. Psychiatry* 48, 43-51.
- Schubiner, H., Saules, K.K., Arfken, C.L., Johanson, C.E., Schuster, C.R., Lockhart, N., Edwards, A., Donlin, J., and Pihlgren, E., 2002: Double-blind placebo-controlled trial of methylphenidate in the treatment of adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. *Exp. Clin. Psychopharmacol.* 10, 286-294.
- Schubiner, H., Tzelepis, A., Isaacson, J.H., Warbasse, L.H., III, Zacharek, M., and Musial, J., 1995: The dual diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder and substance abuse: case reports and literature review. *J. Clin. Psychiatry* 56, 146-150.
- Schubiner, H., Tzelepis, A., Milberger, S., Lockhart, N., Kruger, M., Kelley, B.J., and Schoener, E.P., 2000: Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder and conduct disorder among substance abusers. *J. Clin. Psychiatry* 61, 244-251.
- Sobanski, E. and Alm, B., 2004: Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Erwachsenen. *Nervenarzt* 75, 697-715.
- Somoza, E.C., Winhusen, T.M., Bridge, T.P., Rotrosen, J.P., Vanderburg, D.G., Harrer, J.M., Mezniskis, J.P., Montgomery, M.A., Ciraulo, D.A., Wulsin, L.R., and Barrett, J.A., 2004: An open-label pilot study of methylphenidate in the treatment of cocaine dependent patients with adult attention deficit/hyperactivity disorder. *J. Addict. Dis.* 23, 77-92.
- Steinhausen, H.C., Drechsler, R., Foldenyi, M., Imhof, K., and Brandeis, D., 2003: Clinical course of attention-deficit/hyperactivity disorder from childhood toward early adolescence. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry* 42, 1085-1092.
- Strakowski, S.M. and Sax, K.W., 1998: Progressive behavioral response to repeated d-amphetamine challenge: further evidence for sensitization in humans. *Biol. Psychiatry* 44, 1171-1177.
- Strakowski, S.M., Sax, K.W., Rosenberg, H.L., DeBello, M.P., and Adler, C.M., 2001: Human response to repeated low-dose d-amphetamine: evidence for behavioral enhancement and tolerance. *Neuropsychopharmacol.* 25, 548-554.

- Sullivan, M.A. and Rudnik-Levin, F., 2001: Attention deficit/hyperactivity disorder and substance abuse. Diagnostic and therapeutic considerations. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 931, 251-270.
- Volkow, N.D., Ding, Y.S., Fowler, S., Wang, G.J., Logan, J., Gatley, J.S., Dewey, S., Ashby, C., Liebermann, J., Hitzemann, R., 1995: Is methylphenidate like cocaine? Studies on their pharmacokinetics and distribution in the human brain. *Arch. Gen. Psychiatry* 52, 456-463.
- Volkow, N.D., Fowler, J.S., and Wang, G.J., 1999: Imaging studies on the role of dopamine in cocaine reinforcement and addiction in humans. *J. Psychopharmacol.* 13, 337-345.
- Volkow, N.D., Wang, G.J., Ma, Y., Fowler, J.S., Wong, C., Ding, Y.S., Hitzemann, R., Swanson, J.M., and Kalivas, P., 2005: Activation of orbital and medial prefrontal cortex by methylphenidate in cocaine-addicted subjects but not in controls: relevance to addiction. *J. Neurosci.* 25, 3932-3939.
- Volkow, N.D. and Swanson, J.M., 2003: Variables that affect the clinical use and abuse of methylphenidate in the treatment of ADHD. *Am. J. Psychiatry* 160, 1909-1918.
- Weiss, R.D., Pope, H.G., Jr., and Mirin, S.M., 1985: Treatment of chronic cocaine abuse and attention deficit disorder, residual type, with magnesium pemoline. *Drug Alcohol Depend.* 15, 69-72.
- Wiesbeck, G.A. and Dursteler-Macfarland, K., 2006: [New developments in the pharmacotherapy of cocaine dependence.]. *Nervenarzt*, DOI10.1007/s00115-005-2044-0.
- Wilens, T.E., Biederman, J., Mick, E., Faraone, S.V., and Spencer, T., 1997: Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is associated with early onset substance use disorders. *J. Nerv. Ment. Dis.* 185, 475-482.
- Wilens, T.E., Faraone, S.V., Biederman, J., and Gunawardene, 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.
- Wise, B.K., Cuffe, S.P., and Fischer, T., 2001: Dual diagnosis and successful participation of adolescents in substance abuse treatment. *J. Subst. Abuse Treat.* 21, 161-165.
- Wodarz, N., Lange, K., Laufkötter, R., and Johann, M., 2004a: ADHD and alcohol dependence: a common genetic predisposition? *Psychiatr. Prax.* 31, S111-S113.
- Wodarz, N., Laufkötter, R., Lange, K., and Johann, M., 2004b: Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) bei erwachsenen Alkoholabhängigen [Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and Alcohol Dependence]. *Nervenheilkunde* 23, 527-532.

Korrespondenzadresse

Monika Johann, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Regensburg, Universitätsstr. 84, DE-93053 Regensburg,
E-Mail: monika.johann@medbo.de