

Aus dem Institut für Geschichte der Medizin der Albert-Ludwigs-Universität
Freiburg i. Br.

Die Amphetaminbehandlung verhaltensauffälliger
Kinder von 1937 bis in die 70er Jahre in Amerika
unter besonderer Berücksichtigung der Substanz
Methylphenidat (Ritalin®)

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des Medizinischen Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät

der Albert-Ludwigs-Universität

Freiburg i. Br.

vorgelegt von

Svea Daniela Schmutz

aus Frankfurt/ Main

2004

Dekan: Prof. Dr. med. Josef Zentner

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Ulrich Tröhler

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Rudolf Korinthenberg

Jahr der Promotion: 2004

Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Professor Tröhler bedanken, dass aus einer Idee eine umfangreiche wissenschaftliche Arbeit werden konnte. Im Besonderen danke ich ihm für seine Geduld, seine wertvollen Anregungen, für die Korrektur meiner Arbeit und für die angenehme Zusammenarbeit.

Auch Prof. Seidler möchte ich an dieser Stelle für hilfreiche Gespräche, Anregungen und kritische Hinweise danken.

Bedanken möchte ich mich auch bei meinem Mann für lange Diskussionen und hilfreiche Korrekturen und im besonderen danke ich meinen Kindern Paul, Marie und Luis, die mir zumeist verständnisvoll und geduldig die nötige Zeit zur Abfassung dieser Dissertation zugestanden haben.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	8
1.1. Methylphenidat.....	10
1.2. Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS).....	11
1.3. Forschungsstand.....	12
1.4. Anliegen der vorliegenden Arbeit.....	20
1.5. Material und Methoden.....	21
2. Ergebnisteil.....	25
2.1. Amphetamine.....	25
2.2. Das Emma Pendleton Bradley Hospital.....	27
2.3. Erster Einsatz von Amphetaminen in der Behandlung.....	29
2.4. Weitere Studien in den 30er Jahren.....	31
2.5. Die 40er Jahre und der Beginn der 50er Jahre.....	33
2.5.1. Studien von Bradley.....	33
2.5.2. Weitere Studien in den 40er Jahren.....	39
2.5.3. Übersichtsartikel.....	42
2.5.4. Bradleys umfassendste Studie zur Amphetaminwirkung.....	44
2.5.5. Tabellarische Zusammenfassung der untersuchten Studien von 1937-1950.....	50
2.6. Die Entdeckung des Methylphenidats.....	51

2.7.	Klinische Studien in den 50er Jahren.....	54
2.7.1.	<i>Studien zu Methylphenidat in den 50er Jahren.....</i>	55
2.7.2.	<i>Studie zu Amphetaminen in den 50er Jahren.....</i>	58
2.7.3.	<i>Tabellarische Zusammenfassung der untersuchten Studien in den 50er Jahren.....</i>	60
2.8.	Klinische Studien in den 60er Jahren.....	61
2.8.1.	<i>Studien zur Amphetaminwirkung.....</i>	61
2.8.2.	<i>Vergleichsstudien.....</i>	67
2.8.3.	<i>Studien zu Methylphenidat.....</i>	72
2.8.4.	<i>Tabellarische Zusammenfassung der untersuchten Studien in den 60er Jahren.....</i>	78
2.9.	Charakterisierung der Verhaltensauffälligkeiten in den 50er Jahren und deren Behandlungsansätze.....	80
2.9.1.	<i>Amerikanische Forschungsansätze.....</i>	80
2.9.2.	<i>Europäische Forschungsansätze.....</i>	83
2.10.	Charakterisierung der Verhaltensauffälligkeiten in den 60er Jahren und deren Behandlungsansätze.....	86
2.10.1.	<i>Einteilungs- und Behandlungsansätze.....</i>	86
2.10.2.	<i>Terminologie und Klassifizierungsproblematik.....</i>	88
2.10.3.	<i>Ätiologiesuche.....</i>	92
2.10.4.	<i>Methylphenidateinsatz zur Diagnosesicherung.....</i>	93
2.11.	Wissenschaftliche Auseinandersetzung mit den Grundlagen der medikamentösen Behandlung in den 60er Jahren.....	95

2.11.1.	<i>Abhängigkeitspotential und Placeboeffekt.....</i>	95
2.11.2.	<i>Untersuchungen zur Medikamentenwirksamkeit.....</i>	97
2.12.	Wissenschaftliche Auseinandersetzung mit den Grundlagen der medikamentösen Behandlung und Beginn der gesellschaftlichen Diskussion in den frühen 70er Jahren.....	101
2.12.1.	<i>Der Anstoss zur öffentlichen Diskussion.....</i>	101
2.12.2.	<i>Reaktionen durch verschiedene Gremien.....</i>	102
2.12.3	<i>Reaktionen in der Fachwelt.....</i>	104
3.	Diskussion.....	115
3.1.	Entwicklung der Erkrankung ADHS.....	116
3.2.	Die Karriere des Methylphenidats.....	120
3.3.	Konzerninteressen.....	125
3.4.	Die klinischen Studien.....	126
3.5.	Die öffentliche Diskussion.....	129
3.6.	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	131
4.	Zusammenfassung.....	135
5.	Literaturverzeichnis.....	136

6. Anhang.....	146
6.1. Werbung für Ritalin® aus den 1960er Jahren.....	146
6.2. Beipackzettel aus dem Jahre 1964.....	147
6.3. Teachers Rating Scale nach Connors.....	148
6.4. Werbung für Ritalin® aus den 1970er Jahren.....	149

1. Einleitung

Die Substanz Methylphenidat wurde unter dem Handelsnamen Ritalin® vor 50 Jahren von der Firma Ciba, Basel, auf den Markt gebracht. Ende der 50er Jahre wurde sie bei der Behandlung des Aufmerksamkeitsdefizits (ADHS) bei Kindern erstmalig eingesetzt. Über kaum eine andere Substanz wurde seit den 90er Jahren so heftig in der breiten Öffentlichkeit diskutiert. Kaum eine andere Substanz spaltet die Lager so sehr, dass man fast von einer Art Glaubenskrieg zwischen den Gegnern und Befürwortern des Methylphenidats sprechen kann. Wie waren die Reaktionen in den Anfängen auf dieser Substanz? Wie wurde die Substanz in der kinder- und jugendpsychiatrischen Fachliteratur geprüft und beurteilt? Wurde sie auch in der damaligen Zeit schon kontrovers diskutiert? Wie waren die Bedingungen zur Behandlung verhaltensauffälliger Kinder vor 50 Jahren? Wie kam es, dass eine Substanz, die ursprünglich für leichte Depressionen bei Erwachsenen, bzw. dem älteren Menschen entwickelt wurde, in den Vereinigten Staaten in den 60er Jahren einen Siegeszug bei der Behandlung verhaltensauffälliger Kinder antrat, der dann in den 70er Jahren auch in Deutschland Einzug hielt?

Bei der Beschäftigung mit diesem Thema, über das es in den letzten 10 Jahren in Deutschland zahlreiche Publikationen gibt, stellte sich mir die Frage nach den historischen Grundlagen. Erstaunlicherweise existieren kaum Veröffentlichungen, die sich mit der Historie zu diesem Thema beschäftigen.

Singh beschrieb dies in ihrer 2002 veröffentlichten Arbeit - eine der wenigen Arbeiten die sich mit der Geschichte der Amphetaminmedikation beschäftigt - so: "Contemporary debates around Attention Deficit / Hyperactivity Disorder (ADHD) and the most common form of drug treatment, Ritalin, are rarely placed in the context of social-scientific history of diagnosis and drug treatment."¹

Als weiteres Beispiel möchte ich aus einem Artikel von Diller zitieren. Diller, der 1998 ein Buch² zur Methylphenidatbehandlung bei verhaltensauffälligen Kindern publizierte, gehört zu den führenden Kritikern der zunehmenden Medikationsverschreibung bei der ADHS-Erkrankung. In seinem Buch setzt er sich kritisch mit der Amphetaminbehandlung bei Kindern und Jugendlichen auseinander. Ferner beleuchtet er die Veränderungen, die es im Laufe der Zeit bei der medikamentösen Behandlung von verhaltensauffälligen Kindern gab. Zur Geschichte der Amphetaminbehandlung schrieb er: "Stimulants were first reported as a pharmacologic treatment for children's behavioral problems in 1937. Methylphenidate, a derivate of piperidine, was synthesized in the 1940s and marketed as Ritalin in the 1960s. It is structurally related to the older drug still used fot the treatment of hyperactivity, dextroamphetamine. Their pharmacological actions are essentially the same. Stimulant treatment for children became more common in the 1960s when its short-term benefits for what was called hyperactivity were

¹ Singh, Science in context, 2002, p.577

² Diller, Running on Ritalin, Batam Books, 1998

documented in controlled trials. In 1970 it was estimated that 150.000 children were taking stimulant medication in the U.S.”³

1.1. Methylphenidat

Die Substanz Methylphenidat wurde 1944 von Leandro Panizzon bei Ciba in Basel entwickelt. 1954 kam die Substanz unter dem Namen Ritalin® im deutschsprachigen Raum auf den Markt, 1955/1956 in den Vereinigten Staaten. Methylphenidat gehört zur Gruppe der Phenylethylaminderivate. Charakterisiert wird die Wirkung der Substanzen unter anderem durch eine Steigerung der motorischen Aktivität, Appetithemmung, Auslösung von Bewegungstereotypen und eine Erregung des sympathischen Systems (z.B. Tachykardie, Blutdruckanstieg, feinschlägiger Tremor). Entwickelt wurde Methylphenidat ursprünglich für depressive Verstimmungen beim älteren Menschen, und es wurde, aufgrund seiner chemischen Verwandtschaft zu den Amphetaminen, 1957 erstmals in Amerika zur Behandlung von Verhaltensauffälligkeiten bei Kindern eingesetzt. Von diesem Zeitpunkt an entwickelte sich Methylphenidat im Verlauf der 60er Jahre zum Mittel der Wahl bei der Behandlung von Verhaltensauffälligkeiten bei Kindern, die unter dem Namen „Minimal brain dysfunction“ und später unter dem Namen „Attention deficit hyperactive syndrom“ zusammengefasst wurden.

³ Diller, Hastings Center Report, 1996, p.12

1.2. Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS)

Wahrscheinlich wurden die Symptome des heutigen ADHS erstmals durch George Still 1902 beschrieben. Zu den Hauptsymptomen zählen Hyperaktivität, Impulsivität, Konzentrationsstörung und Aufmerksamkeitsdefizite, welche nicht durch mangelnde Intelligenz zu erklären sind. Diese Symptome wurden ursprünglich einer organischen Hirnstörung aufgrund von Sauerstoffmangel unter der Geburt oder Erkrankungen im frühen Kindesalter zugeordnet. In den 50/60er Jahren stellte man jedoch fest, dass diese Symptome auch bei Kindern auftraten, bei denen diese Ätiologie nicht gefunden werden konnte. 1961 wurden diese Symptome unterschiedlicher Ätiologie unter dem Namen „Minimal brain dysfunction“ zusammengefasst, da es bis dahin eine Vielzahl unterschiedlicher Benennungen für diese Erkrankung gab, die einen Vergleich verschiedener Untersuchungen unmöglich machte. 1980 wurde dann der Begriff des „Attention Deficit Disorder (ADD)“ eingeführt, und 1987 erhielt diese Störung durch den amerikanischen Psychiaterverband ihre heute noch gültige medizinische Bezeichnung „Attention Deficit Hyperactive Disorder (ADHD) beziehungsweise „Aufmerksamkeits-Defizit Hyperaktivitäts Syndrom (ADHS)“. Jungen sind fünf bis neun mal häufiger betroffen als Mädchen. Es wird eine Prävalenz für diese Störung zwischen 2-9,5% je nach Untersuchung angenommen.⁴

⁴ Steinhausen, Lehrbuch der Kinder- und Jugendpsychiatrie, Urban & Schwarzenberg, 1996, S.109

1.3. Forschungsstand

2004 erschien im Deutschen Ärzteblatt der Artikel „*Zappelphilipp*“ und ADHS- Von der Unart zur Krankheit“ von Eduard Seidler⁵. Diese Arbeit beschäftigte sich mit der geschichtlichen Auseinandersetzung von Beurteilung und Einteilung von Verhaltensunarten zu Verhaltensauffälligkeiten bis hin zur behandlungsbedürftigen Erkrankung des ADHS. Seidler zeichnete darin die Entwicklung der Definition vom unruhigen, unartigen Kind bis zum kranken und somit behandlungsbedürftigen Kind nach. Er schrieb: „ Was bei Heinrich Hoffmanns Zappelphilipp als Unart galt, wurde entlang seinem theoretischen Deutungsweg zur Neuropathie, zur Psychopathie, zur Neurasthenie, zum Kinderfehler, zum Hirnschaden, wurde zweierlei Neurosekonzepten unterworfen, als Krankheit, Störung und Behinderung bezeichnet und endet vorläufig bei den Genen und der Neurotransmitter-Chemie.“⁶

In seinem kritischen Artikel betrachtete er vor allem die historische Entwicklung dieses Syndroms aus dem Blickwinkel der Erkrankung heraus. Zwar beschrieb auch er die Entdeckung der Amphetaminwirkung bei verhaltensauffälligen Kindern durch Bradley, ging jedoch nicht weiter auf die Entwicklung der medikamentösen Behandlung ein. Er schrieb: „ Inzwischen hatte 1937 in den USA Charles Bradley im American Journal of Psychiatry von einem Zufallsbefund bei der Therapie verhaltensgestörter Kinder mit dem Stimulans Bazedrine berichtet. Bradley konnte zwar nicht erklären, wieso ausgerechnet ein Stimulans hyperaktive Kinder ruhiger

⁵ Seidler, Deutsches Ärzteblatt, 2004

⁶ *ibid.*, S. B 211

macht, konnte aber die Tatsache überzeugend darstellen. Mit dieser Entdeckung begann, was Lawrence Diller 1996 „The Run on Ritalin“ genannt hat.“⁷

Dennoch gehört Seidlers Arbeit zu den wenigen, die nach den „historischen Ursachen für diese heftige Auseinandersetzung“⁸ im Bezug auf die Therapie des ADHS fragt.

2002 veröffentlichte Illina Singh einen Artikel, der in der Zeitschrift „*Science in context*“ erschien, der sich mit der Geschichte von Methylphenidat und ADHS auseinandersetzt. Darin untersuchte sie das Mutter-Sohn-Verhalten und seine Veränderungen. Sie stellte die These auf, dass erst durch eine Veränderung dieser Beziehung die Grundlage für eine medikamentöse Behandlung dieser Erkrankung möglich war. Außerdem vermutete sie, dass Mütter, die Ritalin durch die Behandlung ihrer eigenen depressiven Verstimmtheit kannten, dieses Medikament leichter ihren Söhnen gaben, als dies bei anderen Amphetaminpräparaten der Fall war. Sie schrieb: „In particular, the success of anti-depressant drugs may have contributed to mothers' acceptance to Ritalin for relatively common behavior problems in boys. The pharmaceutical industry and the medical profession probably targeted women for anti-depressant diagnoses and treatments, and women accustomed to drugs for their own relatively common problems may have been more likely to accept Ritalin for their sons' problems. [...] Novartis and other stimulant drug-makers have also actively

⁷ Seidler, Deutsches Ärzteblatt, 2004, S. B 210

⁸ *ibid.*, S. B. 207

employed the relationship between mothers and sons in contemporary public advertisements for Ritalin.”⁹

Auch sie beschrieb in ihrer Arbeit das Fehlen von Untersuchungen zu Geschichte von ADHS und Methylphenidat: „Despite the rich scientific and social history of ADHD and Ritalin there are few historically based accounts in the literature. Peter Conrad’s influential accounts of medicalization have queried the relationship between the creation of a “hyperkinesis” diagnosis and the availability of a “social control mechanism” in the form of psychotropic drug treatment. Shrag and Divoky (1975) include chapters on the “invention” of the hyperactivity diagnosis and Ritalin, which present important details about governmental and pharmaceutical company practises during the 1960s and 1970s. However this history is rather biased due to the author’s strong anti-psychiatry position. Other literature on ADHD in the anti-psychiatry tradition has tended to pursue a contemporary critique without delving further into the historical context of diagnosis and drug treatment. Recent popular books on ADHD sketch a history in their introductory chapters (Diller 1998, Barkley 1997). To a great extent these authors tend to repeat a version of the history of ADHD without sufficient critical inquiry or analysis, collapsing a complicated century of changing diagnostic labels, symptoms, and etiology into a coherent story of disorder. [...]. The story of how ADHD and Ritalin came into being and how they become meaningful as solutions to the problematics of children’s behavior is still unfolding.“¹⁰

⁹ Singh, Science in context, 2002, p.592-593

¹⁰ *ibid.*, p.579-580

Diller veröffentlichte 1999 sein Buch „*Running on Ritalin*“. Ihm ging es hauptsächlich um den Zeitraum ab den 70er Jahren, als die kritischen Diskussionen um die Medikation in Amerika begannen und um die weitere Entwicklung medikamentöser Verordnungen.

Auch er setzte sich streckenweise mit der früheren Geschichte auseinander. Diller sah die Grundlage für das Einsetzen der medikamentösen Behandlung darin, dass es Ende der 50er Jahre in der Psychiatrie zu einem Wechsel von der Freud'schen Denkweise hin zur organischen Ätiologie kam und damit zu einer neuen Betrachtung der Verhaltensauffälligkeiten, sodass der Weg bereitet wurde für eine medikamentöse Behandlung der Erkrankung des ADHS. Er schrieb: „By the 1950s Freud's psychoanalytic theories-such as the primacy of the unconscious and the idea that unresolved childhood conflicts (or thwarting of childhood drives) lead to neurosis in adults-became the unchallenged scientific dogma in child psychiatry and psychology.“¹¹

In seiner Auseinandersetzung ging er auch auf die früh einsetzende Kritik an der psychopharmakologischen Behandlung durch die Scientology Church ein: „One result of this is that anyone who raises questions about Ritalin, whether legitimately or hysterically, stands in danger of being linked with Scientology.“¹²

Diller beschrieb viele seiner eigenen Fälle in einer Privatpraxis in Los Angeles. Es ging ihm eher darum die Veränderungen aufzuzeigen: Früher wurden die Kinder gebracht um eine Diagnose zu stellen und eine Behandlung zu erhalten, heute

¹¹ Diller, Batam Books, 1998, p.177

¹² *ibid.*, p.31

würden die Eltern anrufen und der Diagnostik vorgreifen indem die gezielt Ritalin für ihre Kinder verlangten.

Auch bei anderen neueren Publikationen wie von Greenhill und Osman (2000) beispielsweise bleibt die Geschichte von Ritalin und ADHS auf einen Absatz beschränkt. "Before 1960, psychotropic medication was not commonly prescribed for children. Stimulant treatment was indeed described as beneficial for children with behaviour problems as early as 1937, but only after medication treatment breakthroughs for adult schizophrenia, depression, and anxiety occurred in the 1950s did pharmacotherapy for youths become actively considered as a treatment option. Controlled trials of dextroamphetamine and methylphenidate in the mid- and late 1960s began the scientific legitimization of this new therapeutic direction."¹³

Peter Conrad schrieb 1976 in seinem Aufsatz: " *The Discovery of Hyperkinesis: Notes on the medicalization of deviant behavior* " über den Zusammenhang von ADHS und Medikation als soziales Kontrollinstrument. Er sah ADHS eher als ein Merkmal für sozial abweichendes Verhalten und Methylphenidat als Kontrollmittel an. In seinem historischen Abriss bezieht er sich lediglich kurz auf die Entdeckung der Wirkung des Bazedrins durch Bradley 1937 und die Weiterentwicklung der Bezeichnung des Krankheitsbildes. Des weiteren lässt er sich über die Rolle der pharmazeutischen Unternehmen aus, die diese Form der medikamentösen Kontrolle durch finanzielle Unterstützung gefordert hätten. Er schrieb: „ The pharmaceutical companies spent

¹³ Greenhill, Osman, Mary Ann Liebert publishers, p. 7

considerable time and money promoting stimulant medications for this new disorder. From the middle 1960's on, medical journals and the free "throw-away" magazines contained elaborate advertising for Ritalin and Dexedrine. [...]. The pharmaceutical firms also supplied sophisticated packets of "diagnostic and treatment" information on hyperkinesis to physicians, paid for professional conferences on the subject, and supported research in the identification and treatment of the disorder. Clearly these corporations had a vested interest in the labelling and treatment of the disorder."¹⁴

Paul Wender¹⁵ veröffentlichte 1971 sein Buch " Minimal brain dysfunction in children". Auch hier wird kaum auf die Entwicklung der Medikation im Zusammenhang mit der Erkrankung eingegangen. Er beschrieb in seinem Buch hauptsächlich die Erkrankung und bezeichnete die Methylphenidatmedikation als Mittel der ersten Wahl bei der ADHS Erkrankung.

In den 70er Jahren gab es großangelegte Review-Arbeiten, die ihr Augenmerk auf die methodische und statistische Ausarbeitung der Wirksamkeitsstudien legten. Dazu zählte die Studie von Sprague und Sleator, Illinois, 1973. Über die Entwicklung der Verordnungszahlen von Methylphenidat schrieben sie: „ The facts show clearly that there has been dramatic increase in the use of psychotropic drugs during the 1960's and that physicians who see children, particularly hyperactive children, tend to use

¹⁴ Conrad, Social Problems, 1975/76, p.17

¹⁵ Paul Wender, , Wiley-Interscience, New York, 1971

psychotropic drugs.”¹⁶ Aufgrund dieser Zunahme untersuchten sie einen Teil der vorliegenden Wirksamkeitsstudien auf ihre Aussagequalität. Dabei stellten sie fest: „There is no single measure which is universally appropriate for evaluating drug effects. Even best measures that have currently been devised do not necessarily agree on the behavioral effects of psychotropic drugs.”¹⁷

Desweiteren gab es zwei Übersichtsarbeiten von Russell Barkley. In „ *A review of stimulant drug research with hyperactive children* “ ging es ihm darum, die Studienflut zusammenzufassen und übersichtlicher zu machen, um somit den Effekt der Medikation herauszukristallisieren und einen Überblick über die Nebenwirkungen zu erhalten. Er fasste einen Grossteil der bis 1975 vorliegenden Studien zusammen und untersuchte diese unter dem Aspekt der Methodik. Seine Arbeit wies auf die Studienschwierigkeiten hin, die im Bezug auf psychopharmakologische Medikation bei Kindern auftreten können und den schwierigen Umgang mit dieser Problematik. Barkley schrieb: „ Several factors must be noted as limiting to some degree, the extent to which the results of the studies reviewed are comparable. Briefly, these are (1) the variety of definitions used by the investigators to define hyperkinesis, (2) differences in the methodology of the studies, (3) differences in the type of drugs, the drug dosages and time the children were on drugs in these studies, (4) variations in the criteria of improvement used by those studies citing drug response rates, and (5) differences in the measures used to assess the same construct when such measures

¹⁶ Spargue, Sleator, *Pediatric Clinics of North America*, 1973, p.720

¹⁷ *ibid.*, p.731

may not be comparable.”¹⁸ Zusammenfassend kam er zu dem Schluss, dass die Medikation in vielen Fällen Wirksamkeit zeigte, die Nebenwirkungen tolerierbar, die Langzeitergebnisse jedoch enttäuschend seien. So hielt er am Ende seiner Untersuchung fest: „ In contrast, follow-up studies find the long-term psychosocial adjustment of the children to be essentially unaffected by stimulant drug treatment.”¹⁹

In seiner zweiten Arbeit untersuchte Barkley die Vorhersagbarkeit des Ansprechens auf die Medikation. Das Ziel dieser Arbeit beschrieb er folgendermaßen: „The present review examines 36 previous research reports involving 1400 hyperkinetic children in an effort to determine which variables have proven useful in predicting which hyperkinetic children will respond favorable to stimulant drugs.”²⁰ Er fand dabei heraus, dass eine Vielzahl von Faktoren das Ansprechen auf die Medikation beeinflusste. Jedoch zeigte sich, dass es eine enge Korrelation zwischen der Medikamentenwirksamkeit und der Aufmerksamkeitsspanne und der Konzentration gab. Er schrieb: “ In general, those variables which have been consistently found to predict improvement during stimulant drug treatment appear to be those related to attention span or concentration. [...]. Thus, measures of attention span and its correlates seem to be the most promising predictors of drug responding in hyperactive children. ”²¹

¹⁸ Barkley, *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 1977, p.157

¹⁹ *ibid.*, p.159

²⁰ Barkley, *Journal of Abnormal Child Psychology*, 1976, p.327

²¹ *ibid.*, p.345

1.4. Anliegen der vorliegenden Arbeit

Seidler warf am Ende seines Artikel die Frage auf : “ War es erst die Wirkkraft eines Pharmakons, so muss der Historiker fragen, die diese Elemente zu einer neuen Diagnose zusammengeführt hat, um die jetzt so sehr gestritten wird?“²² Er ließ diese Frage jedoch unbeantwortet. Sie legte nunmehr den Grundstein für das Entstehen dieser Arbeit. Bei meiner Rechere musste ich feststellen, dass außer den Arbeiten von Seidler²³ und Singh²⁴ für den von mir betrachteten Zeitraum nur ansatzweise (z.B. bei Diller²⁵) eine Auseinandersetzung mit den historischen Grundlagen der Beziehung zwischen der Erkrankung des heutigen ADHS und der medikamentösen Behandlung derselben stattgefunden hat.

Als Betrachtungszeitraum der vorliegenden Arbeit wurde die Zeit der Entdeckung der Amphetaminwirkung bei verhaltensauffälligen Kindern durch Bradley 1937 bis zu Beginn der öffentlichen Diskussion über die Behandlung dieser Kinder mit der Substanz Methylphenidat gewählt. Der betrachtete Zeitraum beinhaltet den Beginn einer neuen Behandlungform, die verhaltene Diskussion in der Fachwelt, die Zunahme der Diagnosestellung und schließlich den Beginn der öffentlichen Diskussion durch Veröffentlichungen zu diesem Thema in der Laienpresse. Die Medikalisierungsdebatte, die nach 1970 einsetzte, zu betrachten wäre eine eigenständige Arbeit, die nicht nur medizinischen, sondern vor allem mit

²² Seidler, Deutsches Ärzteblatt, 2004, S. B 211

²³ *ibid.*

²⁴ Singh, Science in context, 2002

²⁵ Diller, Batam Books, 1998

soziologischen/gesellschaftlichen Fragestellungen behandeln müsste. Dies hätte den Rahmen dieser Arbeit gesprengt.

In meiner Arbeit möchte ich mich daher mit den Anfängen der medikamentösen Behandlung des heutigen Aufmerksamkeitsdefizit-Syndroms in den Jahren 1937 bis zum Anfang der 1970er Jahre beschäftigen und dabei vor allem die Rolle der Substanz Methylphenidat auf drei Ebenen näher beleuchten.

1. Wissenschaftliche Evidenz: Da es sich bei der Diagnose ADHS um die Medikalisierung gewisser Symptome handelt, möchte ich mich mit der Frage nach der wissenschaftlichen Evidenz für die klinische Wirkung befassen. Welches waren in dem betrachteten Zeitraum die Charakteristika der klinischen Studien, die den Einsatz der Substanz Methylphenidat auf der Basis wissenschaftlich fundierter Prüfung rechtfertigten? Welche Schwierigkeiten stellten sich bei der Ausführung von pharmakologischen Studien bei Kindern?

2. Grundlagen der andauernden Diskussion/ Problematik: Ein weiteres Anliegen der Arbeit ist die Beleuchtung der Problematik, die mit dieser Medikalisierung verbunden ist, und die die Grundlagen für die immer noch andauernde Diskussion um die Ritalin® - Behandlung verhaltensauffälliger Kinder darstellt.

3. Beeinflussung der ADHS-Diagnosen durch die Substanz Methylphenidat: Mit Methylphenidat, beziehungsweise d-Amphetamin gab es erstmals in der Geschichte des heutigen ADHS eine wirksame Substanz, die gewisse Verhaltensstörungen im Kindesalter anscheinend "positiv" beeinflusste.

Es stellt sich daher auch die umgekehrte Frage, inwieweit der Einsatz der Substanz Methylphenidat die Entwicklung, beziehungsweise die Häufigkeit der Diagnose ADHS beeinflusst hat.

1.5. Material und Methoden

Zu Beginn der Quellensuche habe ich mich dem Thema zunächst mit Veröffentlichungen aus den 1990er und Anfang 2000er Jahren aus der medizinischen Fachliteratur und der Laienpresse angenähert. Auffällig wurde dabei, dass darin die Auseinandersetzung mit den Anfängen der Methylphenidatbehandlung bei verhaltensauffälligen Kindern kaum näher untersucht worden war. Um die andauernde Diskussion über die Behandlung von verhaltensauffälligen Kindern mit Methylphenidat zu verstehen, erfolgte nun ein schrittweiser Rückblick ab 1970 durch die Literatur bis zu der Entdeckung der Amphetaminwirkung bei verhaltensauffälligen Kindern durch Bradley im Jahre 1937.²⁶

Zur Beantwortung der oben entwickelten Fragestellungen wurden von mir in einem ersten Schritt die neueren Veröffentlichungen in medizinischen Fachzeitschriften und zu diesem Thema erschienen Bücher auf ihre Literaturnachweise hin überprüft. Ziel der Quellenauswahl war es zunächst, eine möglichst breite Basis von Texten zu

²⁶ Bradley, American Journal of Psychiatry, 1937

identifizieren, die sich mit diesem Thema beschäftigte. An untersuchten Fachzeitschriften sind dabei unter anderem das *American Journal of Psychiatry*, *Pediatrics*, *Journal of Abnormal Child Psychology*, *Science*, *American Journal of Orthopsychiatry*, *Archives of General Psychiatry* zu erwähnen. In einem zweiten Schritt wurden diese eingesehen und inhaltlich auf den Nutzen für diese Arbeit geprüft. Ferner wurden in den Texten angegebene Literaturhinweise überprüft und – wenn möglich- eingesehen. Auf diese Weise konnte ich wohl die meisten Studien, die im Zeitraum zwischen 1937 und 1970 mit der Substanz Methylphenidat bei der Behandlung verhaltensauffälliger Kinder veröffentlicht wurden, auswerten. Nicht in diese Arbeit mit einbezogen wurden Studien, die aufgrund ihres mangelnden Studiendesigns –zum Beispiel Untersuchung von Substanzwirkungen an einer Gruppe von zwei Kindern- nicht aussagekräftig waren.

Durch verschiedene Querverweise in den Literaturangaben der von mir bearbeiteten Texte stieß ich auch auf Zeitschriften, die ich nicht von vornherein in die Auswahl aufgenommen hatte, unter anderem zum Beispiel auf *New York State Journal of Medicine*, *Social Problems*, *Comprehensive Psychiatry*, *Journal of Special Education*.

Ferner wurden von mir Arbeiten zur Entwicklung der Diagnose des heutigen ADHS im Zusammenhang mit der klinischen Erprobung der Substanz Methylphenidat untersucht. Dies diente dazu, einen möglichen Zusammenhang zwischen der Substanz Methylphenidat und der Erkrankung des ADHS aufzuzeigen.

Quellen dieser Arbeit sind Originalarbeiten, Übersichtsartikel und Buchbeiträge/Bücher aus den Jahren 1937 bis 2004.

Da es sich in dem betrachteten Zeitraum fast ausschließlich um Veröffentlichungen in der amerikanischen Fachliteratur handelte, wurden die Zitate im Original wiedergegeben.

2. Ergebnisteil

2.1. Amphetamine

Ende des 19. Jahrhunderts wurde erstmals Ephedrin (N-methyl- β -hydroxy-amphetamin) aus einer Pflanze, *Ephedra vulgaris*, isoliert. Weitere Analoga wie Epinephrin (Adrenalin) folgten in den frühen Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts. Gordon Alles versuchte um 1920 ein synthetisches Substitut für Ephedrin zu synthetisieren und konnte dann Benzedrin (d,1-amphetamin-sulfat) entwickeln, welches zur Inhalationstherapie bei Bronchialasthma angewandt wurde. Baldessarini beschrieb den anfänglichen Einsatz der Amphetamine: „Alles recognized the central nervous system (CNS) stimulating actions of amphetamines and soon after their introduction they were used successfully for the treatment of narcolepsy by Prinzmetal and Bloomberg. The amphetamines were also used as early as the 1930`s by Bradley in the treatment of behavioral disorders in children.”²⁷

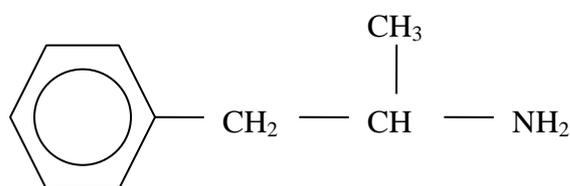
Durch Bradleys Entdeckung zur Wirkung von Benzedrin bei Kindern mit Verhaltensauffälligkeiten wurden die Amphetamine und deren Derivate in die Kinder- und jugendpsychiatrische Behandlung eingeführt. Anders und Ciaranello beschrieben dies in ihrem Aufsatz zum pharmakologischen Management: „ As mentioned earlier, the amphetamines were used in the treatment of hyperkinesis more than thirty years ago, when Bradley discovered their paradoxical calming

²⁷ Baldessarini, Pediatrics, 1972, p.694

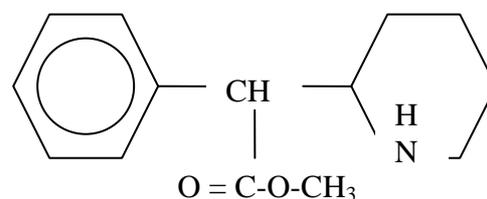
effects in hyperactive patients. [...]. Currently, methylphenidate is considered to be the drug of choice for controlling hyperactive behavior, with dextroamphetamine sulfate being the second most successful drug. Both drugs have similar sites of action and behavioral effects, although methylphenidate has less tendency to produce anorexia.”²⁸

Der schlafreduzierende und euphorisierende Effekt der Amphetamine wurde auch vom Militär während der Weltkriege genutzt. Weiss und Laties ²⁹ haben hierzu 1962 ebenso wie Kosman und Unna ³⁰ 1968 umfassende Übersichtsarbeiten zur Wirkung von Amphetaminen auf menschliches Verhalten erstellt.

In den 60er und 70er Jahren wurden sie auch als Appetitzügler eingesetzt. Ihr medizinischer Einsatz beschränkt sich heute hauptsächlich auf die Narkolepsie und das Aufmerksamkeits-defizit-hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS).



Amphetamin

Methylphenidat (Ritalin[®])

Amphetamin und Methylphenidat gehören zur pharmakologischen Gruppe der indirekten Sympathomimetika. Sie führen an verschiedenen Organen zu ähnlichen Effekten wie die Aktivierung sympathischer Nerven. Im Gegensatz zu direkten Sympathomimetika wirken sie in den adrenergen Nervenendigungen, setzen dort

²⁸ Anders, Ciarinello, Psychopharmacology, 1977, p.431

²⁹ Weiss, Laties, Pharmacological Review, 1962

³⁰ Kosmann, Unna, Clinical Pharmacology and Therapeutics, 1968

den physiologischen Transmitter frei (Dopamin und Noradrenalin), der wiederum die Adrenorezeptoren besetzt. Amphetamin und Methylphenidat sind beide Phenylethylaminderivate. Diese unterscheiden sich von Dopamin durch das Fehlen einer Hydroxy-Gruppe, welches ihnen ermöglicht, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Amphetamin weist eine starke dopaminerge Wirkung auf, Methylphenidat eine mittelstarke. Charakterisiert wird die Wirkung der Substanzen unter anderem durch eine Steigerung der motorischen Aktivität, Appetithemmung, Auslösung von Bewegungsstereotypen und eine Erregung des sympathischen Systems (z.B. Tachykardie, Blutdruckanstieg, feinschlägiger Tremor). Bei oraler Verabreichung werden Amphetamin und Methylphenidat enteral schnell und vollständig resorbiert und renal ausgeschieden. Der maximale Blutspiegel wird nach ca. 1-2 Stunden erreicht, die Plasmahalbwertszeit beträgt 1-3 Stunden.

2.2. Das Emma Pendleton Bradley Hospital

George Lathrop Bradley war der Begründer des Emma Pendleton Bradley Hospitals. Seine einzige Tochter Emma (geb. 1880) erkrankte mit sieben Jahren an einer Encephalitis, die schwere Schäden, darunter Wesenveränderungen, Epilepsie und cerebrale Lähmungen hinterließ. Die Familie Bradley suchte nun für ihre Tochter die beste Behandlung, fand sie aber nicht, da zu dieser Zeit die Neuropsychiatrie kaum

entwickelt war und Behandlungsmöglichkeiten für in dieser Art erkrankter Kinder vollkommen fehlten.

Aus diesem Grunde beschlossen sie, ein kleines Krankenhaus in ihrem Haus mit einem Arzt und mehreren Krankenschwestern zu gründen. 1906 starb George Lathrop Bradley, ein Jahr später seine Tochter, deren Zustand sich seit der damaligen Erkrankung nicht wesentlich verbessert hatte. Aufgrund ihrer Erfahrungen hatten die Bradleys beschlossen, nach ihrem Tod ihr Vermögen für ein Krankenhaus zu verwenden, um dort Kindern mit ähnlichen Erkrankungen wie die ihre Tochter eine medizinische Versorgung und vor allem, um weitere Forschung zu ermöglichen. Nach dem Tod von Frau Bradley 1919 wurde mit der Umsetzung dieses Wunsches begonnen.

1931 wurde das Emma Pendleton Bradley Hospital in Rhode Island, East Providence eröffnet.



Das Emma Pendleton Hospital, mit zusätzlichen Gebäuden, Ende des 20. Jahrhunderts.

2.3. Erster Einsatz von Amphetamin in der Behandlung verhaltensauffälliger Kinder

Das Emma Pendleton Bradley Hospital unterstand seit Mitte der 30er Jahre Charles Bradley, M.D., einem entfernten Cousin von George Lathrop Bradley. Charles Bradley war Kinderarzt, hatte Neurologie in Philadelphia studiert und betrieb sehr interessiert Hirnforschung an dieser Klinik.

Da viele Kinder dieses Krankenhauses unter Schmerzen litten, verabreichte ihnen Bradley Benzedrin, um ihre Stimmung aufzuhellen. Dabei machte er eine überraschende Entdeckung. Benzedrin, ein zentrales Stimulans, das seinen Einsatz bei Erwachsenen fand und dessen stimmungsaufhellende Wirkung bekannt war, erzeugte bei den behandelten Kindern eine Konzentrationssteigerung, und hyperaktive Kinder schienen ruhiger zu werden. Es schien eine paradoxe Wirkung zu sein: Ein antriebssteigerndes Medikament für Erwachsene wirkte bei Kindern beruhigend. Pharmakotherapeutische Erfahrungen bei Kindern gab es zu dieser Zeit kaum, sodass Bradley die Wirkung des Benzendrins daraufhin an 30 verhaltensauffälligen Kindern mit normaler Intelligenz zwischen 5 und 14 Jahren, die stationär im Krankenhaus waren, untersuchte. Die Versuchsdauer betrug eine Woche. Die Dosis von Benzedrin lag zwischen 10 und 20mg. Beurteilt wurde die Wirkung der Substanz auf die Kinder von Ärzten, Krankenschwestern und Lehrern der Kinder. Seine Befunde veröffentlichte er 1937 im angesehenen *American Journal of Psychiatry* unter dem Titel „The Behavior of children receiving Benzedrine“. Für

Bradley die erstaunlichste Veränderung waren die schulischen Leistungen. Die von ihm behandelten Kinder zeigten deutliche Veränderung im Bezug auf ihre Aufmerksamkeit und Konzentration. Er beschrieb seine Entdeckung folgendermaßen: "Possibly the most striking change in behavior during the week of benzedrine therapy occurred in the school activities of many of these patients. Fourteen children responded in a spectacular fashion. [...]. Speed of comprehension and accuracy of performance were increased in most cases. [...]. The improvement was noted in all school subjects. It appeared promptly the first day Benzedrine was given and disappeared on the first day it was discontinued."³¹

Zusammenfassend schloss Bradley aus dieser Studie, dass 50 % der Patienten positiv auf die Substanz reagiert hatten, 47% keine Veränderungen zeigten und nur bei 3% hatte sich unter der Einnahme von Benzedrin die Symptomatik verschlechtert. Aufgrund dieses vielversprechenden Behandlungsversuchs hoffte Bradley auf eine Diskussion in der Fachwelt und weitergehenden Forschungen. Dies drückte er in seiner Arbeit wie folgt aus: "In spite of the attractive results obtained in this small group of patients, and the apparent low toxicity of the drug as evidenced by its prolonged use in the hands of other observers, it seems wise to await more complete knowledge of the action of Benzedrine before recommending its clinical use in the behavior problem children."³² Doch zu dieser Zeit erregte die Studie nicht allzu viel Aufsehen. Es scheint so als hätte lediglich die paradoxe Wirkung des Benzedrins

³¹ Bradley, American Journal of Psychiatry, 1937, p.578

³² *ibid.*, p.583

verwundert, ohne dass die grundlegende Bedeutung von Bradleys Beobachtungen ernsthaft diskutiert worden wäre.

2.4. Weitere Studien in den 30er Jahren

Die Substanz Bazedrin wurde zur selben Zeit auch von M. Molitch und A. Eccles, am New Jersey State Home for Boys and Departement of Neurology der University of Pennsylvania, untersucht. Sie wählten ein Patientengut von 93 delinquenten männlichen Jugendlichen im Alter zwischen 11 und 17 Jahren - die wegen jugendkrimineller Delikte verurteilt waren - aus, um die Wirkung von Bazedrin auf die in Intelligenztest ermittelten Werte zu überprüfen. In dieser Studie wurde die Substanz Bazedrin in unterschiedlicher Dosierung gegen ein Placebo über einen Zeitraum von 40 Tagen getestet. Auch sie kamen zum Ergebnis, dass es unter Bazedrin zu einem signifikanten Anstieg der Leistungen bei verschiedenen Intelligenztests kam. Die nachfolgende Tabelle zeigt die prozentualen Veränderungen durch die Medikation im Bezug auf verschiedenste Tests, die bei den Patienten durchgeführt wurden.

Testergebnisse der Studie von Molitch und Eccles, 1937

Test	Placebo			Benzedrine		
	10 mg	20 mg	30 mg	10 mg	20 mg	30 mg
Strength of grip	0	+ 4	+ 6	+8	+10	+11
Witmer form board best score	+7	+ 11	+ 11	0	+ 9	+ 21
Witmer from broard total score	+ 6	+ 11	+ 12	+ 10	+ 12	+ 18
Kent E.G.Y.	0	0	+ 12	+ 5	+ 3	+11
Morgans intelligence test	+1	+5	...	+ 6	+ 18	...
Kuhlman-Anderson intelligence test	+ 5	+ 9	+ 13	+ 8	+ 12	+ 12
Army designs	0	+ 16	+ 23	+ 10	+ 20	+ 19
Total percentage change	19	56	77	47	84	92
Average percentage change	2,71	8,0	12,83	6,71	12,0	15,33

(Molitch und Eccles, American Journal of Psychiatry, 1937)

K. Cutts und H. Jasper, tätig im Emma Pendleton Hospital, veröffentlichten 1939 ebenfalls eine Studie in der sie einerseits die Wirkung der Substanzen Benzedrin und Phenobarbital bei verhaltensauffälligen Kindern untersuchten, andererseits versuchten einen Zusammenhang zwischen Medikamentengabe und den EEGs der Kinder herzustellen. Untersucht wurden zwölf Kinder im Alter von sieben bis zehn Jahren die wie folgt charakterisiert wurden: „ They were described as hyperactive, impulsive and destructive, with marked variations in personality unrelated to adequate changes in the environment. There were no positive neurologic findings at the time of examination. [...]. All of this group were classified as “epileptoid ”, on the basis of

both the clinical and the electroencephalographic findings...”³³ In der Untersuchung wurden zuerst EEGs ohne Medikation abgeleitet, danach bekamen die Patienten sechs Tage lang Benzedrin in einer Dosierung von 20mg und weitere EEGs wurden abgeleitet. Im dritten Untersuchungsteil wurden den Patienten zusätzlich Phenobarbital 1,5 grains (Gewichteinheit) verabreicht. Cutts und Jaspers konnten in ihrer Studie die Verhaltensveränderungen nach Benzedringabe, die bereits Bradley beobachtet hatte, bestätigen. Sie fanden jedoch keinen Zusammenhang zwischen Medikamentengabe und EEG-Veränderungen. Für die Substanz Phenobarbital fanden sie dagegen eine Kontraindikation bei der Behandlung von verhaltensauffälligen Kindern, da diese in ihrer Untersuchung zu einer Verstärkung der Symptome geführt hatte.

2.5. Die 40er Jahre und der Beginn der 50er Jahre

2.5.1. Studien von Bradley

Auch Charles Bradley forschte nach seiner Entdeckung über die anscheinend paradoxe Wirkung der Substanz Benzedrin weiter. 1940 erschien im *American Journal of Orthopsychiatry* eine Studie, in der Bradley zusammen mit Margret Bowen die Veränderungen der schulischen Leistungen unter Benzedringabe näher untersucht hatte.

³³ Cutts, Jasper, *Archives of Neurology and Psychiatry*, 1939, p.1138

In dieser Arbeit wurden 19 Kinder, 14 Jungen und 5 Mädchen, im Alter von 9 bis 14 Jahren einen Monat mit Benzedrin in einer Dosierung von 20 mg bzw. 30 mg behandelt. In dieser Zeit wurden die schulischen Leistungen und Verhalten mittels schulischer Überwachungsbögen dokumentiert. Die Ergebnisse wurden in drei Kategorien unterteilt:

1. Verhalten in der Schule: Hier fielen unter Medikation wesentliche Verhaltensänderungen auf. Bradley und Bowen beschrieben diese: „ Outstanding changes appeared in the form of increased attention to academic work, stimulation of effort in accomplishment, and withal a greater spontaneous interest in school room tasks. [...]. The conclusions seems justified that amphetamine sulfate favourably affects the behavior and attitude of some problem children in certain schoolroom settings”³⁴

2.+3. Rechnerische und sprachliche Leistungen: Auch in diesen Bereichen wurde eine erhöhte Konzentration und eine bessere Leistung in den jeweiligen Teilbereichen gefunden.

Da es sich aber um relativ geringe Fallzahlen handelte und zudem eine Vergleichsgruppe fehlte, wurden daraus keine allgemeinen Verbindlichkeiten hergestellt. Dennoch wies man auf den möglichen konzentrationssteigernden Effekt hin und versuchte genauer zu untersuchen, wie man sich ihn zu Nutzen machen könnte. Bereits damals wiesen sie darauf hin, dass eine Behandlung mit Amphetaminen nur durch fachkundige Ärzte und nach ausreichender Untersuchung

³⁴ Bradley; Bowen, Journal of Orthopsychiatry, 1940, p.784

des Kindes stattfinden sollte: „ In view of practical importance of satisfactory school progress to all children, the therapeutic possibilities of amphetamine sulfate in this regard become attractive. Such treatment, however, should never be undertaken without first attempting to correct such underlying physical, psychological and pedagogical factors as contribute to a child`s scholastic difficulties.[...]. Its use should therefore always be supervised by a physician experienced in dealing with children`s medical, psychiatric and educational problems”³⁵

1941 erschien eine weitere Studie von Bradley und Bowen. In der Einleitung ist folgendes zu lesen: „ Few reports are available dealing with the effect of this or any drug upon the behavior of children. Amphetamine sulfate has been observed to reduce the hyperactivity of certain behavior problem children, to bring about an improvement in schoolroom adjustment and academic performance in some pupils, and to have a favourable effect upon nocturnal enuresis. Although some observers noted that the drug has stimulated children to increase their psychometric test scores, it apparently does this only in so far as it increases the child`s confidence and energy in attacking his intellectual task.”³⁶

Bei den wenigen vorliegenden Arbeiten die zitiert worden sind, handelt es sich ausschließlich um Veröffentlichungen von Bradley und um die Studien von Molitch und Eccles. Es gab zu Beginn der 40er Jahre keine anderen Forschungsaktivitäten

³⁵ Bradley; Bowen, Journal of Orthopsychiatry, 1940, p.787

³⁶ *ibid.*, p.92

bezüglich der Wirksamkeit der Substanz Bazedrin in der Behandlung verhaltensauffälliger Kinder.

Die 1941 vorgestellte Studie untersuchte diesmal 100 Kinder im Alter von 5 bis 12 Jahren mit verschiedenen Verhaltensauffälligkeiten, so z. B. Postencephalitis-Patienten, schizophrene Erkrankungen und verschiedene andere Verhaltensauffälligkeiten. Die Dosis von Bazedrin betrug zwischen 10mg bis max. 40mg. Der Beobachtungszeitraum lag zwischen ein bis vier Wochen. Beurteiler der Verhaltensveränderungen waren auch diesmal Krankenhausmitarbeiter, Ärzte, Schwestern und Lehrer, die im engen Kontakt mit den Patienten standen. Auch in dieser Studie fand man zahlreiche Veränderung im Verhalten der Kinder. Diese wurden wie folgt aufgeführt: "The drug produced a subdued type of behavior in 54 children, failed to alter the activities of 21, and induced psychomotor stimulation in 19 patients. Six children responded by improved scholastic performance without behavior changes. [...]. Therapeutic effect bore no definite relationship to clinical diagnosis. [...]. The suggestion was made that this drug influences the behavior of children by altering their emotional reaction to irritating situations. Amphetamine sulfate appears to be of definite value in the treatment of some children with psychiatric problems."³⁷

Leider blieb die Aussagekraft dieser Studie begrenzt, da es zur damaligen Zeit wenig oder nur unscharfe Diagnoserichtlinien oder Krankheitseinteilungen gab. Bradley und Bowen fassten dies im folgenden zusammen: "Our study fails to establish any significant relationships between the therapeutic results produced by amphetamine

³⁷ Bradley, Bowen, Journal of Orthopsychiatry, 1941, p.103

sulfate and the clinical diagnosis of the patient. This is due to the fact that most of our categories and diagnoses for problem children are derived from a confusion of etiological factors and symptomatic manifestations. Until order is introduced into this chaos we may expect lack of correlation with data which depend on diagnosis criteria”³⁸

In dieser Studie wird jedoch erstmals eine Auseinandersetzung über die Einbindung dieser Substanz in der Therapie von Kindern und Jugendlichen deutlich: „ The use of pharmacological agents, such as amphetamine sulfate, offers a supplementary and relatively untried approach to the treatment of children’s psychiatric problems. This approach in no sense replaces that of modifying a child’s surroundings and so removing the source of conflict. Neither can it offer the same assurance of mental health as do forms of psychotherapy which enable a child to work out his emotional problems, or which train him to deal with future difficulties. However, distressing surroundings cannot always be altered, and lack of facilities frequently make effective psychotherapy impossible. In such situations the simple administration of a drug that produces an improved social adjustment or accelerated school progress may offer considerable assistance to some children.”³⁹ In dieser Aussage kann man schon einen Ausgangspunkt für die heutige Diskussion – die Frage nach dem Einsatz der Medikation mit und ohne weitergehende Behandlungsansätzen - erkennen.

³⁸ Bradley, Bowen, Journal of Orthopsychiatry, 1941, p.101

³⁹ *ibid.*, p.102

1941 erschien eine weitere Untersuchung von Bradley zusammen mit E. Green im *American Journal of Psychiatry*. Diesmal wollten die Autoren den Einfluss der Amphetaminmedikation auf den Intelligenzquotienten bei verhaltensauffälligen Kindern untersuchen. Hierzu wählten sie 21 Kinder im Alter von neun bis elf Jahren aus, die wegen verschiedener neuro-psychiatrischer Störungen im Emma-Pendleton Hospital behandelt wurden und die über einen durchschnittlichen Intelligenzquotienten (zwischen 90-110) verfügten. Die erwarteten Veränderungen wurden anhand verschiedener psychomotorischer Tests erfasst. Dabei stellten sie fest, dass der Intelligenzquotient durch Amphetaminmedikation nicht beeinflusst werden konnte, jedoch konnten sie trotzdem zeigen, dass es zu einer Verbesserung der Schulleistungen durch den konzentrationssteigenden Effekt kam. Im Ergebnis hielten sie fest: „The conclusion seems justified that whatever school improvement was noted in a number of these same children was apparently not due to any increase in general intelligence per se.“⁴⁰ Auch im Bezug auf die verschiedenen psychomotorischen Test konnten sie keine einheitlichen Veränderungen feststellen: “Amphetamine sulphate in therapeutic doses apparently does not influence the performance of children on the psychomotor tests employed.”⁴¹

⁴⁰ Bradley, Green, *American Journal of Psychiatry*, 1940/41, p.392

⁴¹ *ibid.*, p.392

2.5.2. Weitere Studien in den 40er Jahren

1942 wurden zwei weitere Arbeiten zur Amphetamin Medikation bei Kindern veröffentlicht. Die erste Studie von L. Bender und F. Cottingham, ebenfalls im *American Journal of Psychiatry* veröffentlicht, untersuchte die Wirkung von Amphetaminen bei 40 verhaltensauffälligen Kindern im Alter von fünf bis dreizehn Jahren. Die Substanz Benzedrin wurde zwei Tage in einer Dosierung von 10mg gegeben. Bei gutem Ansprechen auf die Medikation wurde die Dosis auf 20mg erhöht. Bei den kleinen Kindern, fünf- und sechsjährigen, wurde mit einer Dosis von 2,5 bzw. 5mg begonnen. Beurteiler der Veränderung waren auch hier das Krankenhauspersonal. Die Dauer des Beobachtungszeitraumes wurde nicht angegeben. In ihrer Studie versuchten Bender und Cottingham die Wirkung des Benzedrins in Korrelation zur Diagnose zu setzen. Das behandelte Patientengut wurde in verschiedene Diagnosegruppen unterteilt und beurteilt: „ They were classified diagnostically as: Psychoneuroses 14; neurotic behavior disorders 16; psychopathic personality 4; organic brain disease 3 and schizophrenia 3. Observations were made before and during medication on activity, aggression, socialization, mood, dreams and fantasy material expressed verbally or through the medium of art productions.”⁴²

Man stößt allerdings auch hier wieder an die Schwierigkeit der jeweiligen Diagnosebezeichnungen, die zu dieser Zeit alles andere als einheitlich waren. So wurden hier Kinder mit Intelligenzminderungen unter den Namen Organic brain

⁴² Bender, Cottingham, *American Journal of Psychiatry*, 1942, p.116

disease zusammengefasst und die Kinder, die wohl dem heutigen AHDS zuzurechnen wären, waren unter der Diagnose Neurotic behavior disorders zu finden. Zusammenfassend kamen Bender und Cottingham zu dem Schluss, „that Benzedrine is a useful adjunct to treatment of the neurotic child, in that it gives him a feeling of well-being, and temporarily allows him to feel secure and loved. In this frame of mind he can face his difficulties, express his aggressive impulses without overwhelming fear of consequences, and obtain relief from inner tension and anxiety.“⁴³

Weiterhin fanden sie in ihren Untersuchungen heraus, das Benzedrin keine verhaltensverändernde Effekte bei Schizophrenie, developmental brain defects und psychopathischen Persönlichkeiten bewirkte. Auch Bender und Cottingham sahen, ähnlich wie Bradley, in der Amphetaminbehandlung bei einem bestimmten Teil verhaltensauffälliger Kinder eine nützliche Medikation. Selbst im Jahre 1942 wird schon die Einbettung in ein, wie es heute bezeichnet wird, multimodales Behandlungskonzept gefordert. Die Autoren stellten dies so dar: „Benzedrine alone does not lead to any but a temporary solution of the child`s problems, and must always be combined with a personal therapeutic approach.“⁴⁴

Die zweite Arbeit von Henry und Lindsley aus dem Jahre 1942 beschäftigte sich einerseits mit den von Bradley schon dargestellten Verhaltensveränderungen und andererseits mit vermuteten Veränderungen im EEG der verhaltensauffälligen

⁴³ Bender, Cottingham, American Journal of Psychiatry, 1942, p.120

⁴⁴ *ibid.*, p.120

Kindern bei Einnahme verschiedener Medikamente. Den Sinn ihrer Untersuchung stellten sie wie folgt vor: „The present study was undertaken to determine whether certain types of drugs, frequently used in clinical practice to control various types of neurological disorders, will modify the behavior, the electroencephalographic abnormalities, or both, in problem children. The drugs used were benzedrine, phenobarbital and dilantin.”⁴⁵ Diese Studie wurde von Charles Bradley und dem Emma Pendleton Hospital unterstützt. Untersucht wurden 13 Kinder im Alter von acht bis zwölf Jahren mit einem durchschnittlichen Intelligenzquotienten von 101. Der Untersuchungszeitraum betrug sechs Wochen, der wie folgt unterteilt wurde: Eine Kontrollwoche ohne Medikation, eine Woche Behandlung mit 20mg Benzedrin, eine Woche Behandlung mit Phenobarbital 0,5 grains (Gewichtseinheit), eine Woche Behandlung mit Dilantin 1,5 grains, einer medikations- und untersuchungsfreien Woche und einer abschließenden medikamentenfreien Untersuchungswoche. Die Verhaltensveränderungen wurden durch Krankenschwestern, Lehrer und Ärzte beurteilt. Die EEGs wurden unter standardisierten Bedingungen jeweils zwischen dem dritten und siebten Tag einer jeweiligen Behandlungswoche abgeleitet. In dieser Arbeit konnten die von Bradley beobachteten Verhaltensveränderungen bestätigt werden, bei den vermuteten EEG Veränderungen fand man allerdings, wie schon bei Cutts und Jasper 1939, keine signifikanten Veränderungen. Im Ergebnis wurde folgendes festgehalten: „The best test of the supposed relationship would be to so modify the physiological processes of the cortex as to remove the EEG abnormalities

⁴⁵ Lindsley, Henry, Psychosomatics, 1942, p.140.

and note whether there was an associated improvement in behavior. The use of drugs in the present study was directed toward that end, but, as the results show, in no instance were the abnormalities of the EEG completely removed or for that matter greatly reduced. Instead the results show that behavior was substantially improved during Benzedrine medication and to a lesser extent under dilantin without proportionate reductions in the abnormality of the EEG. Likewise slightly improved or slightly worse behavior under phenobarbital medication was not accompanied by appropriate changes in the amount of abnormality in the EEG.”⁴⁶

Doch auch diese Studien stießen auf wenig Resonanz in der Fachwelt. Ob es daran lag, dass man die paradoxe Wirkung nicht wirklich ernst nahm oder ob das Problem mehr in der Schwierigkeit lag, dass es keine einheitlichen Diagnosekriterien für verhaltensauffällige Kinder gab, die verhinderten, einer definitiven Diagnose eine bestimmtes wirksames Behandlungskonzept gegenüber zu stellen, bleibt offen.

2.5.3. Übersichtsartikel

Der zweite Weltkrieg bremste auch in Amerika die weitere Forschung. Erst 1948 erschien im *Journal of Pediatrics* eine Zusammenfassung der bisherigen Ergebnisse über die Forschungsaktivitäten in Bezug auf die Benzedrinbehandlung bei verhaltensauffälligen Kindern von H. Bakwin unter der Rubrik „Psychologische

⁴⁶ Lindsley, Henry, *Psychosomatics*, 1942, p.147

Aspekte der Kinderheilkunde“. In seiner Zusammenfassung bezieht er sich auf die Ergebnisse von Bradley und Bowen und auf die Studie von Bender und Cottingham.

Bakwin schrieb: „In contrast to its stimulating effect in adults, benzedrine in children generally leads to a subdued type of behavior. Children who habitually rush about and shout become quieter, less noisy, and better controlled. They are more alert mentally and more considerate of the feelings and opinions of those around them.“⁴⁷

Auch Bakwin versucht in seinem Text den Stellenwert der Amphetamine in der Behandlung von verhaltensauffälligen Kindern aufzuzeigen. “Benzedrine is a useful aid in the treatment of disturbed children. It gives the neurotic child a feeling of well-being and temporarily allows him to feel secure. While in this frame of mind he can better face this difficulties and thereby obtain relief from inner tension and anxiety. It is important to keep in mind that the drug is no substitute for more intensive therapy. It is useful only as an adjunct to adequate psychotherapy. It is self-evident that the drug does not remove the sources of conflict which led to the difficulty.“⁴⁸

Da jedoch auch weiterhin die Resonanz auf Bradleys Ergebnisse verhalten war, beschloss Bradley eine weitere großangelegte Studie über einen längeren Zeitraum durchzuführen.

⁴⁷ Bakwin, Journal of Pediatrics, 1948, p.215

⁴⁸ *ibid.*, p.216

2.5.4. Bradleys umfassendste Studie zur Amphetaminwirkung

1950 erscheint Bradleys Studie in der Zeitschrift *Pediatrics*. In der Einleitung war folgendes zu lesen. „The present report, based on 12 years clinical experience and involving observations on the behavior of more than 350 individual maladjusted children who were treated with these drugs (Benzedrine/Dexedrine) for various periods while under psychiatric observation, has been prepared with the hope that it may prove a useful source of reference to pediatricans, psychiatrists and others interested in the clinical treatment of childrens behavior disorders.”⁴⁹ Untersucht wurden 275 Kinder im Alter von drei bis zwölf Jahren über einen Zeitraum von mindestens einer Woche bis zu mehreren Monaten. Behandelt wurde mit Benzedrin® und Dexedrin®, einem neueren Amphetaminderivat. Die Dosierung lag für Benzedrin® zwischen 10mg und 40mg, für Dexedrin® bei 5mg bis 30mg. Beurteiler der Verhaltensveränderung waren auch diesmal wieder das Krankenhauspersonal (Ärzte, Krankenschwestern und Lehrer). Das Beispiel eines Patienten möchte ich an dieser Stelle zitieren. „Harold, aged 6,5 yrs., was a seriously maladjusted boy who, both at home and for considerable period of prior observation in the hospital, had been hyperactive, variable, quarrelsome, noisy and compulsive. From his hospital record it was noted that (starting a week previously) the patient has been receiving benzedrine sulfate 20mg daily at 7 a.m.. On the 1st day that he received it he complained of being sick to the stomach, lay down during the morning and was quiet and subdued. He slept for about half an hour late in the afternoon of the day. Since

⁴⁹ Bradley, *Pediatrics*, 1950, p.24

that time he has had no complaints. The medication brought about a dramatic change in behavior. Harold now goes about a subdued fashion, is much more quiet than previously and is definitely less irritable. He looks serious, his attention span has greatly increase and he gets into much less difficulty with others in the group. Although he has spent but 1 day in school since receiving the medication it was noticeable that he was far less negativistic than previously and his attention span was longer and his interest better.”⁵⁰

Bradley bemängelt in dieser Studie wieder, dass es keine einheitlichen Klassifikationen für die verschiedenen kinderpsychiatrischen Krankheitsbilder gibt. So sei es auch weiterhin sehr schwierig die Wirkung eines Medikaments einer bestimmten Krankheitsgruppe zuzuordnen. Bradley versucht sein untersuchtes Patientengut in vier verschiedene Krankheitsgruppen einzuteilen:

1. "Behavior disorders of psychogenic origin: This category was employed to include all children for whose problems the major etiologic factors appeared to involve emotional conflict."⁵¹ Bei der Behandlung mit Benzedrin® zeigten in dieser Gruppe 70,3% eine Verbesserung der Symptomatik, 29,7% blieben unverändert oder verschlechterten sich. Bei der Behandlung mit Dexedrin® zeigten in dieser Gruppe 57,8% eine Verbesserung der Symptomatik, 42,2% blieben unverändert oder verschlechterten sich.

2. "Behavior problems associated with convulsive disorders: Behavior problems occurring in children who are having, or have had, repeated convulsions, or whose

⁵⁰ Bradley, Pediatrics, 1950, p.28

⁵¹ ibid., p.30

electroencephalographic patterns are definitely of one of the “ epileptic” types make up the next largest group of children involved in this study.”⁵² Bei der Behandlung mit Benzedrin® zeigten 76,9% eine Verbesserung ihrer Symptomatik, 23,1% blieben unverändert oder verschlechterten sich. Bei Behandlung mit Dexedrin® zeigten nur 45,4% eine Verbesserung, 45,4% blieben unverändert in ihrer Symptomatik.

3. „Psychopathic personality: This diagnosis is employed here to designate children whose problems appeared to arise from shallow and inconsistent emotional capacities resulting in repeated errors in judgement, failure to profit from experience, with both characterized by absence of evidences of serious or persistent inner emotional conflict.”⁵³ In dieser Gruppe zeigten bei Behandlung mit Benzedrin® 84,0% eine Verbesserung ihrer Symptomatik, 16% blieben unverändert oder verschlechterten ihre Symptomatik. Bei Behandlung mit Dexedrin® zeigten 78,6% eine Verbesserung ihrer Symptomatik, 21,4 blieben unverändert oder verschlechterten sich.

4. “Children with schizoid personality. Although schizophrenia is being diagnosed with increasing frequency by those who work with severely maladjusted children experience indicates that conservatism rather than enthusiasm should be the diagnostic keynote in this area. For purposes of the present study it has seemed good judgement to classify children possibly falling into this group as characterized by schizoid personality, whether or not they were actually psychotic at the time.”⁵⁴ In dieser Gruppe zeigten bei Benzedrin® Therapie 63,6% eine Verbesserung, 36,4%

⁵² Bradley, Pediatrics, 1950, p.30

⁵³ ibid., p.30

⁵⁴ ibid., p.30

blieben unverändert oder verschlechterten sich. Bei der Behandlung mit Dexedrin® zeigten 50% eine Verbesserung ihrer Symptomatik.

Bei langfristiger Anwendung fand Bradley keine Toleranzentwicklung oder Gewöhnung an die Amphetamine. Hierzu schrieb er: „ Although habituation to benzedrine® has been reported to occur in certain adult patients no such reactions were noted in any of the children observed in the controlled situation of the hospital during the entire 12 yr. period covered by this study.”⁵⁵

Die nachfolgenden Tabellen fassen Bradley´s Ergebnisse im Bezug auf Benzedrin®- und Dexedrin® medikation nochmals deutlicher zusammen.

Zusammenfassung der Ergebnisse von Bradley

Behavior responses and therapeutic results in 275 children receiving Benzedrine sulfate

	Improved	Unaffected	Worse	Totals
Subdued	58,9%	0	1,5%	60,4%
Stimulated	9,8%	0	9,8%	19,6%
Improved school performance alone	4,4%	0	0	4,4%
Unaffected	0	15,6%	0	15,6%
Totals	73,1%	15,6%	11,3%	100,0%

Vgl. Bradley 1950

⁵⁵ Bradley, Pediatrics, 1950, p.31

Behavior responses and therapeutic results in 113 children receiving Dexedrine sulfate

	Improved	Unaffected	Worse	Totals
Subdued	52,2%	0	1,8%	54,0%
Stimulated	5,4%	0	14,1%	19,5%
Improved school performance alone	3,5%	0	0	3,5%
Unaffected	0	23,0%	0	23,0%
Totals	61,1%	23,0%	15,9%	100,0%

Vgl. Bradley 1950

Bradley schlüsselte in dieser Untersuchung auch die durch Gabe der beiden Medikamente Benzedrin® und Dexedrin® verursachten Verhaltensveränderungen der Kinder näher auf. Eine Zusammenstellung zeigt die nachfolgende Tabelle.

Verhaltensveränderungen durch die verabreichte Medikation

Type of responses	Benzedrine®	Dexedrine®
Quieter	33	27
Increased attention span	26	18
More cooperative	23	18
Kept busier	19	12
More ambitious	15	13
Neater care of belongings	13	9
More prompt	10	8
Improved personal appearance	6	5
Appeared happier	6	8

Vgl. Bradley 1950

Auftretende Nebenwirkungen durch die Medikation stellte Bradley meist nur während der ersten Behandlungstage fest.

Insgesamt zeigte sich bei der Behandlung mit Benzedrin® eine dramatischere Verhaltensveränderungen als bei Behandlung mit Dexedrin®. Bei Kindern, die bei der Behandlung mit Benzedrin® stärkere Nebenwirkungen zeigten, war Dexedrin® das Mittel der Wahl.

Als Zusammenfassung seiner Erkenntnisse hielt er fest: „ The conclusion is drawn that these drugs influence childrens behavior by altering their emotional reactions to distressing situations. Both offer the practioner readily available and easily controlled pharmacologic approaches to the symptomatic treatment of childrens behaviour disorders.”⁵⁶

⁵⁶ Bradley, Pediatrics, 1950, p.36

2.5.5. Tabellarische Zusammenfassung der untersuchten Studien von 1937-1950

Autor	Jahr	Substanz	Placebo	Vergleichs- gruppe	Doppelblind	Einfachblind	Crossover	Anzahl Kinder (n)	Dauer	Dosis
Bradley	1937	Amphetamin	nein	nein	nein	k.A.	nein	30	1 Woche	10-30 mg
Molitch und Eccles	1937	Amphetamin	ja	k.A.	nein	ja	nein	93	40 Tage	10-30 mg
Cutts und Jasper	1939	Amphetamin	nein	nein	nein	k.A.	nein	12	6 Tage	20 mg
Bradley und Bowen	1940	Amphetamin	nein	nein	nein	k.A.	nein	19	min. 1 Monat	20-30 mg
Bradley und Bowen	1941	Amphetamin	nein	nein	nein	k.A.	nein	100	1-4 Wochen	10-40 mg
Bradley und Green	1941	Amphetamin	nein	nein	nein	k.A.	nein	21	k.A.	10-20 mg
Bender und Cottingham	1942	Amphetamin	nein	nein	nein	k.A.	nein	40	k.A.	5-20 mg
Lindsley und Henry	1942	Amphetamin, Phenobarbital Dilantin	nein	ja	nein	k.A.	nein	13	6 Wochen	20 mg
Bradley	1950	Amphetamin	nein	ja	nein	k.A.	nein	275	mehrere Monate	10-40 mg

k.A.: keine Angaben

2.6. Die Entdeckung des Methylphenidats

Im Jahre 1944 wurde die Substanz Methylphenidat durch den Chemiker Leandro Panizzon in den Laboratorien der Firma Ciba in Basel synthetisiert. 1954 wurde es unter dem Handelsnamen Ritalin® in Deutschland rezeptfrei und in der Schweiz schon damals rezeptpflichtig auf den Markt gebracht. In der Ärztezeitung *Klinische Wochenschrift* wurde es im Mai 1954 erstmals als neuartige Substanz vorgestellt.

„ 1. Ritalin, der Phenyl-piperidyl-(2)-essigsäuremethylester ist eine neuartige synthetische Verbindung mit ausgesprochen psychomotorisch erregender Wirkung. Das Präparat führt an verschiedenen Versuchstieren zu psychischer Stimulation und koordinierter Motilitätssteigerung.“⁵⁷

Im Juli 1954 wurde in der gleichen Zeitschrift unter der Rubrik „Neue Spezialitäten „ Ritalin® als neues Handelspräparat vorgestellt. „ Ritalin: Tabletten zu 10mg α -Phenyl- α -piperidyl-(2)-essigsäuremethylesterhydrochlorid (Zentrales Stimulans). Hersteller: Ciba AG., Wehr i. Baden.“⁵⁸

Seinen Namen verdankt das Medikament der Frau von Leandro Panizzon, Marguerite. Da zu dieser Zeit Eigenversuchen von neu entwickelten Substanzen von Arzneimittelchemikern Ehrensache waren, wurde Methylphenidat auch von Panizzon und seiner Frau eingenommen. Marguerite Panizzon war beeindruckt von dem Effekt des Medikaments, das sie gelegentlich vor dem Tennis spielen einnahm. So wurde aus Marguerite der Name Rita und daraus Ritalin.

⁵⁷ Meier, Gross, *Klinische Wochenschrift*, 1954, S.449

⁵⁸ Heubner, Otto, *Klinische Wochenschrift* 1954, S.663

Auch an Ärzte wurden zur Markteinführung des Medikaments zusammen mit der Produktinformation Gutscheine verschickt, damit diese das Ritalin im Selbstversuch ausprobieren könnten.

Nach damaliger Auffassung teilte man das Methylphenidat aufgrund seiner Struktur und seiner Wirkweise zwischen den Weckaminen und dem Coffein ein, so auch Meier und Gross: „ In bezug auf seinen Wirkungscharakter weist Ritalin Unterschiede gegenüber Amphetamin auf und dürfte zwischen diesem und Coffein einzuordnen sein.“⁵⁹

Entwickelt wurde es als mildes Psychotonikum für Erwachsene. Als Indikationsgebiete wurden beispielsweise gesteigerte Ermüdbarkeit und depressive Verstimmungen genannt. Weber beschrieb diese Wirkung: „ Als mildes zentralanregendes Mittel hebt Ritalin die seelische Stimmung und steigert die Leistungsbereitschaft ohne Euphorisierung und bei ausgezeichneter Verträglichkeit.“⁶⁰

Anfang der 60er wurde es in Deutschland und der Schweiz auch unter dem Namen Ritonic® als Mischung von Methylphenidat mit Hormonen und Vitaminen angeboten, zur Stimmungsaufhellung und zur Stärkung der Vitalität. Auch hier stand der Erwachsene Patient als Medikamentennutzer im Vordergrund. Eine Indikation für Kinder wurde nicht genannt.

⁵⁹ Klinische Wochenschrift, Meier, Gross, 1954, S.450

⁶⁰ Weber, Deutsche Apotheker Zeitschrift, 2001, S.109

1955 wird die Substanz Methylphenidat in den USA auf den Markt gebracht. Auch hier wird es hauptsächlich als Medikament für Erwachsene bei milden Depressionen angeboten. Hier einen Auszug aus der Werbung für diese Substanz: „ It may be just a mild depression. But she needs help... and needs it right now. Counsel and reassurance may suffice. But if you decide supportive medication is indicated, Ritalin can offer prompt benefit. No need to wait days or weeks to begin feeling better. Ritalin improves mood and outlook, helps the patient get moving again. Ritalin is generally well tolerated, even by older or convalescent patients.“⁶¹

Auch bei der Darstellung für neue Substanzen in der Zeitschrift *Journal of American Medical Association* wird Methylphenidat als neues Medikament für Depression vorgestellt: „ Methylphenidate hydrochloride is useful as a cortical stimulant in the treatment of various types of depression. [...]The drug, [...], is likewise helpful in improving mood and behaviour and increasing motor and mental activity in patients with certain neuroses and psychoses characterized by depression.“⁶² In der amerikanischen Roten Liste für Medikamente war folgendes als Indikationsgebiet zu lesen: „ indicated in chronic fatigue and lethargic and depressed states, including those associated with tranquilizing agents and other drugs; disturbed senile behavior; psychoneuroses and psychoses associated with depression; and in narcolepsy.“⁶³

⁶¹ Auszug aus der Werbung für Ritalin in medizinischen Fachzeitschriften in USA, siehe Anhang

⁶² Council on Drugs, *Journal of American Medical Association*, 1957, p.1479

⁶³ *Physicians Desk Reference*, 1957, p.441

Auch auf anderen Gebieten kam die Substanz Methylphenidat zum Einsatz, so beispielsweise bei Enuresis, bei Barbituratintoxikation, bei drogeninduziertem Koma (wegen seiner atemstimulierenden Wirkung), in der Anästhesie bei Schluckauf während der Narkose und bei der Narkolepsie, bei der es heute noch eingesetzt wird. 1958 wird Methylphenidat erstmals in einer amerikanischen Studie zur Wirksamkeit bei der Behandlung von verhaltensauffälligen Kindern getestet.

2.7. Klinische Studien in den 50er Jahren

In den 50er Jahren begann in Amerika, bedingt durch die Vermarktung neuer pharmakologischer Substanzen eine wahre Studienflut. Vor allem im psychiatrischen Bereich gab es viele Neuentwicklungen, z.B. Chlorpromazin, Reserpin und Methylphenidat, die die Hoffnung erweckten, psychiatrische Erkrankungen besser behandeln zu können. Freedman et al. beschrieben diese Zeit sehr anschaulich: „ In the last half century and particularly in the last two decades advances in pharmacological therapy in medicine have been noteworthy and, in certain instances, spectacular. Antibiotics, sulfonamides, liver extract, hydantoin compounds, to mention only a few, have wrought impressive changes in clinical practise. Knowledge in basic chemistry and pharmacology has also increased markedly. Yet, the application of this new information has had, until very recently, very little utilization in

the field of psychiatry. During the past year, with introduction of chlorpromazine and reserpine, there has been a renaissance in drug therapy for the mental disorders.”⁶⁴

Nun war es an der Zeit, diese neuen Substanzen auf ihre Wirksamkeit hinsichtlich verschiedener Erkrankungen zu testen, so auch bei Kindern mit verschiedenen Verhaltensauffälligkeiten. Eingehender beschäftigen möchte ich mich hier jedoch nur mit den Studien zum Methylphenidat.

2.7.1. Studien zu Methylphenidat in den 50er Jahren

1958 und 1959 erschienen zwei Studien zur Wirksamkeit der neu entwickelten Substanz Methylphenidat. In der ersten, von Zimmermann und Burgemeister, wurden 108 verhaltensauffällige, teilweise retardierte Kinder einer ambulanten Privatpraxis über einen Zeitraum von sechs Monaten untersucht. Der Altersdurchschnitt lag zwischen 14 und 15 Jahren. Die eine Hälfte der Kinder wurde mit Methylphenidat behandelt, die andere Hälfte erhielt Reserpin, ein ebenfalls neu entwickeltes Antisymphotonikum. Verhaltensveränderungen wurden durch den behandelnden Neuropsychiater mit einer Reihe von psychologischen Test überprüft. Es handelt sich hierbei um die erste Studie mit der Substanz Methylphenidat. Das bislang für diese Indikation verwendete Bensedrin zeigt oft erhebliche Nebenwirkungen und man war auf der Suche nach einer nebenwirkungsärmeren Substanz. Die Autoren drückten

⁶⁴ Freedman, Efron, Bender, Journal of Nervous and Mental Diseases, 1955, p.479

ihre Hoffnung in der Einleitung aus: „ The rather excessive and well-known side reactions of Benzedrine, such as tachycardia, „jitteryness“ and anxiety, appeared, however, in such a high percentage of cases that it was necessary to search for a drug with the approximate physiologic effectiveness of Benzedrine without the distressing side effects. It could therefore be postulated that a drug on a physiological scale halfway between caffeine at the lower end and Benzedrine at the upper end, would be a good drug. Methyl-phenidylacetate hydrochloride (Ritalin) appears to be that drug.”⁶⁵

Zimmermann und Burgemeister kamen zu dem Ergebnis, dass 65% der Kinder sich unter Methylphenidat-Medikation verbessert hatten. 35% reagierten nicht auf die Substanz oder verschlechterten sich sogar. Insgesamt kamen sie zu dem Schluss, dass Methylphenidat eine geeignete Substanz zur Behandlung verhaltensauffälliger Kinder darstellte und im Vergleich zu Reserpin eine deutlich effektivere Wirkung zeigte. Doch auch in dieser Studie werden wieder die Schwierigkeiten, die schon Bradley hatte deutlich und eindeutig mehr Forschung auf diesem Gebiet benötigt wird. So forderten die Autoren: „ Results here indicate that in many individual cases treatment is prescribed by the trial- and- error method and that much more research needs to be done.“⁶⁶

Die zweite Studie, die sich mit der Wirksamkeit der Substanz Methylphenidat beschäftigte wurde 1959 von Lytton und Knobel veröffentlicht. In ihrer Einleitung

⁶⁵ Zimmermann und Burgemeister, American Journal of Psychiatry, 1958, p.323

⁶⁶ *ibid.*, p.327

bemerkten die Autoren: "It is believed that a syndromic approach in child psychiatry would be helpful in clarifying diagnostic procedures, clinical judgements, therapeutic approaches, and especially a theoretical framework."⁶⁷

Lytton und Knobel untersuchten in ihrer Studie 20 Kinder einer kinderpsychiatrischen Abteilung mit verschiedenen Verhaltensauffälligkeiten über einen Zeitraum von 8 – 20 Wochen unter Methylphenidatmedikation. Verhaltensveränderungen wurden in dieser Studie nicht nur von den behandelten Ärzten, sondern auch von Eltern und Lehrern anhand von Fragebögen dokumentiert. Folgende Verhaltensveränderungen wurde beschrieben: „ The children we have seen in this study have impressed us as being cortically immature in the sense that they could not pursue a logical course of goal-directed activity, could not accustom themselves to orderly precise habits, could not tolerate frustrations, and could not function efficiently in the pursuit of their daily duties. The administration of methylphenidate to these children resulted in a decrease in the absolute amount of motoric activity but in an increase in the amount of motoric activity devoted to goal-directed behaviour. Attention span was increased, and the child could keep his attention focused on the task at hand. At the same time their general situation was bettered because they were not indulging in antisocial activity, and they were better accepted by their peer groups, their teachers, and their parents. [...]. This drug seems to be efficacious in the treatment of behaviour disorders in children."⁶⁸

⁶⁷ Lytton, Knobel, *Diseases of the Nervous System*, 1959, p.334

⁶⁸ *ibid.*, p.338

2.7.2. Studie zu Amphetaminen in den 50er Jahren

Levy, 1959, nannte die Erkrankung „Post-encephalitic Behavior Disorder“ und er ging davon aus, dass es hierbei um eine eindeutig organische Erkrankung handelte, die man fälschlicherweise als emotionale Erkrankung klassifiziert hätte. Hierzu untersuchte er 100 Kinder mit der Diagnose „Post-encephalitic behavior disorder“ im Alter von 4 bis 21 Jahren. Die Diagnosestellung beschrieb er wie folgt: „Diagnosis can be made very easily if there is an awareness of this condition. The history has been the most valuable item in making the diagnosis. First, by looking for possible etiologic items such as high forceps delivery, severe infectious disease in early infancy (pertussis, measles, etc.) or frequent attacks of hyperthermia without apparent cause. The other important aspect of the history has been the parents description of the characteristic behavior of the child which even in the absence of the classical etiological factors is so definite that the diagnosis can easily be made. The parents without exception describe these children as hyperactive, restless with short attention and concentration spans, unpredictable acting before thinking, destructive, and usually not showing any remorse and not learning by experience.“⁶⁹ Er behandelte die so diagnostizierten Kinder mit Benzedrin in einer Dosierung von 10 – 40 mg pro Tag. Im Ergebnis hielt er fest, dass Benzedrin außerordentlich wirksam sein. Lediglich zwei Kinder musste die Medikation abbrechen aufgrund zu starker Nebenwirkungen, ansonsten hätten alle Kinder durch die Behandlung profitiert. „The children, prior to administration of the drug showed outwardly antisocial, asocial,

⁶⁹ Levy, American Journal of Psychiatry, 1959, p.1063

psychopathic and other types of behavior problems which were all found to be symptomatic of the underlying post-encephalitic behavior disorder. [...]. Post-encephalitic behaviour disorder, therefore, is definitely an organic condition and if recognized as such can be treated very successfully with the use of high doses of amphetamine.”⁷⁰

⁷⁰ Levy, American Journal of Psychiatry, 1959, p.1065

2.7.3. Tabellarische Zusammenfassung der untersuchten Studien in den 50er Jahren

Autoren	Jahr	Substanz	Placebo	Vergleichs- gruppe	Doppelblind	Einfachblind	Crossover	Anzahl Kinder (n)	Dauer	Dosis
Zimmermann und Burgemeister	1958	Methylphenidat, Reserpin	nein	ja	nein	ja*	nein	108	6 Monate	20-40 mg
Lytton und Knobel	1958/59	Methylphenidat	nein	nein	nein	nein	nein	20	8-20 Wochen	15-200 mg
Levy	1959	Amphetamin	nein	nein	nein	nein	nein	100	k.A.	10-40 mg

*Der betreuende Psychologe, der die Patienten beurteilte, wusste nicht, mit welcher Substanz die Patienten behandelt wurden.

k.A.: keine Angaben

2.8. Klinische Studien in den 60er Jahren

2.8.1. Studien zur Amphetaminwirkung

1960 veröffentlichte Barbara Fish eine Beobachtungsstudie, die sie über einen Zeitraum von sieben Jahren in ihrer Privatpraxis durchgeführt hatte. Sie untersuchte dabei 85 Kinder im Alter zwischen 1-12 Jahren mit den Diagnosen Schizophrenie (28), hirnorganischen Störungen (6), Verhaltensauffälligkeiten (51) auf ihre jeweilige Reaktion auf unterschiedliche Medikation, darunter Amphetamine. Als Schwierigkeit dieser Art von Untersuchungen führte sie an: „ The difficulties of evaluating the effectiveness of drugs in children are similar to the problems encountered with adult patients. Counting the number of “ improved ” patients in any one diagnostic category group together patients with very different initial behaviour and different responses to the same drug.”⁷¹ Sie versuchte daher, die Kinder im Bezug auf ihre klinischen Auffälligkeiten in ähnliche Gruppen zusammenzufassen. Aus ihrem Ergebnisse schloß sie „ The analysis of the data presented here indicates that children´s responses to drugs are more closely related to the degree and type of developmental disturbance than to diagnosis alone, or to isolated symptoms (e.g., hyperactivity without any reference to the severity of the underlying disturbance).”⁷²

Trotzdem kam sie zu dem Schluss, dass Amphetamine nur bei Verhaltensauffälligkeiten einen merkbaren Effekt aufwiesen. Bei an Schizophrenie

⁷¹ Fish, Comprehensive Psychiatry, 1960, p.212

⁷² *ibid.*, p.224

erkrankten Kindern zeigten sie im Gegensatz dazu keinen Effekt. Eine eindeutige, dramatische Verbesserung konnte die Autorin bei Schulphobien nachweisen.

Mc Conell et al. untersuchten in ihrer 1964 veröffentlichten Studie 57 retardierte Kinder im Alter von sechs bis fünfzehn Jahren über einen Zeitraum von sechs Tagen. Das Ziel ihrer Studie beschrieben die Autoren so: „ The purpose of this study was to determine the effects of dexedrine on the activity level of retarded children using a controlled, tripple-blind procedure with appropriate statistical techniques.“⁷³ Jedoch konnten sie in ihrer Untersuchung im Gegensatz zu vorhergehenden Untersuchungen keine signifikanten Veränderungen zwischen Placebomedikation und Dexedrinemedikation feststellen. Als Ursache für diese unterschiedlichen Ergebnisse nahmen sie folgendes an: „ It seems likely that most of the prior studies have been influenced by uncontrolled variables, or that response to the drug is much less general than has been supposed.“⁷⁴

1964 untersuchte Burks, Los Angeles, 43 Kinder im Alter von sechs bis fünfzehn Jahren mit „ So-called hyperkinetic syndrome of behavior„.⁷⁵ Er unterteilte dabei die Gruppe der Kinder in eine Gruppe von Kindern mit unspezifischen EEG-Veränderungen und eine andere Gruppe mit normalem EEG. Beurteilt wurde der Effekt der Medikation von Amphetamin anhand von Lehrerbefragungen. Als Ergebnis hielt er fest: „ While both groups improved in a statistically significant manner, the

⁷³ Mc Conell et al., American Journal of Mental Deficit, 1964, p.647

⁷⁴ ibid., p.651

⁷⁵ vgl. Burks, Archives of General Psychiatry, 1964

normal EEG group was considered by teachers to have improved in a much more dramatic way. ⁷⁶

Conners untersuchte 1966 die Wirkweise des Dextroamphetamins. Dabei versuchte er die Wirkungsweise der Substanz näher zu beleuchten. Er schrieb: „The fact that gross body movements is apparently unaffected by the drug, but that Porteus Maze performance and paired-associate learning are affected, suggest that the drug may be operating more upon the way behavior is perceived and organized relative to environmental demands than merely in a sedating or calming manner.”⁷⁷ Hierzu untersuchte er 31 ambulant behandelte Kinder im Alter von sieben bis vierzehn Jahren über einen Zeitraum von acht Wochen. Als Resultat seiner Studie hielt er fest: „ In this study the hyperkinetic children give evidence of a significant increase in errors in the visual discrimination test with added time pressure, but motor control is not affected. The effect of dextroamphetamine on stress-discrimination is such that the greatest degree of benefit occurs under maximal stress.”⁷⁸ Er schließt aus seinen Ergebnissen, dass die Kinder durch die Amphetaminbehandlung nicht ruhiger werden, jedoch durch die Medikation eine erhöhte Konzentration erzielen und so besser auf die gestellten Aufgaben reagieren können.

Conners et al. beurteilten in ihrer Studie von 1967 den Effekt von Dextroamphetamin bei 52 verhaltensauffälligen Kindern mit Lernschwierigkeiten und einem

⁷⁶ Burks, Archives of General Psychiatry, 1964, p.607

⁷⁷ Conners, Journal of Nervous and Mental Diseases, 1966, p.429

⁷⁸ *ibid.*, p.431

Durchschnittsalter von elf Jahren über einen Zeitraum von zwei Monaten. Die untersuchten Kinder waren Grundschüler aus Baltimore, die anhand von Lehrerbefragung und Schulleistung als Kinder mit Lernschwierigkeiten beurteilt wurden. Die untersuchten Kinder waren Schwarze aus einem sozial schwachen Milieu. Ziel dieser Untersuchung war herauszufinden, welche Verhaltensauffälligkeiten von Dextroamphetamin hauptsächlich beeinflusst wurden. Beurteilt wurden die Verhaltensveränderungen anhand von Lehrerfragebögen und objektiven psychologischen Tests. Als Ergebnis konnten sie Verbesserungen in drei Hauptbereichen feststellen. Dazu zählten das Verhalten in der Klasse, die Teilnahme am Gruppengeschehen und die Haltung gegenüber Autoritäten. In all diesen Bereichen wurden positive Verhaltensveränderungen festgestellt, die letztlich zu einem besseren Schulleistungsergebnis führten, so wie Bradley es schon 1937 festgestellt hatte. So hielten sie fest: "The results confirmed earlier studies by Bradley, which interpreted beneficial effects of the stimulant as being due to motivational changes in the children."⁷⁹

Conrad und Insel, New York, untersuchten 1967 die Patientenakten von 31 Kinder aus einem städtischen Krankenhaus, die mit Amphetaminen behandelt wurden in. Ziel ihrer retrospektiven Arbeit war herauszufinden, ob es einen Unterschied bei der Behandlung von organisch bedingter gegenüber emotional bedingter Erkrankung gab. Ihrer Hypothese nach war die Amphetaminbehandlung bei organisch bedingter Hyperaktivität die wirksame Behandlung. Als Ergebnis hielten sie fest: „ It appears

⁷⁹ Connors et al., Archives of General Psychiatry, 1967, p.485

that there are two kinds of significant variables pertinent to a positive response to amphetamine: (1) organic factors, which appear primarily, and (2) emotional factors, which, if present, counteract or interfere with drug action. In general, those children responded positively to the drug who showed an organic background.”⁸⁰

Conners et al. untersuchten 1969 erneut die Substanz Dextroamphetamin in einer doppelblinden und placebo-kontrollierten Studie unter der Fragestellung, welche Veränderungen sich bei Kindern mit Lernschwierigkeiten in Bezug auf objektive Tests zeigten und wie die Verhaltensveränderungen von Eltern und Lehrern beurteilt wurden. Hierzu wählten sie erstmals Kinder mit einem Durchschnittsalter von zehn Jahren aus, die unter bisherigen Maßstäben keine Medikation erhalten hätten. Zwar waren diese 45 Kinder Patienten einer kinderpsychiatrischen Ambulanz, hatten jedoch zum größten Teil nur Lernschwierigkeiten mit zum Teil leichten Verhaltensproblemen. Die Dauer der Versuchsreihe betrug vier Wochen. Die Dosis von Dextroamphetamin lag zwischen 5-25 mg. Als Ergebnis hielten sie fest: „The results of this study show significant benefit of dextroamphetamine sulfate when compared to placebo on achievement tests, the Porteus Mazes, some visual perception tests, auditory synthesis, rote learning, symptomatology, and activity level rated by parents.“⁸¹ Mathematische Fähigkeiten wurden am deutlichsten positiv beeinflusst, wobei sie annahmen, dass dies auf eine deutlich bessere Konzentration zurückging. Die Verbesserung der Konzentrationsfähigkeit sei jedoch um einiges

⁸⁰ Conrad, Insel, Pediatrics, 1967, p.98

⁸¹ Conners et al., Archives of General Psychiatry, 1969, p.188

gravierender im Vergleich zu Verbesserungen der Aufmerksamkeit, die durch speziellen Unterricht für Kinder zu erreichen seien. So schrieben die Autoren: „ Our findings would suggest that many of the poor learners in our sample have shown improvements which can be accounted by increased capacity for reflective, inhibited performance. Hypermotility is one form of impulsive expression, but “cognitive hypermotility”, distractability and poor attention are also under control of inhibitory mechanisms. Pharmacologic control over inhibitory processes may provide a significant avenue for the enhancement of learning process in children, who, for various reasons, fail to develop the appropriate degree of inhibitory capacity.”⁸²

Eine weitere Arbeit wurde 1969 von Connors veröffentlicht, in der er eine Studie zur Wirksamkeit von Dextroamphetamin im Vergleich zu Placebo anführt und einen von ihm zusammengestellten Lehrerfragebogen vorstellt. Connors maß der Beurteilung der Pharmakodynamik durch Lehrer einen hohen Wert bei: „The teacher has a long period to observe the child in a variety of situations and can compare him with a standard established from numerous observations of normal children. The child is confronted with daily tasks appropriate for his age and previous experience and must function in a complex social system posing many problems of adaptation that teachers become accustomed to observing. Despite limitations, teachers are frequently capable of making astute observations about the child’s ability to cope with his peers and with the demands of the curriculum.”⁸³ Er untersuchte 97 ambulant

⁸² Connors et al., Archives of General Psychiatry, 1969, p.189

⁸³ Connors, American Journal of Psychiatry, 1969, p.884

behandelte Kinder im Durchschnittsalter von neun Jahren. Die Kinder wurden wegen Lernschwierigkeiten in Kombination mit Hyperaktivität, Verhaltensauffälligkeiten oder Aufmerksamkeitsstörungen behandelt.

Im Ergebnis konnte er aufzeigen, das Dextroamphetamin der Placebobehandlung deutlich überlegen war. Andererseits verwies er auf die Wichtigkeit der Beurteilung durch Lehrer anhand seiner entwickelten „Teachers Rating Scale“.⁸⁴

2.8.2. Vergleichsstudien

1963 legte Zrull, University of Michigan, eine doppelblinde, placebokontrollierte Cross-over Wirksamkeitsstudie zu D-amphetamin, Chlorpromazin und Placebo vor. Er untersuchte 16 Kinder im Alter von 7 bis 14 Jahren mit Verhaltensauffälligkeiten wie Hyperaktivität, Impulsivität und emotionale Instabilität über einen Zeitraum von zwei Wochen. Die Kinder wurden von einer Warteliste für eine Behandlung in der kinderpsychiatrischen Abteilung rekrutiert. Interessant an dieser Studie ist, das Zrull großen Wert auf eine Beurteilung außerhalb des klinischen Rahmen legt: „ ... direct observation of the child in a clinic may not be conclusive. A more accurate appraisal requires information about the 3 major areas of the child's life: home, school and community. An attempt to do this was made by coordinating the disciplines of psychiatry, social work, psychology, education and nursing to evaluate the impact on

⁸⁴ siehe Anhang

the child and the family of the child receiving the medications.”⁸⁵ Im Ergebnis verbesserte D-Amphetamin die Symptome der untersuchten Kinder am besten, gefolgt von Chlorpromazin. Diese beiden Substanzen zeigten eine deutlich bessere Effektivität als die Placebomedikation.

Ende 1966 erschien eine weitere Studie von Zrull et al. zur Amphetamintherapie bei verhaltensauffälligen Kindern. Auch hier wurde erneut der Versuch unternommen, einen größeren Beurteilungsrahmen zu integrieren, um die Wirksamkeit der psychoaktiven Medikation zu überprüfen, da die Wirksamkeitsprüfung von Medikation bei Kindern schwierig und im klinischen Rahmen nur bedingt beurteilbar sei. Zrull schrieb hierzu: „Placing the child under treatment on medication may cause shifts in parental attitudes that produce change in the child aside from the chemical action and meaning of the drug to the youngster. Schoolteachers also may react differently to a child when they learn he is receiving drug therapy.”⁸⁶ Untersucht wurden 37 Kinder einer kinderpsychiatrischen Ambulanz in Michigan im Alter von sechs bis vierzehn Jahren, in einer doppelblinden Cross-over-Studie über einen Zeitraum von acht Wochen. Als diagnostisches Auswahlkriterium wurden Verhaltensauffälligkeiten wie Hyperaktivität, Aufmerksamkeitsdefizit und Impulsivität ausgewählt, die in unterschiedlicher Ausprägung vorlagen. Beurteilt wurden die Effekte von einem Team bestehend aus Psychiatern, Psychologen, Sozialarbeitern, Krankenschwestern und Eltern. Die zu testende Medikation bestand aus einem Tranquilizer

⁸⁵ Zrull, American Journal of Psychiatry, 1963, p.590

⁸⁶ Zrull, Journal of American Academy Child Psychiatry, 1966, p.285

(Chlordiazepoxide/ Diazepam), einem Stimulans (D-Amphetamin) und einem Placebo. Erstaunlicherweise wurde in dieser Untersuchung festgestellt, dass die Beurteilungen der einzelnen Personengruppen völlig unterschiedlich waren und sich kein Zusammenhang mit der Medikation herstellen ließ. „The disagreement between the psychiatrist, psychologist, and social worker raises the basic question of what the evaluators are measuring.”⁸⁷ Der einzige Trend der sich abzeichnete waren ähnliche Beurteilungen von Eltern und Lehrern. Zrull folgerte daraus, dass die Kinder in einer Testsituation beim Psychiater/ Psychologen nicht gut beurteilbar seien und man die Wirksamkeit einer Medikation eher im Alltag der Kinder beurteilen müsse.

Millichap und Boldrey verglichen in ihrer placebo-kontrollierten Studie von 1967 die Wirkung von Methylphenidat und Amphetamin im Vergleich zu Phenobarbital (Barbiturat) und Diphenylhydantoin (Antiepileptikum). Über die hyperaktiven Verhaltensauffälligkeiten äußerten sie sich wie folgt: “Hyperactive Behavior and the hyperkinetic syndrome may occur as complications of some convulsive disorder in children and are frequently but not invariably associated with mental retardation or specific learning disabilities. [...]. The etiology has been ascribed to diffuse brain lesions sustained during pregnancy and delivery or resulting from encephalitis in infancy or early childhood.”⁸⁸ Sie untersuchten für diese Studie 14 Kinder im Alter von sechs bis fünfzehn Jahre mit verschiedenen neurologischen Auffälligkeiten und 120 Mäuse, um einen Vergleich der Ergebnisse zwischen Tierexperiment und

⁸⁷ Zrull, Journal of American Academy Child Psychiatry, 1966, p.289

⁸⁸ Millichap, Boldrey, Neurology, 1967, p.467

klinischer Studie herstellen zu können. Beide Versuchsgruppen erhielten die unterschiedlichen Substanzen und wurden anschließend auf ihre Bewegungsaktivität durch einen Aktometer, der die muskuläre Aktivität maß, untersucht. Im Ergebnis konnten sie Ähnlichkeiten zwischen Tierexperiment und klinischer Studie zeigen, eine eindeutige Aktivitätsreduktion bei einer bestimmten Substanz jedoch nicht. Dies führten die Autoren darauf zurück, dass die untersuchten Kinder zu verschiedene Grunddiagnosen gehabt hätten. Zu Methylphenidat erwähnten sie: „Our failure to demonstrate a reduction of activity following methylphenidate does not exclude a suppressant action when given in larger doses for prolonged periods in children with other types of neurologic dysfunction.“⁸⁹

Weiss et al., vom Departement of Psychiatry in Montreal, stellten 1968 ebenfalls eine Wirksamkeitsstudie zu Dextroamphetamin vor. Auch hier handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studie. Untersucht wurden 40 bzw. 38 ambulant behandelte, hyperaktive Kinder mit durchschnittlicher Intelligenz über einen Zeitraum von drei bis fünf Wochen. Die Diagnose einer hyperkinetischen Verhaltensauffälligkeit wurde anhand von Lehrerfragebögen und Unterrichtsbeobachtungen durch geschulte Psychologiestudenten erstellt. Diese Ergebnisse wurden dann mit einer Kontrollgruppe altersgleicher Kinder verglichen. Die Dosierung von Dextroamphetamin lag zwischen 5 – 20 mg. Beurteilt wurden die Verhaltensveränderung anhand von Elternfragebögen und von psychologischen Tests (WISC, Primary Mental Abilities Test, Bender-Gestalt-Test, Goodenough

⁸⁹ Millichap, Boldrey, Neurology, 1967, p.471

Draw-a-Person-Test und Lincoln-Oseretsky Motor Development Scale). Im Ergebnis zeigte sich bei der Elternbeurteilung eine deutliche Verbesserung der Symptome bei Dextroamphetaminmedikation im Vergleich zu Placebomedikation. Die Autoren hielten fest: „ The results of this double blind uncrossed study of the effect of dextroamphetamine on the behaviour of hyperactive children confirm the earlier findings of Bradley (1937) that administration of dextroamphetamine improves the behaviour of hyperactive children.”⁹⁰

Außerdem versuchten sie ihre Ergebnisse mit den Studienergebnissen von Werry (1966) zu Chlorpromazin, einem Phenothiazinderivat, in Beziehung zu setzen. Dazu bemerkten sie: „ A comparison of the therapeutic effect of these two drugs suggests that dextroamphetamine is not as consistent as chlorpromazine in its therapeutic effect over the total sample of hyperactive children. In other words, whilst chlorpromazine had a beneficial, if moderate, effect on the majority of a group of hyperactive children, dextroamphetamine was more variable in its effect, with a number of children receiving no benefit et all.”⁹¹ Dennoch mußten sie einräumen:

” However, amongst those children who did benefit from dextroamphetamine (about 60% of the group) the improvement seemed to be superior to that of chlorpromazine.”⁹²

⁹⁰ Weiss et al., *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 1968, p.153

⁹¹ *ibid.*, p.153

⁹² *ibid.*, p.153

2.8.3. Studien zu Methylphenidat

1962 wurde erneut eine Studie mit der Substanz Methylphenidat veröffentlicht. Diese Arbeit von Knobel, Buenos Aires, Argentinien, untersuchte 150 Kinder mit Verhaltensauffälligkeiten unterschiedlicher Genese. Erstmals waren nur Kinder mit Symptomen eingeschlossen, die er unter dem Begriff „infantiles hyperkinetisches Syndrom“ aufführte. Er beschrieb die Auffälligkeiten der Kinder so: „The hyperkinetic series consists of: (1) hyperactivity, (2) low frustration tolerance, (3) aggressivity, (4) impulsivity, (5) looking for companionship, (6) inability to postpone gratification, (7) poor school performance, (8) poor peer relationship, and (9) hostility.”⁹³ Die untersuchten Kinder waren im Alter zwischen 7 und 15 Jahren und wurden über einen Zeitraum von acht Monaten behandelt. Beurteilt wurden die Verhaltensveränderungen von Eltern, Lehrern und durch klinische Beobachtungen. Die Dosis von Methylphenidat lag zwischen 20 – 40 mg täglich. Als Ergebnis zeigte Knobel eine deutliche Verbesserung der Symptome in 40% der Fälle auf, eine Verbesserung in 50% der Fälle und in 10% der Fälle keine Veränderungen. Die Veränderungen durch die Methylphenidatgabe beschrieb er wie folgt: „The hyperkinetic symptoms that were most modified [...] were as follows: a considerable decrease of hyperactivity, an increase in frustration tolerance, less aggressivity and destructiveness, diminished impulsivity, great improvement in class performance.

⁹³ Knobel, Archives of General Psychiatry, 1962, p.198

[...]. It was evident that hyperactivity and aggressivity did diminish *in all* the treated children.”⁹⁴

Conners und Eisenberg untersuchten 1963 ebenfalls die Wirksamkeit der Substanz Methylphenidat, jedoch mit einem völlig anderen Patientenklientel. Untersucht wurden 32 Kinder im Alter von 7 bis 15 Jahren, die zum Teil aus einem Heim für schwererziehbare Kinder kamen - man nahm hier Verhaltensauffälligkeiten in großem Maße an- und zum Teil aus einer offenen kinderpsychiatrischen Abteilung. Bei der Auswahl der Kinder wurde darauf geachtet, dass keines der Kinder als „brain-damaged, defective or overtly psychotic“⁹⁵ diagnostiziert war. Die Studiendauer betrug 10 Tage, die Dosis des Methylphenidats lag zwischen 20-60 mg. Die Untersuchung erfolgte doppelblind und placebokontrolliert und wurde durch psychologische Tests (Childrens Manifest Anxiety Scale, 19 item Impulsivity Scale, Wechsler Intelligence Scale, Porteus Maze und andere) objektiviert. Die Beurteilung der Verhaltensveränderungen erfolgte in dieser Arbeit nicht nur durch Ärzte, sondern im besonderen Maße auch durch die Betreuer, die ständigen Kontakt mit den Kindern hatten. Diese Neuerung beschrieben die Autoren wie folgt: „ This study has what be called the new look in methods of assessing the effects of drugs on human behavior (and in this case specifically the behavior of children). In the past, most have been content with assessing the effects of a drug by a clinical evaluation of the persons behavior while on the drug (by doctors alone). It is becoming increasingly

⁹⁴ Knobel, Archives of General Psychiatry, 1962, p.200

⁹⁵ vgl. Conners, Eisenberg, American Journal of Psychiatry, 1963

apparent that this is not entirely reliable nor does it give an adequate estimate of the drugs potentiality. The method employed here allows a wider view of the drugs effects as well as an inherent cross validation of the individual tests.”⁹⁶

Insgesamt kommen die Autoren zwar zu dem Schluß, dass es insgesamt zu einer Verbesserung der Symptome durch die Methylphenidatgabe gab, jedoch konnten sie keine gesicherten Aussagen für die Anwendung treffen. Sie schrieben: „ It is perhaps worthwhile to make the cautionary point that while some evidence in the present study attests to statistically significant changes in our patients, the wide individual differences in responsiveness and the consequent smallness of the overall changes indicates that the practical or clinical significance of the drug methylphenidate must still be determined for carefully selected clinical populations over a wide range of conditions and drug dosage. Future studies of the personality and other factors influencing drug responsiveness need to be done before blanket endorsements can be given for general clinical use.”⁹⁷

Creager und van Ripper⁹⁸ untersuchten 1967 die Wirkung von Methylphenidat auf die Sprachentwicklung bei 30 Kindern in Alter von acht bis zehn Jahren. Die Kinder wurden einmal ohne Medikation, einmal mit Methylphenidatmedikation und einmal mit Placebomedikation einem Sprachtest unterzogen. Die Studie wurde unter doppelblindem Design durchgeführt. Dabei fanden sie heraus, dass einige Sprachverzögerungen sich unter Methylphenidat besserten, beziehungsweise die

⁹⁶ Conners, Eisenberg, American Journal of Psychiatry, 1963, p.463

⁹⁷ *ibid.*, p.462

⁹⁸ Creager and van Ripper, Journal of Speech and Hearing Research, 1967

Kinder durch mehr Ruhe und Konzentration sich besser ausdrücken konnten. Zu einer allgemein gültigen Aussage kamen sie jedoch nicht.

1968 veröffentlichten Millichap et al. eine Studie, die mit ihrem randomisierten, placebokontrollierten Cross-over-Studiendesign dazu beitrug die Wirksamkeit von Methylphenidat zu beweisen. Zu ihrer Vorgehensweise schrieben sie: "However, drug evaluation that included objective methods of testing and satisfactory experimental design are limited in number, and the majority of reports have been based on subjective evaluations by parents, teachers, and physicians or have consisted of notations of reputed efficacy unsupported by data. In the present controlled, double-blind study of methylphenidate, the patients disabilities and manifestations of minimal brain dysfunction were carefully defined and measured by neurologic and psychological tests, and the experimental design permitted statistical analyses of results."⁹⁹ Sie untersuchten 30 Kinder im Alter von fünf bis vierzehn Jahren mit den Symptomen Hyperaktivität und Lernschwierigkeiten, wobei sie versuchten ein homogenes Patientengut zusammenzustellen. Getestet wurden Methylphenidat, in einer Dosierung von 5-30 mg, und Placebo in einem randomisierten, doppelblinden, crossover Studiendesign und einer Reihe neuropsychologischer Tests. Als Ergebnisse hielten sie fest, das Methylphenidat in der Kurzzeitbehandlung von Kindern mit Minimal brain dysfunction deutlich messbare Verbesserungen der Symptomatik im Vergleich zu Placebo herbeiführte. Sie schrieben: " Methylphenidate in the short-term treatment of children with minimal

⁹⁹ Millichap et al., American Journal of Diseases of Children, 1968, p.236

brain dysfunction has been found to induce small but measurable improvements in tests of general intelligence and visuo-motor perception. The use of methylphenidate and other therapies in the management of learning disorders must await their evaluation by long-term controlled studies, and the haphazard administration of drugs and remedial methods of education without proof of significant and specific benefits should be discouraged.”¹⁰⁰

Knights und Hinton von der Universitätsklinik in Ontario in Canada untersuchten 1969 den Effekt von Methylphenidat in einer Dosierung von 20 – 40 mg über einen Zeitraum von 6 Wochen bei 40 Kindern in Alter von acht bis fünfzehn Jahren, die wegen Schulschwierigkeiten die kinderpsychiatrischen Ambulanz aufsuchten. Beurteilt wurden die Verhaltensveränderungen in dieser doppelblinden, placebo-kontrollierte Studie von Eltern und Lehrern und durch psychologische Tests. In dieser Untersuchung wird auf einen erstaunlichen Placeboeffekt hingewiesen. Knights und Hinton beschrieben diesen: “ ..., there is a strong placebo effect in the study. This is apparently due to the fact that both teachers and parents knew the child was on drug and considered this a positive treatment. Improvement in the placebo group, according from 37 to 67 per cent of the children, depending on the rating scale used.”¹⁰¹ Trotz dieses starken Placeboeffekts stellten sie eine deutlich Verbesserung der Symptome unter Methylphenidatgabe fest, hauptsächlich im Bezug auf die Aufmerksamkeit. Hier liegen die Beurteilungen von Eltern und Lehrern zwischen 73%

¹⁰⁰ Millichap et al., American Journal of Diseases of Children, 1968, p.244

¹⁰¹ Knights, Hinton, Journal of Nervous and Mental Diseases, 1969, p.651

und 88%. Außerdem versuchten sie die Wirkung des Methylphenidats näher zu beleuchten: „The present result on the rating scales and motor test are consistent with the interpretation that the children on Ritalin were just as active as those on the placebo, but their ability to inhibit distracting influence was enhanced.”¹⁰²

In ihrem Bemühen, anhand des drug-response Unterschiede in Diagnosen und/oder Symptomen zu finden scheiterten sie jedoch. Als Fazit hielten sie fest: “The medical history, neurological examination findings and the pattern of psychological test results were all extensively examined in order to determine whether differences existed between the children who showed either a positive or negative drug or placebo response. No relation were established between the symptoms, history or test results and the type of drug response.”¹⁰³

¹⁰² Knights, Hinton, *Journal of Nervous and Mental Diseases*, 1969, p.651

¹⁰³ *ibid.*, p.652

2.8.4. Tabellarische Zusammenfassung der untersuchten Studien in den 60er Jahren

Autor	Jahr	Substanz	Placebo	Vergleichs- gruppe	Doppelblind	Einfachblind	Crossover	Anzahl Kinder	Dauer	Dosis
Knobel	1962	Methylphenidat	nein	nein	nein	nein	nein	150	8 Monate	20-40 mg
Conners und Eisenberg	1963	Methylphenidat	ja		ja		ja	32	10 Tage	20-60 mg
Zrull et al.	1963	Amphetamin, Chlordiazepoxid	ja	ja	ja		ja	16	2 Wochen	10 mg bzw 20 mg
Burks	1964	Amphetamin	nein	nein	nein	nein	nein	43	k.A.	k.A.
Mc Conell et al.	1964	Amphetamin	ja		ja		ja	57	6 Tage	7,5mg bzw 15 mg
Zrull et al.	1966	Amphetamin, Chlordiazepoxid	ja	ja	ja		ja	37	8 Wochen	k.A.
Conners	1966	Amphetamin	ja		ja		nein	32	8 Wochen	k.A.
Conners	1967	Amphetamin	ja		ja		ja	52	2 Monate	10 mg
Conrad und Insel*	1967	Amphetamin	nein	nein	nein	nein	nein	31	k.A.	k.A.

Autor	Jahr	Substanz	Placebo	Vergleichs- gruppe	Doppelblind	Einfachblind	Crossover	Anzahl Kinder (n)	Dauer	Dosis
Creager and Van Riper	1967	Methylphenidat	ja		ja		ja	30	3 Tage	20 mg
Millichap and Boldrey	1967	Methylphenidat	ja	ja	k.A.	k.A.	nein	13	1 Tag	k.A.
Millichap et al.	1968	Methylphenidat	ja		ja		ja	30	3 Wochen	5-30 mg
Weiss et al.	1968	Amphetamin	ja		ja		nein	40	3-5 Wochen	5-20 mg
Conners et al	1968	Amphetamin	ja		ja		nein	31	1 Monat	10 mg
Knights und Hinton	1969	Methylphenidat	ja		ja		nein	40	6 Wochen	20-40 mg
Conners et al.	1969	Amphetamin	ja		k.A.	k.A.	nein	42	4 Wochen	5-25 mg
Conners	1969	Amphetamin	ja		ja		nein	97	4 Wochen	k.A.

*= Hierbei handelt es sich um eine retrospektive Studie

k.A.= keine Angaben

2.9. Charakterisierung der Verhaltensauffälligkeiten in den 50er Jahren und deren Behandlungsansätze

Gegen Ende der 50er Jahre war nicht nur die Zeit großer Medikamentenstudien im psychopharmakologischen Bereich, die durch die Entwicklung vieler neuer Substanzen initiiert waren, es war auch der Zeitraum in dem sich Mediziner vermehrt mit Verhaltensauffälligkeiten bei Kindern auseinanderzusetzen begannen. Bedingt wurde dies auch durch Lehrer, Eltern, Sozialarbeiter und Psychologen, die immer häufiger mit „Problemkindern“ konfrontiert wurden.

2.9.1. Amerikanische Forschungsansätze

Charles Bradley ging in seiner Arbeit von 1957 davon aus, dass Verhaltensauffälligkeiten bei Kindern durch organische Ursachen bedingt waren. Dazu zählten in erster Linie Probleme in der Schwangerschaft, komplizierte Geburten, Sauerstoffmangel während der Geburt oder schwere Erkrankungen in den ersten Lebensjahren. Er argumentierte, dass durch die Verbesserung in der Schwangerschaftsvorsorge, bei der Geburt und der geringeren Kindersterblichkeit durch neue Entwicklungen mehr Kinder mit bestehenden Hirnschäden überlebten, als dies früher der Fall war. Charles Bradley nannte die Erkrankung „Organic brain

damage“¹⁰⁴. In seiner Arbeit versuchte er eine Handlungsanweisung aufzustellen, wie behandelnde Ärzte mit diesen „Problemkindern und ihre Familien“ umgehen sollten und wie diese Krankheit zu charakterisieren sei. Den Symptomkomplex der Erkrankung teilte er in primäre Symptome –direkt durch den Hirnschaden bedingt- und sekundäre Symptome, die aus der primären Erkrankung resultieren. Unter primären Symptomen fasste er die Unvorhersehbarkeit der Verhaltensvariabilität, die Hyperaktivität, Aufmerksamkeitsdefizit, Impulsivität und Gereiztheit zusammen. Als sekundäre Symptome beschrieb er Ängstlichkeit, Zurückgezogenheit, Delinquenz und andere Kompensationsmechanismen. An Untersuchungen zur Feststellung der Erkrankung führte er psychologische Tests, Anamnese, neurologische Untersuchungen und EEGs durch. Das Therapiemanagement umfasste für Bradley Lernprogramme und Erziehungsprogramme für die erkrankten Kinder, die Arbeit mit den Eltern und die Amphetaminbehandlung: „ The first step is to give a clear explanation of the child's problem. Both parents, together or individually, should hear this directly from the physician. [...]. In addition to a fairly clear understanding of the nature of the child's difficulties and the significance of the primary and secondary symptoms, most parents need guidance in certain specific areas. [...]. Medication is never a cure-all for the brain-injured child. If, for a year or two, it may promote better success in school, better acceptance in the community, and by so doing contribute to the child's feeling of self-sufficiency and confidence, its use is well justified.“¹⁰⁵

¹⁰⁴ vgl. Bradley, *Pediatric Clinics of North America*, 1957

¹⁰⁵ *ibid.*, p.1055

Laufer und Denhoff, die mit Bradley am Emma Pendleton Hospital, Rhode Island, arbeiteten beschrieben ebenfalls 1957 die Erkrankung unter dem Namen „Hyperkinetic Behavior Syndrome in Children“. Als Symptome dieser Erkrankung beschreiben sie die Hyperaktivität, Aufmerksamkeitsdefizit, Verhaltensunbeständigkeit, Impulsivität, geringe Frustrationstoleranz und schlechte Schulleistungen, die dem Intelligenzquotienten des Kindes nicht entsprachen. Als Ätiologie dieser Erkrankung gingen Laufer und Denhoff davon aus, dass es während der Schwangerschaft, unter der Geburt oder im frühen Säuglingsalter zu einer Schädigung, wahrscheinlich in der Region des Diencephalons gekommen war, die diese Dysfunktionen hervorruft. Insofern war eine Anamnese diesbezüglicher Komplikationen für sie die Grundlage zur Diagnosestellung. Neurologisch müssen keine Auffälligkeiten vorliegen, auch unspezifisch veränderte EEG Befunde können vorliegen, zeigen aber keine eindeutige Beziehungen zu diesem Syndrom. Im Schulalter ließe sich die Erkrankung hauptsächlich an den auftretenden Schulschwierigkeiten erkennen. Diese beschrieben die Laufer und Denhoff folgendermaßen: „Such children may be beyond the ability of the teacher to tolerate. With forty-five to fifty children in a classroom, it can be unbearable disruptive to have among them a child who, despite seemingly good intelligence, cannot sit still, cannot keep his mind on his work, minds other pupils business instead of his own, hardly finishes the work assigned, and yet, unpredictably, may turn in a perfect paper. As a result, the teacher tends to put increased pressure upon the child to conform and to live up to apparent capabilities. Since he is unable to comply, strife and unhappiness result. In addition, the specific learning difficulties, usually in

arithmetic but frequently in reading, as well, combine with the child's increasing unhappiness to make for school failure. Since this picture is frequently present from the very beginning of school, the child generally fails to gain a proper foundation in the fundamentals upon which all subsequent schooling depends, so the situation becomes worse and worse."¹⁰⁶ In der Behandlung der Symptome der Erkrankung führten sie die Amphetaminmedikation an erster Stelle an. Dabei bezogen sie sich auf die Substanzen Benzedrin und Dexedrine. Methylphenidat erwähnen sie als neue Substanz, die erst noch weitergehend untersucht werden müsste, um eindeutig Aussagen hierzu machen zu können. Jedoch gingen sie davon aus, dass diese Medikation nur beim Vorliegen einer organischen Ursache wirkungsvoll sei. So hielten sie fest: „Amphetamine is highly specific for behavior disturbance associated with the hyperkinetic syndrome. It is ineffectual or has adverse effects in behavior disturbances without organic components."¹⁰⁷

2.9.2. Europäische Forschungsansätze

Auch in Europa war die Erkrankung Gegenstand der Forschung zu dieser Zeit. Schon 1953 beschäftigte sich Lemke, von der Universitätsklinik Jena, mit Verhaltensauffälligkeiten im Kindesalter. Er bezeichnet die Verhaltensauffälligkeiten

¹⁰⁶ Laufer, Denhoff, *Journal of Pediatrics*, 1957, p.466

¹⁰⁷ *ibid.*, p.472

als „enthemmte Kinder mit choreatiformer Symptomatik“¹⁰⁸. Lemke sah eine choreatiforme Bewegungsunruhe in Vordergrund, die oft mit einer seelischen Störung vergesellschaftet sei. Er ging von einer organischen Ursache dieses Syndroms aus, wie z. B. komplizierte Geburt oder schwere Infektionskrankheiten im frühen Kindesalter, die zu Schädigungen im ZNS führten oder auch eine vererbte Anlage, betont dabei aber ausdrücklich, dass bei den betroffenen Kindern die Intelligenz nicht vermindert sei. Auch wies er daraufhin, dass die Störungen anscheinend von Jungen schlechter kompensiert werden könne, als von Mädchen.

Er beschrieb die Verhaltensauffälligkeiten folgendermaßen: „ Unter den lauten, leicht erregbaren, motorisch unruhigen Kindern, die wegen ihres störenden Verhaltens zur ärztlichen Vorstellung kommen, wird ein Typ herausgestellt: Neben gesteigerter affektiver Erregbarkeit und Stimmungslabilität zeigt sich eine choreatiforme Hyperkinese. Mangelnde Konzentrationsfähigkeit führt oft zum Versagen in der Schule. Die Ursache der hier anzunehmenden Schädigung des corp. Striatum ist wohl verschieden: Anlagestörung, Entzündung, Geburtsschädigung.“¹⁰⁹

Prechtl und Stemmer von der Universitätsklinik Groningen in den Niederlanden untersuchten sie unter dem Namen choreatiformes Syndrom bei Kindern. Sie beschrieben es wie folgt: „ Die überbeweglichen, unruhigen Kinder, die wegen ihres unbeherrschten Verhaltens und schlechter Schulleistungen oft sehr erhebliche Probleme und Belastungen für Eltern und Schule darstellen, sind häufig. Sie finden den Weg zum Arzt oder Kinderpsychologen, da die Aufgaben für ihre Erzieher

¹⁰⁸ vgl. Lemke, Monatsschrift für Psychiatrie, Neurologie und Medizinische Psychologie, 1953

¹⁰⁹ *ibid.*, p.294

schließlich unlösbar werden.“¹¹⁰ In ihrer Untersuchung versuchten sie neurologische Auffälligkeiten mit dem Syndrom in Verbindung zu bringen. So zum Beispiel elektromyographische Ableitungen von einzelnen Muskelgruppen, da sie ein Merkmal der Erkrankung in den choreatiformen Bewegungen sahen. Dabei konnten sie eine erhöhte Augenmuskelaktivität feststellen, die sie im Zusammenhang mit Leseschwierigkeiten durch unkontrollierte Augenbewegungen brachten. Insgesamt kamen sie zu dem Schluß, dass als wichtigster ätiologischer Faktor die peripartale Hypoxie zu sehen sei. Auch sahen sie wie Laufer, Denhoff und Bradley eine organische Ursache als Grundlage der Erkrankung. Als Behandlung der Symptome gaben die Untersucher folgendes an: „Als gesichert können wir nur die Nutzlosigkeit von einer Sedierung mit Barbituraten ansehen. Die Wirkung von Serpasil und Amphetaminen ist noch nicht abzusehen. Außer den Versuchen einer medikamentösen Beeinflussung muß man aber in jedem Einzelfall alle Maßnahmen treffen, um eine weitere exogene Schädigung des Kindes durch Schule und Belastungen im Elternhaus auf ein Minimum reduzieren. Dazu gehört die Aufklärung der Eltern, dass es sich um organisch gestörte Kinder handelt, an die nicht die gleichen Anforderungen wie an gesunde Kinder gestellt werden dürfen und die außerdem viel Ruhe, individuelle Aufmerksamkeit und Sorge benötigen.“¹¹¹

¹¹⁰ Prechtl, Stemmer, Wiener Medizinische Wochenschrift, 1959, S.461

¹¹¹ *ibid.*, S.463

2.10. Charakterisierung der Verhaltensauffälligkeiten in den 60er Jahren und deren Behandlungsansätze

2.10.1 Einteilungs- und Behandlungsansätze

Stella Chess, New York, veröffentlichte 1960 eine Untersuchung über Beobachtungen von hyperaktiven Kindern aus einer Privatpraxis. In ihrem Artikel schrieb sie: „Hyperactivity is one of the common manifestations of disturbed child behavior. It appears frequently as a presenting problem in child guidance clinics, clinics for retarded children, residential child care institutions, and in private practice. Even when it is not mentioned initially by the individuals offering complaints about the child, hypermotility often is numbered among the prominent issues which bring a youngster to a psychiatrist for diagnosis and treatment.”¹¹² Hierbei untersuchte sie 82 Kinder die im Laufe vieler Jahre in der Praxis gesehen wurden. Dabei unterteilte sie die Kinder in verschiedene Gruppen und versuchte geeignete Behandlungskonzepte für jede Gruppe auszuarbeiten. Interessant für die vorliegende Arbeit ist die “physiologic hyperactivity“ Gruppe. Hier wurden die Kinder zusammengefasst, bei denen die Hyperaktivität nicht mit anderen Erkrankungen vergesellschaftet war, bzw. keine primäre organische Ursache vorlag. Zu den Auswirkungen der Störung schrieb Chess: „Complaints from teachers were frequent. At the nursery school level these included the knocking over of other children, the destruction of equipment, the exuberant throwing of objects such as blocks, and resistance to naps. At the

¹¹² Chess, New York State Journal of Medicine, 1960, p.2379

grammar-school level, secondary symptoms related to restrictions to movement were common. These included simple reactions such as teasing and restlessness as well as more elaborate reactions such as hostility to the teacher, negativism, and various symptoms of school phobia. [...]. The very intelligent children tended to do poorly in day-by-day classwork, but a standardized achievement test frequently proved them to have mastered the work up to or beyond the grade level."¹¹³ Zur Behandlung dieser Gruppe von Kindern sah sie in familientherapeutischen Ansätzen die Behandlung der ersten Wahl. Nur wenn die Hyperaktivität zu sehr im Vordergrund gestanden sei, sodass eine Behandlung nicht begonnen werden konnte, sah sie einen Vorteil für eine zeitlich limitierte Medikation. Mit diesem Behandlungsansatz sah sie bei 60% der Kinder eine erfolgreiche Behandlung. Für Kinder, deren Hyperaktivität mit anderen pathologischen Erkrankungen vergesellschaftet war, oder bei denen die Ursache organisch begründet war, sah sie eine Besserung durch familientherapeutische Ansätze in Kombination mit Medikation, wobei sie hauptsächlich Tranquilizier als Medikamente der Wahl angab.

1962 stellte Knobel, Buenos Aires, seine Studie zur Methylphenidatwirkung vor. Dabei handelte es sich um die erste Studie bei der ausschließlich hyperkinetische Kinder untersucht wurden. Er nannte das Syndrom „infantile hyperkinetic syndrome“.¹¹⁴ Die Beschreibung der verhaltensauffälligen Symptome bleibt identisch zu den bereits erwähnten. Knobel versuchte jedoch, die betroffenen Kinder der

¹¹³ Chess, New York State Journal of Medicine, 1960, p.2380

¹¹⁴ Knobel, Archives of General Psychiatry, 1962

Ätiologie nach in eine organisch bedingte und eine psychogen bedingte Gruppe zu unterteilen. Neben den genannten Verhaltensauffälligkeiten wurden EEG-Ableitung, neurologische Untersuchungen und psychologische Tests zur Zuordnung in diese beiden Gruppen benutzt. Lagen positive Befunde in zwei dieser Bereiche vor, so z.B. diffuse EEG-Abnormalitäten, neurologische Zeichen (z.B. Nystagmus, Tremor) wurden die Kinder der Gruppe der organisch bedingten Hyperkinesie zugeordnet. Für die Behandlung dieser Erkrankung sah er in der Psychotherapie und in der Medikation mit Methylphenidat den richtigen Weg, wobei die Psychotherapie an erster Stelle stehen sollte. Als Resultat stellte er fest, dass Methylphenidat die Symptome des infantilen hyperkinetischen Syndroms sowohl in der organisch bedingten wie auch in der psychogen bedingten Gruppe verbesserte.

2.10.2 Terminologie und Klassifizierungsproblematik

Clements und Peters, University of Arkansas, veröffentlichten 1962 eine Untersuchung zu der Erkrankung Minimal brain dysfunction. Auch hier zeigte sich die Problematik durch die große Symptomkomplexvielfalt und Namensgebung. Als Beispiele hierfür führten die Autoren an: „This symptom picture has been variously referred to as brain-damage behavior syndrome, hyperkinetic syndrome, organic brain syndrome, hyperkinetic-impulse disorder, Strauss syndrome, postencephalitic behavior disorder, and others. This syndrome is also our primary point of reference, but we feel that there are many variations within this symptom complex in which

some of the less conspicuous symptoms are the only ones present and which go undetected unless a meticulous diagnostic procedure is carried out.”¹¹⁵ Die Symptombeschreibung in dieser Arbeit bleibt die bisher erwähnte, sie zählten jedoch Beispiele der Beschreibung auf, die die Symptome verdeutlichen sollten: „Typical comments made by teachers and parents about a number of these Children are: 1. He seems bright; he is quiet and obedient, but daydreams and can't read. 2. He is high-strung and nervous; his attention is hard to hold. 3. He has frequent temper outbursts, sometimes for no reason. 4. He won't concentrate for more than a few minutes at a time; he jumps from one thing to another, and minds everyone's business but his own. 5. He lacks self-control; he cannot work with other children; he picks on them constantly; he is very disturbing in the classroom and worse on the playground. 6. He does not work to capacity; he is not learning to read or work with numbers, but has good vocabulary and uses words correctly.”¹¹⁶ Als Diagnoseparameter führten sie die Anamnese, die psychologische Untersuchung anhand verschiedener psychologischer Tests und spezielle neurologische Untersuchungen an. Auch hier sahen die Autoren die Ursache der Erkrankung im organischen Bereich begründet und stützen diese These unter anderem mit Statistiken, die eine positive Korrelation zwischen Geburtskomplikationen und später auftretenden Verhaltensauffälligkeiten dieser Kinder aufzeigen.

¹¹⁵ Clements, Peters, Archives of General Psychiatry, 1962, p.186

¹¹⁶ *ibid.*, p.187

1963 beschäftigte das „*National Institute of Blindness and Neurological Diseases*“ eine Sondereinheit, hauptsächlich aus Ärzten bestehend, die sich mit der Terminologie und Identifizierung der Hyperaktivitätserkrankungen bei Kindern beschäftigte. Als Definition für die Erkrankung „Minimal brain dysfunction“ legten sie folgendes fest: „Minimal brain dysfunction syndrome refers in this paper to children of near average, average or above average general intelligence with certain learning or behavioral disabilities ranging from mild to severe, which is associated with deviations of function of the central nervous system. These deviations may manifest themselves by various combinations of impairment in perception, conceptualization, language, memory, and control of attention, impulse or motor function.“¹¹⁷

1967 trafen sich Psychiater und Epidemiologen aus den verschiedensten Teilen der Welt im Rahmen der WHO, um über die Diagnostik und Klassifizierung psychiatrischen Störungen bei Kindern zu diskutieren. Eisenberg beschrieb diese Zusammenkunft und ihre Inhalte: „ That expert group agreed unanimously on the need for a category termed „hyperkinetic syndrome“ whose chief characteristics were described as „extreme overactivity which was poorly organized and poorly regulated by the usual social controls, distractability, short attention span, impulsiveness, and often also, marked mood fluctuations and aggression. Such disorders were much commoner in boys than in girls; there was often a characteristic response to drugs such as amphetamine, and frequently, too, there were associated perceptual difficulties and problems at school. While these conditions were sometimes

¹¹⁷ Werry, Champign, Archives of General Psychiatry, 1968, p.9

associated with organic brain pathology, it was generally agreed that this was often not the case and that certainly this could not constitute any part of the diagnostic criteria.”¹¹⁸

Auch Millichap, Chicago, beschäftigt sich 1968 erneut mit dem Hyperkinetischen Syndrom und seine medikamentösen Behandlung. Er bemerkte hierzu: „Hyperkinesis is a frequent behavioral disorder in children and adolescents, affecting boys more commonly than girls. It has been estimated that four out of every 100 grade school children and 40% of school children referred to mental health clinics because of behavioural disturbances are hyperactive.”¹¹⁹ Auch hier wurde die bekannte Symptomatik angesprochen und auch die Schwierigkeit der Klassifizierung aufgrund der vielfältigen Ätiologien, die diesem Syndrom zugrunde liegen könnten. Millichap beschrieb dies wie folgt: „No specific treatment is available for patients with minimal brain dysfunction because the causes and manifestations are so diverse. However, the motor hyperactivity may be controlled and the learning difficulties benefited by various drugs.”¹²⁰ Als Medikation für diese Symptome führte er in erster Linie Methylphenidat und Dextroamphetamin auf. Er schrieb: „ Review of the literature that included adequate data showed that methylphenidate is the drug of choice and amphetamine sulfate is the second most successful drug. Of a total of 337 patients who received methylphenidate, 84% were benefited; of 415 patients treated with

¹¹⁸ Eisenberg, American Journal of Orthopsychiatry, 1971, p.376

¹¹⁹ Millichap, Journal of American Medical Association, 1968, p.1527

¹²⁰ *ibid.*, p.1528

amphetamines, 69% showed improvement in behavior.”¹²¹ Die Hyperkinesie würde meist schon im frühen Kleinkindalter von den Eltern bemerkt, spätestens jedoch, wenn diese Kinder in die Schule kämen. Dort würde ihr Verhalten den Lehrern, nicht nur durch die Hyperaktivität sondern auch im großen Maße über die Konzentrationsschwierigkeiten dieser Kinder auffällig. Zur Diagnosestellung seien weiterhin die Anamnese, psychologische und neurologische Tests erforderlich.

2.10.3. Ätiologiesuche

Werry, University of Illinois, analysiert 1968 in seiner Arbeit die Befunde von 103 Kindern, die an einer Studie zur Hyperaktivität am Kinderkrankenhaus in Montreal teilnahmen. In dieser Untersuchung ging es Werry um die Grundlagen dieser Erkrankung. Er schrieb: „ There is a need to try to define with more precision the nature of the basic handicaps of the MBD (Minimal brain damage) syndromes so as improve diagnosis, remediation, evaluation of treatment, and research into etiology and prevention.”¹²² Er analysierte dabei die Ergebnisse der neurologischen und psychologischen Untersuchungen und der Annamnese der betroffenen Kinder. Er zeigte dabei, dass die Erkrankung aus einer Vielzahl verschiedener Symptomkomplexe, die zusammen oder getrennt vorkommen können, besteht. Seine Ergebnisse beschrieb er folgendermaßen: „The principal findings are that there

¹²¹ Millichap, Journal of American Medical Association, 1968, p.1529

¹²² Werry, Archives of General Psychiatry, 1968, p.9

is a very low degree of interrelatedness between neurological, cognitive, behavioral, medical-historical, and EEG dysfunctions suggesting perhaps, that each is a reflection of different etiological factors. Certainly, the existence of a homogeneous “brain damage” dimension in its simplest sense is refuted by this and other studies.”¹²³

2.10.4 Methylphenidat zur Diagnosesicherung

1966 stellte Sainz, New York, unter dem Namen „Hyperkinetic Disease of Children“ (HDC) seine Befunde zur Diagnostik und Therapie vor. Neben der identischen Symptombeschreibung sieht er die Ätiologie der Erkrankung in einem mehrere Faktoren betreffenden Zusammenspiel. Er beschrieb sie wie folgt: „On the basis of the preceding data, I would like to suggest that this syndrome is probably an organic condition which constitutes an individual disease state, its pathology being focal or focal-diffuse brain injuries which create a characteristic clinical picture: hyperkinesias, low attention span, irrelevant verbosity, high pain threshold, skewed learning and confabulation.”¹²⁴ Als Therapie sieht er die medikamentöse Amphetamintherapie an erster Stelle. Dabei empfiehlt er Methylphenidat als Mittel der ersten Wahl. Er schrieb: „Ritalin is the drug of choice, as it produces a minimum of side effects.“¹²⁵

¹²³ Werry, Archives of General Psychiatry, 1968, p.15

¹²⁴ Sainz, Diseases of the Nervous System, 1966, p.49

¹²⁵ *ibid.*, p.50

Erst wenn das Kind durch die Medikation soweit in der Lage ist, an anderen Therapiemaßnahmen teilzunehmen, können diese zusätzlich eingesetzt werden. Außerdem beschreibt er einen Test, der eindeutig die von dieser Erkrankung betroffenen Kinder identifiziert. Er beschrieb den diesen wie folgt: „We have devised a test that we find almost 100% effective. The hyperkinetic child is placed in a playroom, watched by a parent, and is administered 10 mg Ritalin (ages 4 to 6) or 20 mg Ritalin (ages 7 to 11). Complete disappearance of hyperkinesia ensues in 15 minutes to one hour after oral administration of the drug in HDC syndromes, and overactivity is increased in other conditions.”¹²⁶

¹²⁶ Sainz, Diseases of the Nervous System, 1966, p.49

2.11. Wissenschaftliche Auseinandersetzung mit den Grundlagen der medikamentösen Behandlung in den 60er Jahren

Die 60er Jahre waren in den USA zwar geprägt von einem großen Forschungsdrang im Bezug auf die hyperkinetische Erkrankung und ihrer Behandlungsmöglichkeiten. Es wurden zahlreiche Wirksamkeitsstudien und Ätiologiemodelle publiziert. Allerdings gab es nur ansatzweise eine Auseinandersetzung über die Psychopharmakabehandlung bei den betroffenen Kindern. Diskutiert wurde unter anderem das eventuelle Abhängigkeitspotential der Substanz Methylphenidat.

2.11.1. Abhängigkeitspotential und Placeboeffekt

Rioux warf schon 1960 die Frage nach dem Abhängigkeitspotential von Ritalin® auf. Er sah in diesem Medikament durchaus ein Potential für eine Abhängigkeit, jedoch sah er eher das Problem im Medikamentennutzer an sich begründet. Sollte der Patient über Abhängigkeitsstrukturen verfügen, wäre das Abhängigkeitspotential erhöht. So folgert er: “ Strictly speaking, from the point of view of the drug itself, Ritalin belongs to the group of drugs with the dual potentiality of addiction and habituation. “¹²⁷

¹²⁷ Rioux, Diseases of the Nervous System, 1960, p.349

In diesem Zusammenhang erschien 1964 ein Fallbericht von Pollack, in dem er über einen erwachsenen Patienten berichtete, der wegen einer vorliegenden Depression ungewöhnlich hohe Dosen Methylphenidat konsumierte und dies später ohne Probleme absetzen konnte. Er schrieb: „ This case is of interest in that it demonstrates the relative safety and freedom of toxicity when Methylphenidate hydrochloride was taken in huge doses of 1000 mgs. or more daily. As far as can be determined from the literature and the manufacture of methylphenidate hydrochloride, this is the first reported case in which such large doses were taken consistently over a period of many months. The freedom of toxicity, side effects, and the lack of physical dependency is noted. There thus appears to be a very wide margin in the use of this drug. This is important since, in the past, many physicians have reported failure with the use of methylphenidate hydrochloride because of the small dosages which were used.”¹²⁸

Neben dem Abhängigkeitspotential wurde auch der Placeboeffekt in der Behandlung von Kindern diskutiert. Mc Dermott wies auf diesen Effekt 1965 in seinem Artikel im *American Journal of Psychiatry* hin: „ While investigation continues toward better defining the exact pharmacological action of these drugs on the central nervous system, it is no less important to consider carefully „placebo effect“ as another factor in determining the patients response to the drug. Since children so frequently attribute magical powers to medicine, the understanding of this factor is of crucial

¹²⁸ Pollack, *American Journal of Psychiatry*, 1964, p.190

importance.”¹²⁹ Er beschrieb hierzu die Geschichte des achtjährigen Dick, der wegen Hyperaktivität, Aufmerksamkeitsdefizit und schlechten Schulleistungen in der Klinik vorgestellt wurde. Er wurde mit 10 mg Dexedrin pro Tag behandelt. Die Eltern sollten zur Wiedervorstellung und Weitermedikation kommen, wenn die Tabletten zu Ende wären, was die Eltern allerdings missverstanden und dachten, wenn die Tabletten alle sind wäre die Behandlung zu Ende. Das führte dazu, dass der Patient nach Ablauf der ersten Medikation keine weitere bekam, im Glauben, die Krankheit sei geheilt. Auf spätere Nachfragen stellte sich genau dies heraus: „ They (die Eltern) related how eagerly Dick had counted the days until his treatment would be finished, and how, following discontinuation of the drug, his adjustment had continued to improve at the same rate as before.“¹³⁰

2.11.2. Untersuchungen zur Medikamentenwirksamkeit

Freemann, Philadelphia, gab mit seiner 1966 erschienenen Arbeit „ *Drug Effects on Learning in children, A Selective Review of the Past Thirty Years*“ über die Medikamenteneffekte in der Behandlung von Kindern mit Lernschwierigkeiten einen kritischen Überblick über einen Teil der eingesetzten Substanzen. Er schränkte seine Übersichtsarbeit folgendermaßen ein: „ Learning can be markedly influenced by such factors as motivation, attention, concentration, persistence, fatigue, boredom,

¹²⁹ Mc Dermott, American Journal of Psychiatry, 1965, p.923

¹³⁰ *ibid.*, p.924

anxiety, depression, and physical illness. It would be impractical, if not impossible, to attempt an exhaustive review of every drug study dealing with such variables. Drugs reported to have a significant influence on learning, performance, and behavior related to learning during the past 30 years will be reviewed with special attention directed to the methodologically more adequate studies.”¹³¹ Er ging in seiner Arbeit auf die Problematik von pharmakologischen Studien an Kindern ein, die Schwierigkeiten im Studiendesign und dem daraus erwachsenden Problem eines nicht vorhandenen Diagnosemodells. Er schrieb: „ Major problems also occur in regard to the sample, or population to be studied. The sample may be too small to provide effective statistical evidence. A basic question in drug studies is how representative the sample is for the problem under study. Many factors cause bias. There is, for example, no generally accepted diagnostic system for behavioral disorders, so that most groups are heterogeneous and may include patients with different prognoses and perhaps conditions with different remission rates.”¹³² Ferner fasste er die Studienergebnisse in einzelne Substanzklassen zusammen, um so einen Überblick über die einzelnen verwendeten Medikamente und ihre Wirksamkeit zu geben. Unter der Rubrik Amphetamine war zu lesen: „ While the usefulness of this class of drugs has become almost axiomatic in child psychiatry, it should be clearly recognized that the most studies employing the amphetamines leave a great deal to be desired and that the final word is not yet available. In a recent personal communication, Denhoff (1966) stated that he still believes the amphetamines are

¹³¹ Freemann, *Journal of Special Education*, 1966, p.18

¹³² *ibid.*, p.20

efficacious in the treating the brain-damage child, but agreed that no specific proof is currently available.”¹³³ Freemann kam zu dem Schluß, dass es zu dieser Zeit keine adäquate kontrollierte Studie gäbe, die einen Beweis für die Amphetamin-Behandlung von Kindern mit Lernschwierigkeiten, Hyperaktivität und ähnlichen Symptomen erbringen konnten. Zwar gäbe es gut begründete Ansätze für diese Behandlung, der Beweis fehle allerdings. Für Methylphenidat führte er an: „Methylphenidate appears promising, but more research is necessary.“¹³⁴

Millichap und Fowler erstellten 1967 eine Zusammenfassung von Studien zur Wirksamkeit der benutzten Medikamente bei der Behandlung von „minimal brain dysfunction“. Auch sie führten hierbei die Schwierigkeit der Beurteilung der Erkrankung an sich auf: „Since the causes of the hyperkinetic syndrome and other manifestations of “minimal brain dysfunction” are diverse and often uncertain, no specific treatment is available, but some symptoms may be benefited by drugs and special methods of education. Form both etiologic and therapeutic standpoints, the arbitrary classification of several varied syndromes under one descriptive term may be misleading, and a detailed neurologic diagnosis of each patient is advised.”¹³⁵

In ihrem Aufsatz erstellen sie eine Art Rangliste der einzelnen Substanzen. Ihr Vorgehen beschrieben sie folgendermaßen: “ In the present study the literature has been reviewed and the results of drug trials tabulated. Treatments are analyzed and listed in order of choice according to effectiveness and toxicity. The method of trial is

¹³³ Freemann, Journal of Special Education, 1966, p.30

¹³⁴ *ibid.*, p.35

¹³⁵ Millichap, Fowler, Pediatric Clinics of North America, 1967, p.768

indicated, so that those lacking in controls and employing subjects assessments of behavior may be compared with the relatively small number of well controlled studies.”¹³⁶ Sie untersuchten die damals gängige Medikation, wie Stimulanzien, Tranquilizer und Antikonvulsiva.

Die nachfolgende Tabelle stellt die untersuchten Substanzen und die prozentuale Veränderung des Verhaltens bei den untersuchten Patienten dar.

Zusammenfassung der Ergebnisse von Millichap und Fowler 1967

Name of drug	Dosage (mg)	Total patients	Patients improved	Patients with side effect
Methylphenidate	5-60	337	83%	14%
Amphetamine	5-30	610	69%	12%
Chlordiazepoxide	5-30	237	60%	18%
Chlorpromazine	10-50	153	55%	25%
Deanol	50-150	239	47%	7%
Reserpine	0,25-0,5	165	34%	>1%
Totals		1741	62%	12%

Vgl. Millichap/Fowler, 1967

Mit durch diese Studie wurde Methylphenidat zur wirksamsten Substanz bei der Behandlung der hyperkinetischen Störung.

¹³⁶ Millichap, Fowler, *Pediatric Clinics of North America*, 1967, p.768

2.12. Wissenschaftliche Auseinandersetzung mit den Grundlagen der medikamentösen Behandlung und Beginn der gesellschaftlichen Diskussion in den frühen 70er Jahren

2.12.1. Der Anstoss zur öffentlichen Diskussion

Am 29 Juni 1970 erschien in der *Washington Post* der Artikel „Omaha Pupils given „Behavior“ Drugs“, der erstmalig eine öffentliche, gesellschaftliche Diskussion über die Psychopharmakomedikation bei Kindern nach sich zog. In diesem Artikel wurde auf die steigende Zahl der Verschreibungen aufmerksam gemacht und ebenso auf die Verschreibungspraxis. Maynard schrieb: „ Between 5 and 10 per cent of the 62000 school children in this city in the American midlands are taking „behavior modification“ drugs prescribed by local doctors to improve classroom deportment and increase learning potential. The children being given the drugs have been identified by their teachers as “hyper-active” and unmanageable to the point of disrupting regular classroom acitivity.”¹³⁷ In seinem Artikel beschrieb Maynard, wie Lehrer und Ärzte in Seminaren zu dem Thema “Problematische Schüler“ mit der Möglichkeit der Methylphenidatmedikation in Berührung kamen und ihnen gezeigt wurde, welche Verbesserung diese Schüler durch eine Medikation haben können. Maynard zitierte einen Kinderarzt aus Omaha dazu: „ .., we know these children become more successful. They become more selfconfident. [...].They are definitely happier. One of my mothers came home from a meeting and found her child’s homework finished on

¹³⁷ Maynard, Washington Post, 1970

the table. And the child had written a note saying, "Thank you, mother, I feel much happier".¹³⁸ Aber auch das Gegenteil wurde in Maynard's Artikel beschrieben. Eltern der Schüler seien bedrängt worden, wenn sie einer Medikation nicht zustimmten. „... the teacher badgered us on the phone for a month and a half. She called every night.“¹³⁹

Durch diesen, wenn auch wissenschaftlich unfundierten Artikel begann eine Diskussion, die auch in der wissenschaftlichen Fachwelt Wellen schlug.

2.12.2. Reaktionen durch verschiedene Gremien

1970 wurde ein Sachverständigengremium von der amerikanischen Regierung eingesetzt, das sich mit der Amphetaminbehandlung bei Kindern beschäftigte. Dieses erklärte die Amphetaminbehandlung als sichere und geeignete Medikation bei Kindern mit hyperaktiver Verhaltensstörung. Es wurde jedoch von ihnen eine adäquate Diagnostik gefordert. Bazell beschrieb dies in seinem Artikel der 1971 in der medizinischen Fachzeitschrift *Science* erschien: „ It is important to recognize the child whose inattention and restlessness may be caused by hunger, poor teaching, overcrowded classrooms, or lack of understanding by teachers or parents. Moreover, it noted that adequate diagnosis may require the use not only of medical, but of special

¹³⁸ Maynard, Washington Post, 1970

¹³⁹ *ibid.*

psychological, educational, and social resources.”¹⁴⁰ Von dieser adäquaten Diagnostik sei man jedoch weit entfernt. Deutlich wurde dies bei der Anhörung. „ An individual physician, however, is not obliged to consider such factors in his diagnosis. And testimony before the Gallagher subcommittee indicated that many children were receiving the drugs from general practitioners whose primary diagnosis consisted of the advice of school officials that the child was doing poorly in school.”¹⁴¹

Ebenfalls 1970 setzte sich das *Committee on Drugs der American Academy of Pediatrics*, als Reaktion auf diesen Zeitungsartikel und die Reaktionen in der Öffentlichkeit, mit der Evaluation der pharmakologischen Behandlung bei Verhaltensstörungen bei Kindern auseinander. Auch hier wurden wieder die schon bekannten Schwierigkeiten aufgeführt: „These stem from factors such as (1) the lack of uniform terminology, (2) marked variability in methodology for evaluation, (3) the absence of standardized requirements for precise diagnosis and classification of the symptomatology constituting learning impediments, and (4) the paucity of long-term, properly controlled studies.”¹⁴² Sie versuchten einheitliche Studienkontrollbedingungen festzulegen, so dass Ergebnisse überprüfbar und vergleichbar würden. So fordern sie beispielsweise doppelblinde, placebo-kontrollierte Studien mit cross-over Design, eine ausreichende Patientenzahl, vergleichbare Testsituationen, verschiedene Beurteiler und einiges mehr. Sie kamen zu dem Schluß, dass die medikamentöse

¹⁴⁰ Bazell, Science, 1971, p.1223

¹⁴¹ *ibid.*, p.1223

¹⁴² American Academy, Pediatrics, 1970, p.142

Therapie durchaus vielversprechende Ansätze zeigte, jedoch eine verbesserte Überprüfung unbedingt nötig sei.

2.12.3. Reaktionen in der Fachwelt

Auch Safer, University of Baltimore, setzte sich 1971 mit der Amphetaminmedikation bei Kindern mit Schulproblemen auseinander. Er beschrieb die Problematik der Öffentlichen Kontroverse: „ A public controversy over the use of drugs to control hyperactive and problem behavior in elementary school students has been noteable for over a year now, and shows no signs of lessening. Newspaper reports of wide-spread prescribing of stimulant drugs to Omaha school children stirred up fears of drug abuse and political figures in Nebraska and New Jersey raised the alarm.”¹⁴³ Er versuchte sich mit den einzelnen Kritikpunkten, die in der Öffentlichkeit laut geworden waren, auseinander zu setzen. Es sei nachvollziehbar, dass die Lehrer diejenigen seien, die auf Medikation drängten, da im Unterricht das Verhalten der Kinder als störend auffiele. Auch die Forderung, dass Medikation der letzte Schritt nach vielen anderen, wie beispielsweise spezielle Klassen, verbesserte Lernmethoden usw. sein sollte, sieht er als typisches Phänomen bei der Psychiatrischen Behandlung. Lediglich in der Frage der Diagnostik und in der Verschreibungspraxis sieht er begründete Schwierigkeiten: „The role of the physician in prescribing pills for hyperactive problem children is frequently a difficult one.

¹⁴³ Safer, Journal of School Health, 1971, p.491

Schools often pressure him to give medication to trouble-making children without conveying in advance basic school information which would clarify the child's behaviour and learning difficulties. [...]. The diagnostic issue deserves further discussion because the indications for prescribing stimulant medications to children is not simple. Misbehavior certainly is not diagnostic of hyperactivity, even though developmentally hyperactive children have more behavior problems than do their peers."¹⁴⁴

Leon Eisenberg, von der kinder- und jugendpsychiatrischen Abteilung der John Hopkins Universität in Boston, setzte sich in seiner Arbeit erneut mit den Schwierigkeiten psychopharmakologischer Studien an Kindern auseinander. Er beschrieb die Problematik folgendermaßen: „ At the heart of the problem lies the dubious ethic of experimenting with drugs in normal children. Whereas it would appear legitimate to secure adult volunteers who are willing to undergo a potential hazard after being informed of the risk because of their conviction that they are contributing to medical knowledge, few of us are convinced that parents should ask to “volunteer” their children under similar circumstances. [...]. The fact that stimulant drugs reliably produce enhanced attention and diminished purposeless motor activity in hyperkinetic children permits no informed conclusion as to what such drugs would do in normal children. Such knowledge would give us a better basis for interpreting the findings in the disturbed child. Nonetheless, we have not undertaken such studies."¹⁴⁵

¹⁴⁴ Safer, Journal of School Health, 1971, p.493

¹⁴⁵ Eisenberg, American Journal of Orthopsychiatry, 1971, p.372

Zudem stellte er den Behandlungswunsch des Patienten in Frage. Anders als bei Erwachsenen, die mit einem Problem in die Klinik kommen und Behandlung wünschen, sei es bei den betroffenen Kindern so, dass nicht diese den Behandlungswunsch hätten, sondern ihr Umfeld. Dies aber wirft für ihn die Frage auf, warum ein Umfeld entscheidet, das Kind sei behandlungsbedürftig sei. „Is the child designated as „patient“ because his mother is anxious about behavior that on a normative scale would be considered average? Is he brought for treatment because his teacher is angered by normally assertive behaviour that threatens her authority? Does the court designate his problem “psychiatric” simply because alternative ways of dealing with it are unavailable even though the pathology is social (as is all too often the case in children found to be neglected or delinquent)? ”¹⁴⁶

Trotz allem sah er einen nicht unerheblichen Nutzen in der psychopharmakotherapeutischen Medikation, wenn man bei der Diagnostik und der Verschreibung die erwähnten Schwierigkeiten nicht außer Acht ließe. Außerdem sei die Medikation nur ein Hilfsmittel, keine ursächliche Medikation. „Our goal is the healthy development of children. Stimulant drugs may be helpful in suppressing symptoms that interfere with learning. But these agents do no more than make it possible for the child to learn; in themselves, they teach him nothing.”¹⁴⁷

Auch Barbara Fish beschäftigte sich mit den Schwierigkeiten zu den Studien und der Terminologie in ihrer Arbeit die 1971 in der Fachzeitschrift *Archives of General*

¹⁴⁶ Eisenberg, American Journal of Orthopsychiatry, 1971, p.374

¹⁴⁷ *ibid.*, p.378-379

Psychiatry erschien: „... the terms „hyperkinetic syndrome“, „minimal brain dysfunction“, and their many synonyms have frequently been used to define children treated with drugs, without diagnosing the mental disorders, as if these terms for hyperkinetic children defined a clearcut entity. Yet without additional qualification or description, the terms are so vague and so over inclusive that one can neither make sense out of the clinical reported nor apply the findings to larger populations.“¹⁴⁸

1972 erschien ein Leserbrief unter dem Titel: „The drug treatment of learning disorders: Continuing confusion“. Freemann setzt sich aus der Sicht eines behandelnden praktischen Arztes mit den bekannten Schwierigkeiten auseinander.

„ In the management of learning disabilities and behavioral disorders, alternative methods of treatment (guidance of parents, environmental manipulation, school consultation, psychotherapy, behavior therapy) ususally place a much greater burden upon the physician´s time and energy. There is thus an inherent danger that the prescription of psychoactive drugs will become a tempting habit, reinforced by the temporary relief that the physician obtains when a child with a complexe problem leaves his office. [...]. Confusion about diagnostic categories, symptoms, causation, and natural course of learning problems only adds to the difficulties faced by the busy clinican who attempts to sort out conflicting recommendations in the literature.“¹⁴⁹

Er kritisiert ebenfalls, dass, obwohl die Amphetaminmedikation bei Kindern schon 35 Jahre im Einsatz sei, kaum adäquat kontrollierte Studien vorhanden seien, die ihre Wirksamkeit als effizient darstellen könnten.

¹⁴⁸ Fish, Archives of General Psychiatry, 1971, p.193

¹⁴⁹ Freemann, Journal of Pediatrics, 1972, p.112

Auch De Long, Michigan, beteiligte sich an der Diskussion über die Psychoaktive Medikation bei Kindern. In diesem Bericht geht es erneut um die Studienschwierigkeiten und das „Diagnosedilemma“. In seiner Einleitung war folgendes zu lesen: „There is little question but that the problem of children who are hyperactive is both widespread and serious concern. Moreover, there appears to be little question that the treatment though satisfactory in some ways, raises more questions for the critical observer and physician than it answers.“¹⁵⁰ Er diskutierte die schlechte Studienqualität, die es nicht ermöglichte, Vergleiche oder standardisierte Aussagen ableiten zu können. Er schrieb: „Among the drugs used to treat hyperactivity are methylphenidate hydrochloride, amphetamines, chlordiazepoxide, chlorpromazine hydrochloride, deanol acetamidobenzoate, and reserpine. Although methylphenidate appears to be the most favored drug, documentation for this is difficult to find. Most researchers give another study credit. The one study reputed to assess the relative efficacy of several of the previously named drugs is highly questionable.“¹⁵¹ (De Long, Am J Dis Child, 1972) De Long bezog sich hierbei auf die Studie von Millichap et al. 1967.

Eisenberg sah ebenfalls Schwierigkeiten durch das „Diagnosedilemma“ bedingt. Er schrieb dazu: „Current American Psychiatric Association diagnostic nomenclature includes the term: „hyperkinetic reaction of childhood“ to describe this set of symptoms, the World Health Organization is proposing: „hyperkinetic syndrome.“

¹⁵⁰ De Long, American Journal of Diseases of Children, 1972, p.177

¹⁵¹ *ibid.*, p.180

Both terms have the virtue of stressing the symptom constellation and of by-passing the uncertainties surrounding cause. Many clinicians label the same behaviour “minimal brain dysfunction” or “minimal brain damage” in view of the frequent association of the behaviour profile with “soft” neurological tests and a history that suggests biological rather than psycho-social causation. Whatever the terminology, diagnosis depends upon clinical acumen, there are no pathognomonic findings. [...]. The diagnosis of the hyperkinetic syndrome is based upon the history and the symptom profile rather than upon special tests or examination.”¹⁵² Hier beschrieb er sehr gut das eigentliche Problem bei der Erkrankung im Bezug auf die dann anstehende medikamentöse Therapie, die bei Diagnosestellung erfolgen würde. Dadurch, dass die Erkrankung nicht wirklich objektiv klassifizierbar war, blieb viel Raum für Spekulation. So schrieb Eisenberg in einem weiteren Artikel: „Some may wonder whether drug treatment has any justification in the face of this potential hazard; there are those who argue that the diagnosis of hyperkinesis is an epithet hurled at a „nonconforming“ or even a „creative“ child. Agreed, any diagnosis that lacks pathognomonic findings is a subject to abuse.”¹⁵³

Eisenberg, New York, beschäftigte sich ebenfalls eingehend mit diesem Thema. Er sah die medikamentöse Therapie als hilfreiche Stütze, die von Lehrern und auch von Eltern eingefordert würde: „It is not uncommon at present for teachers and school administrators, as well as for some parents, to request that physicians use behaviour

¹⁵² Eisenberg, Pediatrics, 1972, p.709

¹⁵³ Eisenberg, New England Journal of Medicine, 1972, p.249

modifying drugs to treat such children.”¹⁵⁴ Allerdings sah er die medikamentöse Therapie eingebettet in einem Gesamtkonzept der Behandlung, die aus mehreren Säulen besteht. Entscheidend sei jedoch seiner Meinung nach auch die Elternarbeit und spezielle Unterrichts- und Erziehungsprogramme für die betroffenen Kinder. Desweiteren bemängelt auch er wieder die schlechte Studienlage. „Flaws in methodology have been present in many of the drug studies. Placebo effect and the Hawthorne effect¹⁵⁵ have been found to be marked. Personnel involved in double-blind studies are often able to guess which children receiving the active drug. Most studies have been limited to small numbers of subjects, and the populations studied have not been uniform. Variables in subject material have included age and the presence or absence of mental retardation, overt seizures, and gross neurologic deficits. When hyperactivity has been the major abnormality in the subjects, the behaviour disorder of which this symptom is part has often not been further delineated. The measurements used to assess change, mainly observational ratings and various psychological tests, have not been uniform. Finally, many studies are

¹⁵⁴ Erenberg, *Journal of Pediatrics*, 1972, p.359

¹⁵⁵ Der *Hawthorne-Effekt* ist ein Phänomen der gruppenbasierten Beobachtungsstudien. Er beeinflusst die Resultate durch die Tatsache, dass Teilnehmer einer Studie wissen, dass sie an einer Studie teilnehmen. Die Theorie nimmt an, dass dieser Prozess durch die psychologische Stimulierung verstärkt wird, dass diejenigen, die ausgewählt werden, sich wichtiger fühlen. Anders gesagt: Wenn Teilnehmer wissen, dass sie Teil eines Experiments sind, werden sie ihr Verhalten ändern. Dadurch werden Forschungsergebnisse gestört.

conducted as short-term experiments in an artificial laboratory setting, how these results apply to the real-life situation is unknown.”¹⁵⁶

1973 erschien unter dem Titel “The making of a myth” ein Leserbrief von E. Arnold und W. Knopp, von der psychiatrischen Universitätsklinik, Columbus. Sie kritisierten, wie schon De Long 1972, die Studie von Millichap et al. 1967. Diese stütze sich auf einen Rückblick der vorhandenen Wirksamkeitsstudien und würde keinen Vergleich zulassen, wie ihn die Autoren vorgenommen hätten. Sie bemerkten hierzu: „ This study, incidentally, made no distinction between the improvement rates for the two drugs, reporting 70% for both. None of the studies cited by Millichap and Fowler compared methylphenidate and dextroamphetamine in the same study. Therefore, to compare the average percent improvement for the two drugs would be analogous to comparing gallons of grapes measured by a temperamental artist with kilograms of berries measured by a compulsive scientist.”¹⁵⁷ Zudem hätte Millichap ein Jahr später in einem Artikel im *Journal of American Medical Association* (JAMA) die Prozentzahlen einfach übernommen und geschrieben: „Review of the literature that include adequate data showed that methylphenidate is the drug of choice.“¹⁵⁸ Dieser Mythos hatte sich bis 1972 durchgesetzt, als Millichap in einem Artikel davon sprach: “The expected incidence of behavioral control for these drugs is 83% and 69%, respectively.“¹⁵⁹ Die Leserbrief-Autoren bezweifelten nicht, dass die

¹⁵⁶ Erenberg, *Journal of Pediatrics*, 1972, p.360

¹⁵⁷ Arnold, Knopp, *Journal of American Medical Association*, 1973, p.1273

¹⁵⁸ *ibid.*, p.1274

¹⁵⁹ *ibid.*, p.1274

Substanzen unterschiedliche Erfolgsraten aufweisen könnten, jedoch dürfe man nicht einen Mythos kreieren, der auf falschen Grundlagen basierte. Das würde dazu führen, dass die behandelnden Ärzte nicht mehr frei handeln würden und automatisch das teurere Methylphenidat anstatt des preiswerteren Dextroamphetamins verschrieben. „ In this light, it is not surprising that we have in the past year been assured by colleagues who have neither the time nor the inclination to pursue this as thoroughly as we have, that, „of course“, methylphenidate is better than dextroamphetamine.“¹⁶⁰

Noch zwei weitere amerikanische Autoren setzten sich kritisch mit der medikamentösen Behandlung von hyperaktiven Kindern auseinander. Sroufe und Stewart schrieben in ihrem Artikel dazu: „ More than 150000 children with behavior or learning problems are now being treated with stimulant drugs, with the number apparently increasing rapidly as proposals for massive screening begin to appear. Since the prevalence of hyperactivity is about 5 per cent of children in elementary school, and that of specific reading disability 3 per cent, there is a very large population of children who might be treated this way. We believe that the use of stimulant drugs should be critically appraised before society moves farther in this direction.“¹⁶¹ Sie diskutierten den Effekt der Medikation, der hauptsächlich in einer Konzentrationssteigerung liege, den betroffenen Kindern aber nicht helfen würde, ihre Probleme zu lösen. Auch die Diagnosefindung wurde von ihnen kritisiert. Zwar

¹⁶⁰ Arnold, Knopp, Journal of American Medical Association, 1973, p.1274

¹⁶¹ Sroufe, Stewart, New England Journal of Medicine, 1973, p.407

hätte man sich auf eine einheitliche Bezeichnung geeinigt, jedoch wäre dies nur eine Zusammenfassung von Symptomen, die die verschiedensten Ursachen hätten, die nicht alle gemeinsam vorkommen müssten und sich durch keinerlei Konsistenz auszeichnen würden. Auch sie bemängeln erneut die Studienqualität. Sie äußerten in ihrem Artikel die Sorge, dass durch eine vorschnelle Medikamentengabe, die Bemühungen der Eltern und Lehrer, den betroffenen Kindern anderweitig Hilfestellung zu geben, reduziert würde. Ferner warfen sie die Frage auf, ob nicht zu viele Kinder diese Medikation bekämen, obwohl es eigentlich keine Grundlage dafür gäbe. „ We do not question the fact that for some of these children, not to mention their families and teachers, benefit from treatment with stimulants. However, we urge greater scepticism about the immediate effects on children's self-esteem and their learning, and even more about the effects of long-term treatment with these drugs. There are promising alternative approaches to the management of children with these problems, all of which involve the child's learning control of his own behaviour. The basic flaw of drug treatment is that it cannot teach a child anything, and it is not yet established that drug treatment makes the child more accessible to other intervention techniques. A few physicians have suggested that the treatment of problem children with stimulants is analogous to the treatment of diabetic patients with insulin. Admitting that the characteristic behaviour of a hyperkinetic child may continue into adulthood, they argue that it is logical to maintain such patients on stimulants indefinitely. The lack of data demonstrating the persistence of drug effects and failure to establish an organic origin for the majority of these children underscore the presumptive nature of this position. In addition, such a hypothesis raises broad

social and ethical questions that must be dealt with before such a practice is considered.”¹⁶²

Dies zeichnet in groben Zügen die zunächst verhaltene Diskussion unter Fachleuten von Beginn des Einsatzes der Medikation bis zu Beginn der öffentlichen Diskussion, die seit ihren Anfängen 1970 in einer ähnlichen Problematik bis heute bestehen blieb und wohl auch in Zukunft weiter für Kontroversen sorgen wird.

¹⁶² Sroufe, Stewart, New England Journal of Medicine, 1973, p.411

3. Diskussion der Ergebnisse

„The present report, based on 12 years clinical experience and involving observations on the behavior of more than 350 individual maladjusted children who were treated with these drugs (Benzedrine/Dexedrine) for various periods while under psychiatric observation, has been prepared with the hope that it may prove a useful source of reference to pediatricans, psychiatrists and others interested in the clinical treatment of childrens behavior disorders.”¹⁶³ Dies schrieb Bradley, nachdem er 13 Jahre lang vergeblich versucht hatte, seine Entdeckung in der Fachwelt zu etablieren. Er veröffentlichte in dieser Zeit fünf eigene Studien zu seiner Entdeckung, und weitere Studien wurden von Mitarbeitern des Emma Pendleton Hospitals veröffentlicht. Auch Safer wies in seinem Artikel 1971 darauf hin: „In his 1937 report on this treatment, Bradley found that stimulants calmed most disturbed and restless children and, in addition, improved their motivation to learn. Some interest was created by the study but only about a dozen clinical research papers were written on the subject between 1937 and the early 1950´s.”¹⁶⁴

Es stellt sich die Frage, warum seine Erkenntnisse in der Fachwelt nicht die Beachtung fanden, die sie 20 Jahre später beginnend erfuhren.

¹⁶³ Bradley, Pediatrics, 1950, p.24

¹⁶⁴ Safer, Journal of School Health, 1971, p.491

Mortimer Gross beschrieb die Tatsache der Entdeckung der Wirkung der Amphetamine durch Bradley und die Nicht-Anerkennung durch andere Kollegen in einem Leserbrief von 1995 wie folgt: „ I think it is worth reporting, since it was a unique discovery that led directly to the incredible success of the use of stimulant medications in the treatment of what now is termed attention deficit disorder but was, in the climate of the times, systematically ignored by the medical profession for decades.”¹⁶⁵

Seit 1937 war durch Bradley eine Behandlung der genannten Verhaltensauffälligkeiten bei Kindern bekannt. Doch erst Ende der 50er Jahre richtete sich das Augenmerk der behandelnden Mediziner einerseits auf die Verhaltensauffälligkeiten, andererseits auf deren Behandlung. Das bedeutet, dass sich in den fünfziger Jahren Gegebenheiten verändert haben müssen, die die Grundlage schufen für den Durchbruch von Bradleys nosologischen und therapeutischen Erkenntnissen.

3.1. Entwicklung der Erkrankung AHDS

1902 wurden die genannten Verhaltensauffälligkeiten bei Kindern erstmals in einer Medizinischen Fachzeitschrift (Lancet) von George Still beschrieben. Doch erst in

¹⁶⁵ Mortimer Gross, American Journal of Psychiatry, 1995, p.298

den fünfziger Jahren schienen diese zu einem Problem im größeren Ausmaß zu werden, so dass man begann, sich intensiver damit auseinanderzusetzen. In dieser Zeit wurde auch ein Name für die große Anzahl von Verhaltensauffälligkeiten bei Kindern gesucht, um diese als eine einheitliche, vergleichbare Erkrankung zu definieren. Dabei entstand eine Vielzahl von Bezeichnungen: „ acting-out child syndrome, aggressive behavior disorder, character impulse disorder, choreiform/choreatiform syndrome in children, driven child syndrome, hyperactive child syndrome, hyperkinetic child syndrome, hyperkinetic impulse disorder, hyperkinetic behavior disorder syndrome, minimal brain dysfunction, minimal chronic brain syndrome, minimal cerebral dysfunction, neuropsychiatrically impaired child syndrome, organic behavior syndrome, organic drivenness, overactive behavior, overt behavior, psychoneurological impairment, psychoneurologically disturbed child syndrome, syndrome of minimal brain damage,...“¹⁶⁶ Diese Aufzählung soll die Vielzahl der Symptomnamen zeigen, die es zur damaligen Zeit gab und die damit verbundenen Schwierigkeiten verdeutlichen, die Erkrankung zu charakterisieren.

Auch die gesellschaftlichen Veränderungen in dieser Zeit waren mit ausschlaggebend für die Entwicklung dieser Erkrankung. 1959 erwähnten schon Prechtel und Stemmer die Probleme der Gesellschaft mit diesen verhaltensauffälligen Kinder: „Die überbeweglichen, unruhigen Kinder, die wegen ihres unbeherrschten Verhaltens und schlechter Schulleistungen oft sehr erhebliche Probleme und Belastungen für Eltern und Schule darstellen, sind häufig. Sie finden den Weg zum

¹⁶⁶ Schmidt, Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie, 1973, S.251

Arzt oder Kinderpsychologen, da die Aufgaben für ihre Erzieher schließlich unlösbar werden.“¹⁶⁷

Ende 50er Jahre wurden, häufig initiiert durch Lehrer, Schulleitung und Sozialarbeiter, immer mehr Kinder in den Kinderpsychiatrischen Ambulanzen mit den vorgenannten Symptomen vorgestellt. In einer erziehungswissenschaftlichen Zeitschrift stand 1966: „It is not uncommon for teachers, school counsellors, principals, and school psychologists to suggest or even request a trial of medication to alter a recalcitrant child's behavior, improve his attention span or emotional control, or reduce his distractibility or his hyperactivity. Improvement, and sometimes deterioration, in behavior are attributed by school personnel to the "drug" that a certain child may be taking.“¹⁶⁸

Auch Seidler erwähnte diese gesellschaftliche Problematik in seinem Artikel. Er schrieb dazu folgendes:“ Offen ausgesprochen wurde, dass man sich in Zeiten der Arbeitslosigkeit, des Doppelverdienertums, der stressigen Lern- und Ausbildungssituation weder häusliche Katastrophen noch schulisches Versagen leisten könne. Viel einfacher sei es, ein solches Kind zu medikalisieren, als den zeitaufwendigen Weg zu gehen, sich um Familie und Schule zu kümmern.“¹⁶⁹

Problematisch dabei und auch heute noch die Grundlage der andauernden Diskussion bleibt, dass der Erkrankung des ADHS keine eindeutige Ätiologie zugrunde liegt. Diller beschrieb dies bildlich: „ In 1950s the term MBD (standing for

¹⁶⁷Prechtl, Stemmer, Wiener medizinische Wochenschrift, 1959, S.461

¹⁶⁸Freemann, Journal of Special Education, 1966, p.17

¹⁶⁹Seidler, Deutsches Ärzteblatt, 2004, S. B 210

minimal brain dysfunction) served as an umbrella for a large group of loosely related behaviors thought to originate in defects of the central nervous system.”¹⁷⁰

Es bestanden zwei entgegengesetzte Erklärungsmodelle: Ist die Erkrankung nun eine rein organisch bedingte Erkrankung im Hirnstoffwechsel der betroffenen Kinder oder nur ein gesellschaftlich begründetes Phänomen. Shorter beschrieb dies sehr anschaulich: “Take, for example, the question of boyhood. Whereas once Tom-Sawyer-esque enthusiasm was seen as part of the natural spirits of landhood, in the 1960s and after, a whole series of psychological diagnoses arrived to define such behavior as pathological. The bidding opened high, with “Minimal cerebral dysfunction” as it was called in the 1950s and 1960s. Tom Sawyer, in other words, had brain damage. When this diagnosis was discarded as obviously absurd, hyperactivity and inattentiveness were zeroed in on because boys can sometimes be exasperating to deal with in the classroom. Ignoring the perils of school-teacher psychiatry, educational professionals grasped gratefully for this new pathologizing of boyhood. In 1968, “hyperkinetic reaction of childhood (or adolescence)” entered the official nomenclature, supposedly manifest in restlessness and distractibility. In 1980, this became officially known as “attention deficit disorder with hyperactivity”. It is still unclear whether there is some core group of those diagnosed as “ADD” who have a real organic disorder.”¹⁷¹

¹⁷⁰ Diller, Batam Books, 1998, p.52

¹⁷¹ Eduard Shorter, 1997, p: 289-290

3.2. Die Karriere des Methylphenidats

Die fünfziger Jahre waren eine Zeit der „pharmakologischen Revolution“, auch in der Psychiatrie. Das erste Neuroleptikum „Chlorpromazin“ entwickelte Charpentier 1949 zur Steigerung der Wirkung von Schlafmitteln, nur zufällig entdeckte man die antipsychotische Wirkung bei schizophrenen Patienten. 1951 kam in den USA Meproamat[®] als erster Tranquilizer auf den Markt. 1948 wurde die therapeutische Wirkung der Lithiumsalze entdeckt und Mitte der 50er Jahre klinisch eingesetzt. 1954 entdeckte der amerikanische Psychiater Kline die antipsychotische Wirkung von Reserpin, einem Extrakt aus der Rauwolfiapflanze. 1957 wurden Iproniazid[®], ein MAO-Hemmer, welcher ursprünglich für die Tbc-Behandlung entwickelt wurde und in klinischen Versuchen antidepressive Wirkung zeigte, als Antidepressivum eingeführt, ebenso wurde 1957 das trizyklische Antidepressivum Imipramin[®] eingeführt. 1958 wurde von Janssen das heute am weitesten verbreitete Haloperidol entwickelt. Singh beschreibt diese Medikamentenentwicklung in ihrer Arbeit ebenfalls: “ Ritalin came to market at a time of extraordinary growth and competition within the pharmaceutical industry: According to one estimate, there were 150000 pharmacological preparations available in 1961 (when Ritalin was first licensed for the use in children for behaviour problems), of which 90 per cent did not exist in 1951. In 1961, approximately 15000 new drugs were being put on the market each year, while about 12000 were dying off each year.”¹⁷²

¹⁷² Singh, Science in context, 2002, p.592

Durch die Entwicklung neuer Substanzen und somit der Eröffnung neuer Behandlungskonzepte fanden Bradleys therapeutische Erkenntnisse nun Eingang in die wissenschaftliche Weiterentwicklung. Safer beschrieb diese Entwicklung: „In the mid 1950’s, major tranquilizers were being used in psychiatric hospitals and the whole at a rapid pace. A further impetus to the field area of psychopharmacology to develop occurred when drugs to treat depression were introduced in the late 1950’s. These two developments apparently caused a resurgence of interest in the use of drugs for problem children.”¹⁷³

Es wurde sehr viele neue Substanzen entwickelt und die Illusion tat sich auf, dass es bald Medikamente für alle Erkrankungen geben würde und man ohne viel Aufwand, einfach durch Einnahme einer Substanz, alles in Ordnung bringen könnte. Lasagna schrieb hierzu: „Advances in drug development have generated the false hope that most of our disease problems can be handled by drugs.”¹⁷⁴

Dies traf entscheidend auf die Erkrankung und Behandlung des ADHS zu. Die Kinder, die mit ihrer Nonkonformität massive Schwierigkeiten in fast allen Bereichen des alltäglichen Lebens hatten, ließen sich nun einfach mittels einer Substanz in eine gewisse Konformität zum gesellschaftlichen Leben eingliedern. Niemand hatte durch sein (Fehl-)verhalten die Erkrankung verursacht, man ging jetzt davon aus, dass es eine organisch bedingte Erkrankung war. Diese ließ sich ohne allzu großen Aufwand gut medikamentös behandeln. Diller sah das so: “The biological-origins theory of ADD has been embraced by physicians and patients alike. Physicians

¹⁷³ Safer, Journal of School Health, 1971, p.491

¹⁷⁴ Lasagna, Science, 1969, p.1227

generally are more comfortable prescribing medicine than spending time with patients; certainly it is quicker and less costly. Most parents of children with ADD also have welcomed the notion that brain chemistry is to blame. For many years psychotherapists had implied to parents - especially mothers - that it was their fault their children were having problems. Thanks to the biological explanation, now it's nobody's fault."¹⁷⁵

Auch Singh bemerkte in ihrer Arbeit: "When Ritalin came on the United States market in 1955, neither psychiatric diagnosis of children's behaviour, nor drug treatment for children's behaviour were commonplace."¹⁷⁶ Diese Feststellung von Singh zeigt sehr deutlich, dass durch die Substanz Methylphenidat eine Veränderung in der Betrachtungsweise der Verhaltensauffälligkeiten bei Kindern begann. Sie wurden in dieser Zeit erstmals zu einem Erkrankungskomplex zusammengefasst, die eine Behandlungsbedürftigkeit nach sich zog. Das Medikament identifizierte also die Erkrankung. Hier zeigt sich ganz deutlich, wie stark die Substanz Methylphenidat an der Entwicklung der ADHS Erkrankung beteiligt war und welches Wechselspiel zwischen Medikation und Erkrankung entstand. Diller beschrieb diese Abhängigkeit wie folgt: „Ever since Charles Bradley's discoveries focused attention on the role of stimulants in controlling abnormal child behavior, it had been believed that stimulants worked uniquely on hyperactive children. In other words, it was assumed that Ritalin (and related drugs) worked to correct the problem only if the problem existed. This

¹⁷⁵ Diller, Batam Books, 1998, p.103

¹⁷⁶ Singh, Science in context, 2002, p.577

meant that the drug could serve as a kind of litmus test for ADD. A positive response meant that the child "had" ADD."¹⁷⁷ Erst in den späten siebziger Jahren stellte man fest, dass der Einsatz als Diagnostikum ungeeignet war, da Methylphenidat auch bei "normalen Kinder" einem konzentrationssteigernden Effekt bewirkt.

Schon 1969 zeichnete sich dies bei einer Untersuchung von Conners und Eisenberg ab. Dabei wurde Kindern, die nur unter Lernschwierigkeiten mit leichten Verhaltensauffälligkeiten litten, Methylphenidat verabreicht und eine Verbesserung festgestellt. Dies bewog die Autoren dazu, die Frage in den Raum zu stellen, ob nicht alle schlechten Schüler von einer Stimulanzientherapie profitieren würden.

Bazell nahm dazu in seinem Artikel Stellung. „In one published study (Conners, Eisenberg, 1967, Archives of General Psychiatry), amphetamines were administered to children not diagnosed as hyperkinetic, but simply reported as having learning problems. When given daily doses of the drugs, most of the children in the study showed an improvement in their academic performance when compared with double blind controls. This study raises the as yet untested possibility that the classroom performance of many children might be elevated by daily doses of amphetamines. The public would surely object to a massive program of better learning through chemistry for school children. And while the HEW panel has declared that the treatment of hyperkinetic children is not such a program in disguise, the possibility still remains, so long as adequate regulation of individual doctors is lacking."¹⁷⁸

¹⁷⁷ Diller, Batam Books, 1998, p.32

¹⁷⁸ Bazell, Science, 1971, p.1223

Hierin zeigt sich aber deutlich, wie man zu dieser Zeit mit den sich eröffnenden Möglichkeiten dieser neuen Substanz umging. Man sah in dieser Zeit Medikation als ein Mittel, alles und jeden zur Norm zurückzuführen. Und das auf einem relativ unaufwendigen, kostengünstigen und zeitsparenden Weg. Sicher hatte die psychopharmakologische Therapie für viele Kinder einen großen Nutzen, jedoch muss man darauf verweisen, dass durch diese Entwicklung Kinder mit in die Behandlung eingeschlossen wurden, bei denen möglicherweise andere Behandlungsformen ähnliche Wirkungen hätten zeigen können.

In früher Zeit hatte man hauptsächlich mit langwierigen psychotherapeutischen Behandlungen versucht, die Symptomatik dieser Kinder zu verbessern. Durch die neue medikamentöse Therapie konnten anscheinend viele Kinder mit geringem Aufwand effektiv, was die Symptomatik betraf, behandelt werden. Auf diese Weise musste man nicht das Schulsystem hinterfragen, die Erziehungsvorstellungen, den Umgang mit den Kindern. Schon 1941 hatten Bradley und Bowen die Frage nach den sich eröffnenden Behandlungsmöglichkeiten aufgeworfen: „The use of pharmacological agents, such as amphetamine sulfate, offers a supplementary and relatively untried approach to the treatment of childrens psychiatric problems. This approach in no sense replaces that of modifying a child's surroundings and so removing the source of conflict. Neither can it offer the same assurance of mental health as do forms of psychotherapy with enable a child to work out his emotional problems, or which train him to deal with future difficulties. However, distressing surroundings cannot always be altered, and lack of facilities frequently make effective psychotherapy impossible. In such situations the simple administration of a drug that

produces an improved social adjustment or accelerated school progress may offer considerable assistance to some children.”¹⁷⁹

3.3. Konzerninteressen

Ausserdem standen natürlich auch rein finanzielle Aspekte beim Weg des Methylphenidats zum Medikament der ersten Wahl in der ADHS Behandlung im Vordergrund. Ciba-Geigy hatte das Patent auf die Substanz, und als sich abzeichnete, dass es gute Wirkung bei Kindern mit Verhaltensauffälligkeiten zeigte, wurden legitimerweise Gelder für die Forschung und die Werbung bereitgestellt.

„1961 schlug Ciba-Geigy vor, sein Amphetamin Ritalin® (Methylphenidat) bei funktionellen Verhaltensstörungen von Kindern zu verwenden. Als 1966 eine bis dahin unbekannte Krankheit, die minimale Gehirn Dysfunktion (MBD) definiert wurde, reagierte Ciba prompt mit einer Verkaufskampagne, die Ritalin® für diese Indikation anpries.“¹⁸⁰ Und so findet sich dann in den siebziger Jahren in medizinischen Fachzeitschriften eine vollkommen geänderte Werbung, wo statt des „müden“ Mannes vor einem Aktenberg plötzlich ein Schulkind sitzt und brav seinen Stift hält.¹⁸¹

¹⁷⁹ Bradley, Bowen, Journal of Orthopsychiatry, 1941, p.102

¹⁸⁰ Hpyies, Internetforum für ADHS Betroffene, Deutschland

¹⁸¹ siehe Werbung im Anhang

Auch Conrad bezog sich auf die Vermarktung: „The pharmaceutical companies spent considerable time and money promoting stimulant medications for this new disorder. From the middle 1960’s on, medical journals and the free “throw-away” magazines contained elaborate advertising for Ritalin and Dexedrine. [...]. The pharmaceutical firms also supplied sophisticated packets of “diagnostic and treatment” information on hyperkinesis to physicians, paid for professional conferences on the subject, and supported research in the identification and treatment of the disorder. Clearly these corporations had a vested interest in the labelling and treatment of the disorder.”¹⁸²

Singh wies auf die gängige Praxis dieser Vermarktung hin: “Ciba played an important role in the promotion of Ritalin within the medical industry through paid clinical research, advertising in physicians journals, and direct sales strategies. The kind of promotion was standard practice for drug companies in this period.”¹⁸³

3.4. Die klinischen Studien

In dem von mir betrachteten Zeitraum lässt sich die Entwicklung der Methodik klinischer Studien beobachten. Die Studien von Bradley von 1937 und 1950 beispielsweise waren weder placebokontrolliert noch doppelt verblindet und konnten somit in ihrer Methodik einer späteren wissenschaftlichen Überprüfung nicht mehr standhalten. In den 60er Jahren veränderte sich die Methodik der klinischen

¹⁸² Conrad, *Social Problems*, 1975/76, p.18

¹⁸³ Singh, *Science in context*, 2002, p.592

Substanzprüfung. Diese Veränderung in der Methodik lässt sich gut an den tabellarischen Studienzusammenfassungen erkennen. (siehe S.47, S.57, S.75/76)

Zwar schrieb noch Knobel 1962: „ Although we did not use any placebo control, the clinical results we achieved, we feel, demonstrated good drug effectiveness,..”¹⁸⁴, aber es wurde deutlich, dass für eine Überprüfung Evidenz aufgrund verbesserten Studiendesigns und Studienbedingungen nötig waren. Die klinischen Studien der 1960er Jahren unterschieden sich von den vorherigen in ihrer Methodik deutlich: Zwar wurden sie fast alle doppelblind und placebokontrolliert durchgeführt, jedoch blieben in den 60er Jahren die zuvor beschriebene Problematik, unter anderem die unterschiedliche Namensgebung für die Symptome, bestehen und zudem kamen noch die Schwierigkeiten die sich aus psychopharmakologischen Studien an sich ergaben dazu. So konnte beispielsweise keine Kontrollgruppe mit nicht erkrankten Kindern zum Vergleich herangezogen werden. Eisenberg beschrieb diese Schwierigkeiten: “ The fact that stimulant drugs reliably produce enhanced attention and diminished purposeless motor activity in hyperkinetic children permits no informed conclusion as to what such drugs would do in normal children. Such knowledge would give us a better basis for interpreting the findings in the disturbed child. Nonetheless, we have not undertaken such studies; nor has anyone else, to our knowledge. Investigation has been limited to the use in children with a behavior disorder thought to be responsive to its administration.”¹⁸⁵

¹⁸⁴ Knobel, Archives of General Psychiatry, 1962, p.200

¹⁸⁵ Eisenberg, American Journal of Orthopsychiatry, 1971, p.372

Trotz verbessertem Studiendesign und –durchführung blieb nach diesen ersten klinischen Studien die Überlegenheit von Methylphenidat umstritten, da die schon erwähnten Schwierigkeiten bei psychopharmakologischen Studien mit Kindern weiterhin bestanden. Zum größten Teil konnten diese Arbeiten lediglich eine Überlegenheit des Methylphenidats gegenüber Dextroamphetamin im Bezug auf die Nebenwirkungen herauskristalisieren. Erenberg beschrieb 1972 die Problematik in seinem Artikel *Drug therapy in minimal brain dysfunction: A commentary* wie folgt :

“Flaws in methodology have been present in many of the drug studies. [...]. Personnel involved in double-blind studies are often able to guess which children are receiving the active drug. Most studies have been limited to small numbers of subjects, and the populations studied have not been uniform. Variables in subject material have included age and the presence or absence of mental retardation, overt seizures, and gross neurologic deficits. When hyperactivity has been the major abnormality in the subjects, the behavior disorder of which this symptom is a part has often not been further delineated. The measurements used to assess change, mainly observational ratings and various psychological tests, have not been uniform. Finally, many studies are conducted as short-term experiments in an artificial laboratory setting; how these results apply to the real-life situation is unknown.”¹⁸⁶

Dies bedeutet aber, dass im Untersuchungszeitraum dieser Arbeit die Behandlung mit Methylphenidat bei Verhaltensauffälligkeiten bei Kindern während vieler Jahre nicht auf einer von kritischen Autoren als methodisch ausreichend betrachteten

¹⁸⁶ Erenberg, *Journal of Pediatrics*, 1972, p. 360

Evidenz beruhte. Somit muss die Zunahme der Verschreibungen der Substanz jedenfalls teilweise auf anderen Faktoren beruht haben. Freemann beschrieb dies in seinem Artikel 1972 so: „ Although stimulant drugs have been used for some 35 years, only recently have adequate designed controlled studies demonstrated their superiority to placebo in childhood learning disorders.“¹⁸⁷ Dabei nahm er Bezug auf die von Zeitgenossen als wichtig eingestufte Arbeit von Millichap und Fowler von 1967 (siehe oben S. 96/97). Diese behaupteten zwar die Überlegenheit des Methylphenidats nachgewiesen zu haben. Sie wurden indessen im Lauf der bald einsetzenden öffentlichen Diskussion im Bezug auf ihre Methodik stark kritisiert.

3.5. Die öffentliche Diskussion

Ein weiteres interessantes Ergebnis zeigt sich in der „Macht“ der Gesellschaft Veränderungen anzustoßen. Erst als die massive Verschreibungszunahme von psychoaktiven Medikamenten bei Kindern durch einen populistischen Zeitungsartikel der breiten Öffentlichkeit bekannt gemacht wurde und daraus eine öffentliche Diskussion entstand, wurde in der medizinischen Fachwelt verstärkt kritisch darüber reflektiert. Die amerikanische Regierung rief eine Sonderkommission ein, der Verband der Kinderärzte setzte sich kritisch mit der Medikation bei ADHS auseinander, große Diskussionen entstanden, und die Diagnosestellung und die Medikationsindikation

¹⁸⁷ Freemann, *Journal of Pediatrics*, 1972, p.113

wurden hinterfragt. Dies alles geschah offenbar erst aufgrund der gesellschaftlichen Diskussion.

Als ein Beispiel sei die Arbeit von Millichap und Fowler von 1967 zitiert, die die Methylphenidatmedikation als Mittel der Wahl herauskristallisierte und als „Durchbruch“ für die Substanz in der Behandlung der Erkrankung galt. „Review of the literature that included adequate data showed that methylphenidate is the drug of choice and amphetamine sulfate is the second most successful drug. Of a total of 337 patients, who received methylphenidate, 84% were benefitted; of 415 patients treated with amphetamines, 69% showed improvement in behavior.”¹⁸⁸ In der herrschenden konfusen Situation über die Wirksamkeiten der Substanzen und der Behandlungsformen des Symptomkomplexes der aufgeführten Verhaltensauffälligkeiten bei Kindern wurden diese Studienergebnisse von den behandelnden Ärzten anscheinend gerne akzeptiert. Erst fünf Jahre später wurde diese Studie von De Long (1972) und Arnold und Knopp (1973) aufgrund methodischer Schwächen als äußerst dürftig kritisiert. Erst in dieser Zeit beginnt die Diskussion um die Methode fairer klinischer Tests bei der Behandlung der kindlichen Verhaltensauffälligkeiten.

¹⁸⁸ Millichap, Journal of American Medical Association, 1968, p.1529

3.6. Zusammenfassung der Ergebnisse

Zusammenfassend bedeutet dies, dass einerseits erst durch die gesellschaftlichen Probleme, die durch die Nonkonformität dieser Kinder bedingt war, die Ärzteschaft sich formierte und versuchte, eine Erkrankung zu definieren und dafür auch eine Behandlung zu konzipieren. Dabei griff sie auf die alten Ergebnisse von Bradley zurück, die erst dadurch an Bedeutung gewannen. Erst unter diesen äußeren Rahmenbedingungen fassten Bradleys Erkenntnisse Fuß und wurden Teil eines Behandlungskonzepts. Andererseits konnte dieser Weg nur durch die Einführung der Substanz Methylphenidat beschriftet werden. Diese Substanz schaffte eine äußerst wirksame, nebenwirkungsarme Symptomverbesserung für alle Verhaltensauffälligkeiten, die zu dieser Erkrankung zusammengefasst wurden. Mit dieser Substanz konnte man auf einem kostengünstigen Weg schnelle, sichtbare Erfolge erzielen, die die Eltern und vor allem die Lehrer entlastete.

Gross sah dies ebenso: " Dr. Bradley continued to use Benzedrine in his hospital, but no one else attempted to replicate his findings until the early 1960s. Soon methylphenidate was found to be effective, and the use of stimulant medications for children with minimal brain dysfunction, hyperkinetic syndrome, and attention deficit disorder began to grow, probably because methylphenidate was less threatening to physicians and parents than Benzedrine."¹⁸⁹

¹⁸⁹ Mortimer Gross, American Journal of Psychiatry, 1995, p.299

Methylphenidat wurde zum Mittel der Wahl bei der Behandlung der Erkrankung des kindlichen ADHS. Dies wurde es jedoch nicht aufgrund seines besseren Abschneidens in statistischen Vergleichsstudien, da alle Studien aus dieser Zeit erhebliche Mängel aufwiesen und somit nicht einen eindeutigen Vorteil für eine Substanz lieferten. Das war kritisch denkenden Autoren auch durchaus bewusst. Die Substanz Methylphenidat kam zur rechten Zeit auf den amerikanischen Markt und konnte somit einen Siegeszug in der Behandlung antreten. Das Klientel, welches eine Behandlung benötigte war – im Gegensatz zu der Zeit der Entdeckung Bradley's – vorhanden, ein Erkrankungsbegriff wurde gesucht und später geschaffen, um die Vielzahl der Verhaltensauffälligkeiten bei Kindern zusammenzufassen und vergleichbar zu machen. Zeitgleich entstand Druck von gesellschaftlichen Institutionen - Schule und andere außerhäusliche Betreuungsanstalten - die auf Diagnostik und Therapie drängten

Conrad beschrieb die Entwicklung so: „ In the middle 1950's a new drug, Ritalin, was synthesized, that has many qualities of amphetamines without some of their more undesirable side effects. In 1961 this drug was approved by the F.D.A. for the use with children. Since this time there has been much research published on the use of Ritalin in the treatment of childhood behavior disorders. This medication became the "treatment of choice" for treating children with hyperkinesis."¹⁹⁰

Aus den genannten Gründen wurde das Medikament Ritalin® zum Mittel der Wahl bei ADHS.

¹⁹⁰ Conrad, Social Problems, 1975/76, p.18

Ferner treten darin die Grundlagen der immer noch andauernden Diskussion von Befürwortern und Gegnern dieser Medikation zu Tage: ADHS war und ist eine Zusammenfassung von verschiedensten Symptomen und Symptomkomplexen unterschiedlicher Ätiologie unter einem Krankheitsnamen, die zu Konformitätsschwierigkeiten im gesellschaftlichen und häuslichen Leben führen. Dadurch, dass sich keine eindeutige Ätiologie finden ließ, blieb und bleibt weiterhin viel Spielraum für Mutmaßungen und Spekulation, was wiederum eine der Grundlagen der heutigen Diskussion darstellt. Wenn keine eindeutige Ätiologie vorliegt, ist eine kausale Behandlung schwer möglich. Genau dies zeigt sich an der Substanz Methylphenidat. Die Substanz besitzt eindeutig das Potential, die Symptome der Erkrankung zu verbessern und hat daher auch ihren berechtigten Einsatz, jedoch kann diese Substanz keine ursächliche Veränderung herbei führen und muss daher immer nur ein Hilfsmittel bei der Behandlung der ADHS Erkrankung sein. Da sie jedoch auch bei normalen Kinder einen konzentrationssteigernden Effekt besitzt, eröffnete sich die Frage, inwieweit das Medikament Ritalin® im Vordergrund der Erkrankung steht: Wie Singh dies erst kürzlich formulierte: "Ritalin is an effective, quick and safe drug for improving focus and attention. A major NIMH study has recently found that Ritalin is the most effective treatment for ADHD. However successful Ritalin treatment provides no proof that a diagnosis of ADHD is "real". In fact, Ritalin has been found to improve attention and focus in "normal" as well as ADHD boys. Therefore Ritalin is a key factor in the desire for ADHD diagnosis, as long as ADHD diagnosis is required for a Ritalin prescription."¹⁹¹

¹⁹¹ Singh, Science in context, 2002, p.599

Auch darf man nicht vergessen, dass es nicht die Kinder waren, die Probleme mit ihrem Verhalten äußerten, sondern Eltern und vor allem gesellschaftliche Institutionen, die mit der Nonkonformität dieser Kinder nicht zurechtkamen.

Singh schrieb: "As with many psychiatric disorders, the evaluation of children's behaviour as symptomatic of pathology is subjective, and the strident and narrow attitude of some biological accounts of ADHD reflect the effort to lessen the subjective nature of this ambiguous diagnosis. No matter what future evidence for the biology or genetics of ADHD emerges, it seems important to remember that children do not ask for Ritalin; adults do."¹⁹²

Die vorliegende Arbeit zeigt, wie eng die Substanz Methylphenidat mit der Charakterisierung des ADHS selbst verwoben ist. Die Frage, die Seidler¹⁹³ aufgeworfen hat, konnte zwar nicht abschließend beantwortet werden, jedoch liefert diese Arbeit wichtige Hinweise, die zur Klärung dieser Frage beitragen.

¹⁹² Singh, Science in context, 2002, p.599

¹⁹³ Seidler, Deutsches Ärzteblatt, 2004

4. Zusammenfassung

1937 beschrieb Charles Bradley die Wirkung des Amphetaminderivates Bazedrin bei 30 von ihm behandelten verhaltensauffälligen Kindern. Während der folgenden zwanzig Jahre versuchte er, diese Erkenntnis ins medizinische Interesse zu rücken, scheiterte jedoch damit. Dies war bedingt durch mehrere Faktoren: fehlender Krankheitsbegriff, fehlendes Interesse eines Pharmakonzerns und fehlender gesellschaftlicher Druck. Dies bedeutete, dass das vorhandene Patientenkontingent, trotz einer vorhandenen Therapiemöglichkeit dieser Therapie nicht zugeführt wurden. Erst durch eine neue Substanz mit dem entsprechenden Vermarktungsinteresse der Pharmaindustrie, der Definition eines Erkrankungsnamens für einen Symptomkomplex unterschiedlicher Ätiologien und durch die nun gestellten Handlungsaufforderungen durch die gesellschaftlichen Institutionen wurden diese Patienten einer Behandlung zugeführt. Methylphenidat wurde zum Mittel der Wahl bei der Behandlung von kindlichen Verhaltensauffälligkeiten.

Interessant dabei ist, dass diese medikamentöse Behandlungsform, durch die zuvor beschriebenen sozialen Veränderungen zwar beständig zunahm, jedoch die Ergebnisse der klinischen Prüfungen weiterhin keine eindeutigen kritischen standhaltenden Belege für eine krankheitsspezifische Wirkung der Behandlung liefern konnten. In Amerika gehört diese Erkrankung mittlerweile zu der am meisten diagnostizierten Kinderkrankheit und ungefähr sechs Millionen amerikanische Schulkinder bekommen das Medikament Ritalin®.

5. Literaturverzeichnis

1. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs (1970) An evaluation of the pharmacologic approaches to learning impediments, *Pediatrics*, 46: 142
2. Anders,Th., Ciaranello, R. (1977) Pharmacological Treatment of the Minimal Brain Dysfunction Syndrome, in :*Psychopharmacology, From Theory to Praticce*, Oxford University Press, New York
3. Arnold, LG., Knopp, W. (1973) The making of a myth, *Journal of the American Medical Association*, 223:1273
4. Bakwin, H. (1948) Benzedrine in behaviour disorders of children, *Journal of Pediatrics*, 32:215-216
5. Baldessarini, RJ. (1972) Symposium: behaviour modification by drugs, I. Pharmacology of the amphetamines, *Pediatrics* 49: 694-701
6. Barkley, RA. (1976) Predicting the response of hyperkinetic children to stimulant drugs: a review, *Journal of Abnormal Child Psychology*, 4(4):327-348
7. Barkley, RA. (1977) A review of stimulant drug research with hyperactive children, *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, Apr.,18 (2) :137-165
8. Bazell, RJ. (1971) Panel sanctions amphetamines for hyperkinetic children, *Science*, 171:1223

9. Bender, L., Cottingham, FM. (1942) Use of amphetamine sulphate (Benzedrine) in child psychiatry, *American Journal of Psychiatry*, 99:116
10. Bradley, C. (1937) The Behavior of children receiving Benzedrine, *American Journal of Psychiatry*, 94:577
11. Bradley,C., Bowen,C. (1940) School performance of children receiving amphetamine (Benzedrine) sulphate, *American Journal of Orthopsychiatry*, 10: 782-788
12. Bradley, C., Bowen, M. (1941) Amphetamine(Benzedrine) therapy of children`s behaviour disorders, *American Journal of Orthopsychiatry*, 11:92
13. Bradley, C. (1950) Benzedrine and Dexedrine in the treatment of children`s behavior Disorder, *Pediatrics*, 5:24-37
14. Bradley, C. (1957) Characteristics and management of children with behaviour problems associated with organic brain damage, *Pediatric Clinic of North America*, 4:1049-1060
15. Bradley, C., Green, E. (1940/41) Psychometric performance of children receiving amphetamine (Benzedrine) sulphate, *American Journal of Psychiatry*, 97: 388-394
16. Burks, HF. (1964) Effects of Amphetamine Therapy on Hyperkinetic Children, *Archives of General Psychiatry*, 11:604
17. Chess, S. (1960) Diagnosis and treatment of the hyperactive child, *New York State Journal of Medicine*, 60: 2379-2385
18. Clements, S., Peters, J. (1962) Minimal Brain Dysfunctions in the School-Age Child, *Archives of General Psychiatry*, 6:17-29

19. Conrad, WG., Insel, J. (1967) Anticipating the Response to Amphetamine Therapy in the treatment of Hyperkinetic Children, *Pediatrics*, 40:96-99
20. Conners, C., Eisenberg, L. (1963) The Effects of methylphenidate on symptomatology and learning in disturbed children, *American Journal of Psychiatry*, 120:458-464
21. Conners, C. (1966) The Effect of Dexedrine on rapid Discrimination and Motor control of Hyperkinetic children under mild stress, *Journal of Nervous and Mental Diseases*, 142:429-433
22. Conners, C, et al. (1967) Effect of Dextroamphetamine on Children- Studies on subjects with learning disabilities and behavior problems, *Archives of General Psychiatry*, 17: 478-485
23. Conners, C. (1969) A teacher rating scale for use in drug studies with children, *American Journal of Psychiatry*, 126:884-888
24. Conners, C., et al. (1969) Dextroamphetamine sulfate in children with learning disorders, *Archives of General Psychiatry*, 21: 182
25. Conrad, P. (1975/76) The Discovery of Hyperkinesis: Notes on the Medicalization of deviant behaviour, *Social Problems*, 23: 12-21
26. Cutts, K., Jasper, H. (1939) Effects of Benzedrine sulphate and Phenobarbital on behavior problem children with abnormal electroencephalograms, *Archives of Neurology and Psychiatry*, 41: 1138-1145

27. De Long, AR. (1972) What have we learned from psychoactive drug research on hyperactives ?, *American Journal of Diseases of Children*, 123(2):177-180
28. Diller, L. (1996) The Run on Ritalin, Attention Deficit Disorder and Stimulant Treatment in the 1990s, *Hastings Center Report*, March-April, p. 12-18
29. Diller, L. (1999) *Running on Ritalin: a physician reflects on children, society, and performance in a pill*, Bantam Books, New York
30. Eisenberg, L. (1972) The clinical use of stimulant drugs in children, *Pediatrics*, 49:709-715
31. Eisenberg, L. (1971) Principles of drug therapy in child psychiatry with special reference to stimulant drugs, *American Journal of Orthopsychiatry* 41: 371-379
32. Eisenberg, L. (1972) The hyperkinetic child and stimulant drugs, *New England Journal of Medicine*, 287:249
33. Erenberg, G. (1972) Drug therapy in minimal brain dysfunction: a commentary, *Journal of Pediatrics*, 81(2):359-365
34. Fish, B. (1960) Drug therapy in child psychiatry: Pharmacological aspects, *Comprehensive Psychiatry*, 1:212-227
35. Fish, B. (1971) The "one child, one drug" myth of stimulants in hyperkinesis, *Archives of General Psychiatry*, 25:193

36. Freedman, AM., Efron, AS., Bender, L. (1955) Pharmacotherapy in children with psychiatric illness, *Journal of Nervous and Mental Disease*, 122:479-486
37. Freeman, R. (1966) Drug effects on learning in children: a selective review on the past thirty years, *Journal of Special Education*, 1:17-44
38. Freemann, RD. (1972) The drug treatment of learning disorders: Continuing confusion?, ed.:Nyhan, W., Shirkey, *Journal of Pediatrics*, 81:112-115
39. Greenhill, L., Osman, B. (2000) *Ritalin: theory and practice*, 2nd edition , New York, Mary Ann Liebert, Inc. publishers
40. Gross, M. (1995) Origin of stimulant use for treatment of attention deficit disorder, *American Journal of Psychiatry*, 152: 298-299
41. Heuber, W., Otto, G. (1954) Neue Spezialitäten, *Klinische Wochenschrift*, 32:662-663
42. Hypies, Internetforum für ADHS Betroffene, www.hypies.de, accessed September 2002
43. Knights, R., Hinton, G. (1969) The effects of methylphenidate (Ritalin) on the motor skills and behaviour of children with learning problems, *Journal of Nervous and Mental Disease*, 148(6):643-653
44. Knobel, M. (1962) Psychopharmacology for the Hyperkinetic child, *Archives of General Psychiatry*, 6:198-202

45. Kosman, ME, Unna, DR. (1968) Effects of chronic administration of the amphetamines and other stimulants on behaviour, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 9(2):240-54
46. Lasagna, L. (1969) The pharmaceutical revolution: Its impact on science and society, *Science*, 166:1227
47. Laufer, M., Denhoff, E. (1957) Hyperkinetic behaviour syndrome in children, *Journal of Pediatrics*, 50 : 463-474
48. Laufer, M. (1971) Long-term management and some follow-up findings on the use of drugs with minimal cerebral syndromes, *Journal of Learning Disabilities*, 4:56-68
49. Lemke, R. (1953) Das enthemmte Kind mit choreiformer Symptomatik, *Monatsschrift für Psychiatrie, Neurologie und medizinische Psychologie*, 5:290-294
50. Levy, S. (1959) Post-encephalitic behavior disorder-a forgotten entity. A report of 100 cases, *American Journal of Psychiatry*, 115:1062-1067
51. Lindsley, DB., Henry, CE. (1942) Effects of drugs on behaviour and electroencephalograms of children with behaviour disorders, *Psychosomatic Medicine*, 4:140
52. Lytton, GJ., Knobel, M. (1959) Diagnosis and Treatment of Behavior Disorder in children, *Diseases of the Nervous System* 20:334-344
53. Maynard, R. (1970) "Omaha Pupils given Behavior Drugs", *Washington Post*, 29, June 1970

54. Mc Connel, TR., et al. (1964) Studies in activity level: VII. Effects of amphetamine drug administration on the activity level of retarded children, American Journal of mental Deficit, 68:647-651
55. Mc Dermott, JF. (1965) A specific placebo effect encountered in the use of Dexedrine in a hyperactive child, American Journal of Psychiatry, 121:923-924
56. Meier, R., Gross, F., Tripod, J. (1954) Ritalin, eine neuartige synthetische verbindung mit spezifischer zentralerregender wirkungs-komponente, Klinische Wochenschrift, 32:445-450
57. Millichap, JG., Boldrey, EE. (1967) Studies in hyperkinetic behaviour.II Laboratory and clinical evaluations of drug treatments, Neurology 17(5): 467-471
58. Millichap, JG., Fowler GW. (1967) Treatment of „minimal brain dysfunction“ syndromes. Selection of drugs for children with hyperactivity and learning disabilities. , Review, Pediatric Clinics of North America , Nov, 14(4): 767-77
59. Millicap, JG. (1968) Drugs in management of hyperkinetic and perceptually handicapped children, Journal of the American Medical Association, 206(7): 1527-1530
60. Millicap, JG., et al. (1968) Hyperkinetic behaviour and learning disorders: III. Battery of neuropsychological tests in controlled trial of methylphenidate, American Journal of Diseases of Children, 116(3): 235-244

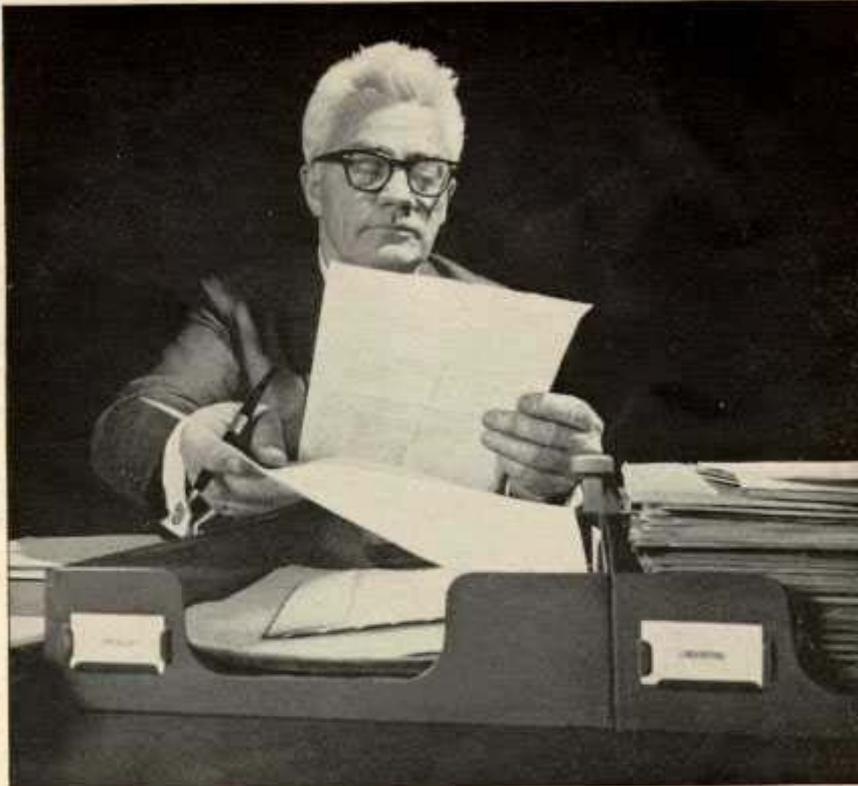
61. Molitch, M., Eccles, AK. (1937) Effects of Benzedrine sulphate on intelligence scores of children, *American Journal of Psychiatry*, 94, 587-590
62. No authors listed (1957) Methylphenidate hydrochloride, *Journal of the American Medical Association*, Apr.20, 163(16):1479-1480
63. *Physicians Desk Reference* (1957) 11th ed. Oradell, NJ: Medical Economics, p. 441-442
64. Prechtel, HFR., Stemmer, JC. (1959) Ein choreatiformes Syndrom bei Kindern, *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 22:461-463
65. Pollack, B. (1964) Report of an unusually large dosage of methylphenidate hydrochloride, *American Journal of Psychiatry*, 121:189-190
66. Rioux, B. (1960) Is Ritalin an addiction-producing drug?, *Diseases of the Nervous System*, 21:346-349
67. Sainz, A. (1966) Hyperkinetic disease of children: Diagnosis and therapy, *Diseases of the Nervous System*, 27:48-50
68. Safer, DJ. (1971) Drugs for problem school children, *Journal of School Health*, 41:491-495
69. Schmidt, MH. (1973) Das hyperkinetische Syndrom im Kindesalter, *Zeitschrift für Kinder-und Jugendpsychiatrie*, 1: 250-269
70. Seidler, E. (2004) „Zappelphilipp“ und ADHS, Von der Unart zur Krankheit, *Deutsches Ärzteblatt*, Jg.101, 5: B 207-B 211
71. Shorter, E. (1997) *A History of Psychiatry*, Wiley and Sons, Inc.
72. Singh, I. (2002) Bad Boys, Good Mothers, and the “Miracle” of Ritalin, *Science in context*, 15:577-603

73. Sprague, RL., Sleator, EK. (1973) Effects of psychopharmacologic agents on learning disorders, *Pediatric Clinic of North America*, Aug., 20(3): 719-735, Review
74. Sroufe, LA., Stewart, MA. (1973) Treating problem children with stimulant drugs, *New England Journal of Medicine*, Aug., 289(8):407-413, Review
75. Steinhausen, H.-C. (1996) *Psychische Störungen bei Kindern und Jugendlichen: Lehrbuch der Kinder- und Jugendpsychiatrie*, 3. Auflage, Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore
76. Weber, R. (2001) Die Ritalinstory, *Deutsche Apothekerzeitung*, 141 Jg., Nr.9: 109-111
77. Weiss, B., Laties, V. (1962) Enhancement of human performance by caffeine and the amphetamines, *Pharmacological Review*, 14:1-36
78. Weiss, G. (1968) Studies on the hyperactive child - V. The effects of dextroamphetamine and chlorpromazine on behaviour and intellectual functioning, *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 9:145-156
79. Wender, P. (1971) *Minimal brain dysfunction in children*, Wiley-Interscience, New York
80. Wender, P. (1973) Minimal brain dysfunction in children. Diagnosis and management, *Pediatric Clinics of North America*, Feb, 20(1): 187-202, Review
81. Werry, JS. (1968) Studies on hyperactive child, IV An empirical analysis of the minimal brain dysfunction syndrome, *Archives of General Psychiatry*, 19: 9-16

82. Zimmermann, FT., Burgemeister, BB. (1958) Action of methylphenidylacetate (Ritalin) and reserpine in behaviour disorders in children and adults, *American Journal of Psychiatry*, 115:323-328
83. Zrull, JP. (1963) A Comparison of Chlordiazepoxide, D- Amphetamine, and Placebo in the treatment of the Hyperkinetic Syndrome in children, *American Journal of Psychiatry*, 120.590-591
84. Zrull, JP., et al. (1966) An evaluation of methodology used in the study of psychoactive drugs for children, *Journal of American Academie of Child psychiatry*, 5:284

6. Anhang

6.1. Werbung für Ritalin® aus den 60er Jahren



Ritalin® (methylphenidate CIBA)

relieves chronic fatigue that depresses
and mild depression that fatigues

Brightens mood and improves performance
Helps restore alertness, enthusiasm, and drive
Rarely causes excessive stimulation or sudden letdown
Virtually free of the toxic effects of the more
potent antidepressants

Contraindications: Marked anxiety, tension, agitation. *Cautions:* Should not be used to increase mental or physical capacities beyond normal limits. Overt psychotic behavior and psychic dependence in emotionally unstable persons have occurred rarely. Use cautiously with vasopressors, e.g., epinephrine, levarterenol, angiotensin amide. *Side Effects:* Nervousness, insomnia, anorexia, nausea, dizziness, palpitation, headache, drowsiness. Rarely, blood pressure and pulse changes, both up and down, occur. *Dosage:* Administer orally in divided doses 2 or 3 times daily, preferably 30 to 45 minutes before meals. Dosage will depend upon indication and individual response; the average range being 20 to 60 mg daily. *Supplied:* Ritalin® hydrochloride (methylphenidate hydrochloride CIBA) Tablets, 20 mg (peach), 10 mg (pale green) and 5 mg (pale yellow). CIBA Pharmaceutical Company, Summit, N.J.

6.2. Beipackzettel aus dem Jahre 1964

C I B A

Rilatin®

Psychotonikum

Eigenschaften

Rilatin, das Hydrochlorid des α -Phenyl- α -piperidyl-(2)-essigsäure-methyl-esters, ist ein neurotisches zentrales Stimulans, das sich auf Grund seiner chemischen Konstitution und seiner Wirkungsqualitäten von den bisher bekannten Stoffen dieser Art unterscheidet. Wichtig erscheint vor allem das günstige Verhältnis zwischen zentraler und peripherer Wirkung, das beim Rilatin eindeutig zugunsten des zentralen Effektes verschoben ist; dadurch treten die sympathikomimetischen Eigenschaften (verstärkte Herzarbeit, Blutdrucksteigerung, periphere Vasokonstriktion) weitgehend zurück. Rilatin besitzt eine typische zentral anregende Wirkung und fördert die Assoziations- und Koordinationsfähigkeit; die psychische Stimulationslage wird gehoben. Die zentral anregende Wirkung hält sich jedoch bei geeigneter Dosierung in erwünschten Grenzen, so daß es nicht zu gesteigerter Erregbarkeit und Unruhegefühlen kommt.

Anwendungsgebiet

Das Präparat kommt in erster Linie in Frage bei gesteigerter Ermüdbarkeit, mangelnder Konzentrationsfähigkeit, Gedächtnisschwäche mit ungenügender Fähigkeit zur Koordination und Assoziation (Arteriosklerose), depressiven Verstärk-

Ⓢ = Registered Trade

mungen (z. B. reaktive Depressionen im Klimakterium oder in der Rekonvaleszenz), bei Antriebsarmut und bei Narcolepsien, Föhnbeschwerden.

Dosierung

In den meisten Fällen ist bereits nach Einnahme einer Tablette zu 10 mg ein deutlich stimulierender Effekt zu beobachten; seltener sind für eine derartige Wirkung 20 mg als Einzeldosis erforderlich. Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 2 mal 1 Tablette, evtl. 2 x 2 Tabletten. Das Präparat soll im allgemeinen nicht am Spätnachmittag oder Abend eingenommen werden, um Einschlafstörungen zu vermeiden. Es ist angezeigt, Rilatin nicht regelmäßig während einer längeren Zeitspanne anzuwenden. Unerwünschte Nebenwirkungen sind bei diesen Dosen im allgemeinen nicht zu beobachten. Bei besonders empfindlichen Patienten kann höchstens eine zu starke Wirkung auftreten, was sich jedoch durch Reduktion der Dosis leicht beheben läßt.

Handelsformen

10 und 100 Tabletten zu 10 mg

CIBA Gesellschaft m. b. H., Wien IX
K 137/264 Schw

aus dem Jahr 1964

6.3. Teacher Rating Scale nach Conners

726 ROBERT L. SPRAGUE AND ESTHER K. SLEATOR

CONNERS' ABBREVIATED TEACHER RATING SCALE

Child's Name _____

TEACHER'S OBSERVATIONS

Information obtained _____ By _____
 Month Day Year

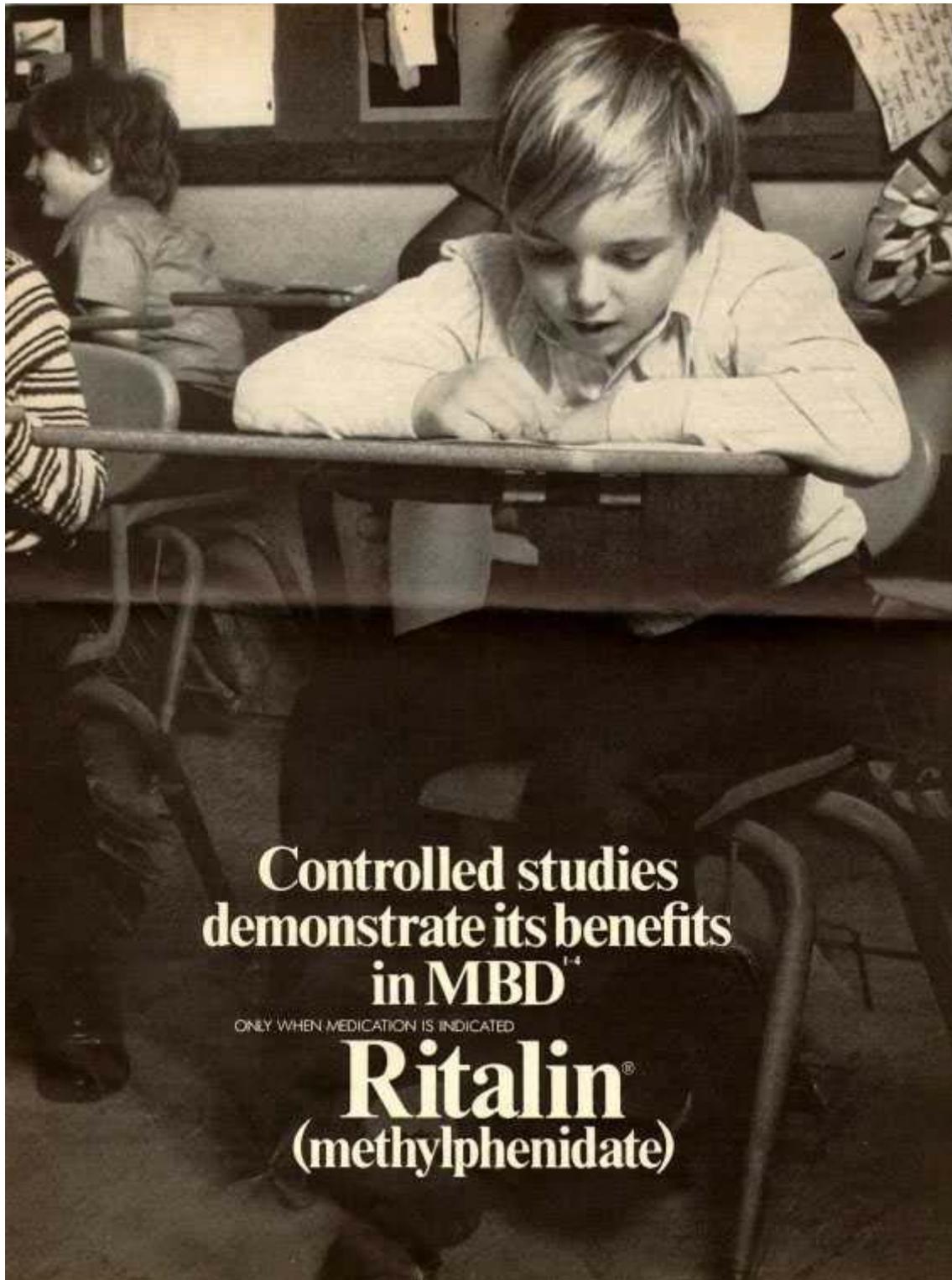
Observation	Degree of Activity			
	Not at all 0	Just a little 1	Pretty much 2	Very much 3
1. Restless or overactive				
2. Excitable, impulsive				
3. Disturbs other children				
4. Fails to finish things he starts, short attention span				
5. Constantly fidgeting				
6. Inattentive, easily distracted				
7. Demands must be met im- mediately – easily frustrated				
8. Cries often and easily				
9. Mood changes quickly and drastically				
10. Temper outbursts, explosive and unpredictable behavior				

OTHER OBSERVATIONS OF TEACHER (Use reverse side if more space is required.)

Figure 1

Psy
ve t
eig
o
ne
ca
ss
sh
ili
n
s
j
g
h
s
:
:

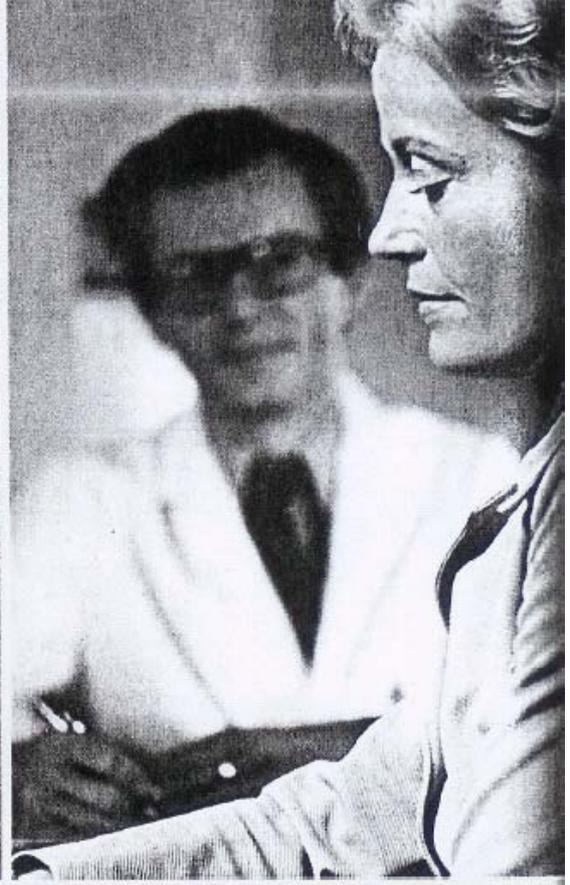
6.4. Werbung für Ritalin aus den 70er Jahren



**Controlled studies
demonstrate its benefits
in MBDTM**

ONLY WHEN MEDICATION IS INDICATED

Ritalin[®]
(methylphenidate)



It may be just a mild depression. But she needs help...and needs it right now.

Counsel and reassurance may suffice. But if you decide supportive medication is indicated, Ritalin can offer prompt benefit.

No need to wait days or weeks to begin feeling

better. Ritalin improves mood and outlook, helps the patient get moving again.

Ritalin is generally well tolerated, even by older or convalescent patients. And there's generally no need for long-term therapy. When Ritalin works, one prescription may be sufficient.

Ritalin[®]

(methylphenidate)

helps overcome the inertia of mild depression*

*This drug has been evaluated as possibly effective for this indication. See brief summary.

Ritalin[®] hydrochloride ©
(methylphenidate hydrochloride)
TABLETS

INDICATION

Based on a review of this drug by the National Academy of Sciences-National Research Council and/or other information, FDA has classified the indication as follows:

"Possibly" effective: Mild depression
Final classification of the less-than-effective indications requires further investigation.

CONTRAINDICATIONS

Marked anxiety, tension, and agitation, since Ritalin may aggravate these symptoms. Also contraindicated in patients known to be hypersensitive to the drug and in patients with glaucoma.

WARNINGS

Ritalin is not recommended for children under six years, since safety and efficacy in this age group have not been established. Since sufficient data on safety and efficacy of long-term use of Ritalin in children with minimal brain dysfunction are not yet available, those requiring long-term therapy should be carefully monitored. Ritalin should not be used for severe depression of either exogenous or endogenous origin or for the prevention of normal fatigue states.

Ritalin may lower the convulsive threshold in patients with or without prior seizures; with or without prior EEG abnormalities, even in absence of seizures. Safe concomitant use of anticonvulsants and Ritalin has not been established. If seizures occur, Ritalin should be discontinued.

Use cautiously in patients with hypertension.

Drug Interactions

Ritalin may decrease the hypotensive effect of guanethidine. Use cautiously with

pressor agents and MAO inhibitors. Ritalin may inhibit the metabolism of coumarin anticoagulants, anticonvulsants (phenobarbital, diphenylhydantoin, primidone), phenylbutazone, and tricyclic antidepressants (imipramine, desipramine). Downward dosage adjustments of these drugs may be required when given concomitantly with Ritalin.

Usage in Pregnancy

Adequate animal reproduction studies to establish safe use of Ritalin during pregnancy have not been conducted. Therefore, until more information is available, Ritalin should not be prescribed for women of childbearing age unless, in the opinion of the physician, the potential benefits outweigh the possible risks.

Drug Dependence

Ritalin should be given cautiously to emotionally unstable patients, such as those with a history of drug dependence or alcoholism, because such patients may increase dosage on their own initiative.

Chronically abusive use can lead to marked tolerance and psychic dependence with varying degrees of abnormal behavior. Frank psychotic episodes can occur, especially with parenteral abuse. Careful supervision is required during drug withdrawal, since severe depression as well as the effects of chronic overactivity can be unmasked. Long-term follow-up may be required because of the patient's basic personality disturbances.

PRECAUTIONS

Patients with an element of agitation may react adversely; discontinue therapy if necessary.

Periodic CBC and platelet counts are advised during prolonged therapy.

ADVERSE REACTIONS

Nervousness and insomnia are the most common adverse reactions but are usually controlled by reducing dosage and omit-

ting the drug in the afternoon or evening. Other reactions include: hypersensitivity (including skin rash, urticaria, fever, arthralgia, exfoliative dermatitis, and erythema multiforme with histopathological findings of necrotizing vasculitis); anorexia; nausea; dizziness; palpitations; headache; dyskinesia; drowsiness; blood pressure and pulse changes, both up and down; tachycardia; angina; cardiac arrhythmias; abdominal pain; weight loss during prolonged therapy. In children, loss of appetite, abdominal pain, weight loss during prolonged therapy, insomnia, and tachycardia may occur more frequently. Toxic psychosis has been reported.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Adults

Administer orally in divided doses 2 or 3 times daily, preferably 30 to 45 minutes before meals. Dosage will depend upon indication and individual response. Average dosage is 20 to 30 mg daily. Some patients may require 40 to 60 mg daily. In others, 10 to 15 mg daily will be adequate. The few patients who are unable to sleep if medication is taken late in the day should take the last dose before 6 p.m.

HOW SUPPLIED

Tablets, 20 mg (peach, scored); bottles of 100 and 1000.
Tablets, 10 mg (pale green, scored); bottles of 100, 500, 1000 and Strip Dispensers of 100.
Tablets, 5 mg (pale yellow); bottles of 100, 500, and 1000.

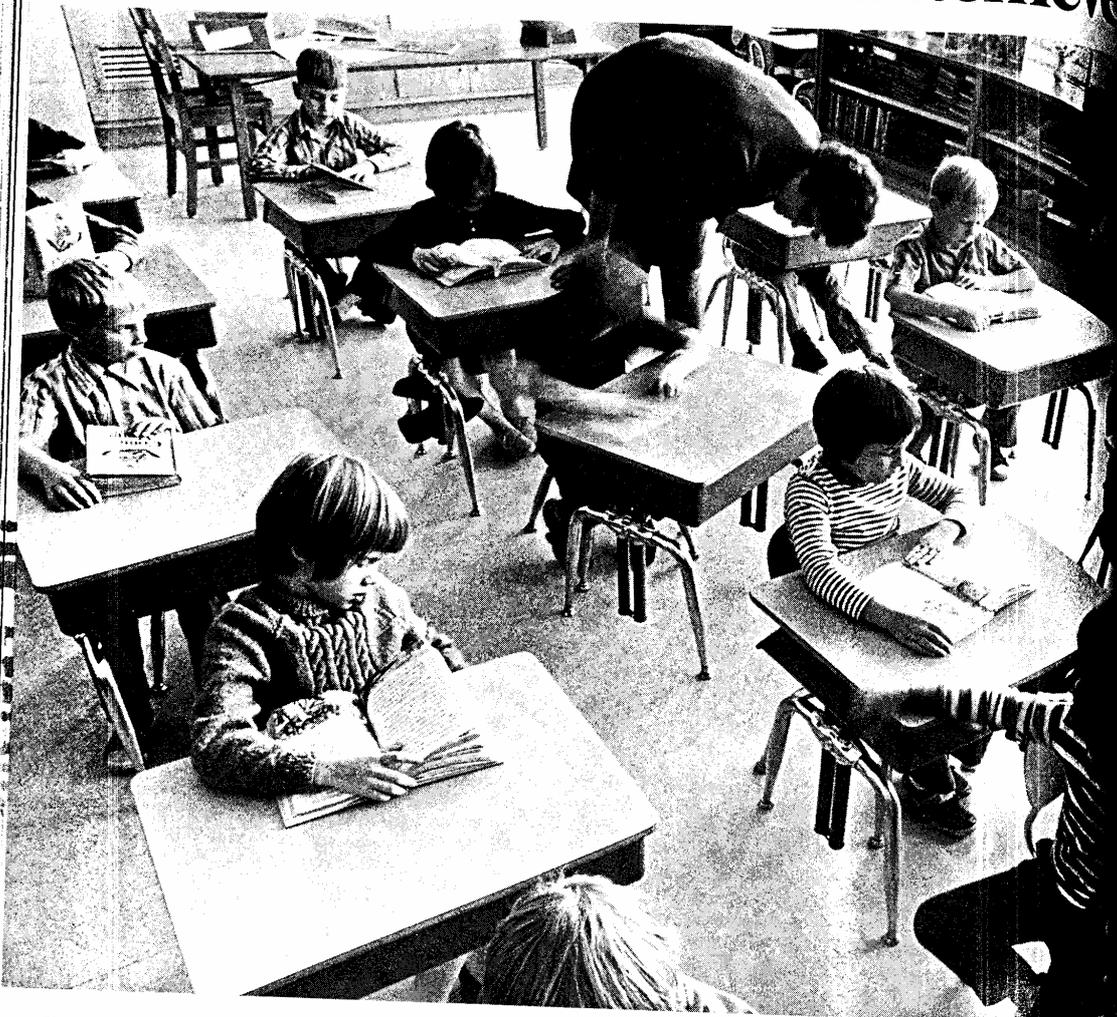
Consult complete product literature before prescribing.

CIBA Pharmaceutical Company
Division of CIBA-GEIGY Corporation
Summit, New Jersey 07901

2/4666-2 17

C I B A

Helping the MBD child achieve



Ritalin® hydrochloride ©
(methylphenidate hydrochloride)
TABLETS

INDICATION

Minimal Brain Dysfunction in Children—as adjunctive therapy to other remedial measures (psychological, educational, social)

Special Diagnostic Considerations
Specific etiology of Minimal Brain Dysfunction (MBD) is unknown, and there is no single diagnostic test. Adequate diagnosis requires the use not only of medical but of special psychological, educational, and social resources.

The characteristic signs most often observed are chronic history of short attention span, distractibility, emotional lability, impulsivity, and moderate to severe hyperactivity; specific learning disabilities; perceptual motor impairment; minor neurological signs and abnormal EEG. The diagnosis of MBD must be based upon a complete history and evaluation of the child and not solely on the presence of one or more of these signs.

Drug treatment is not indicated for all children with MBD. Appropriate educational placement is essential and psychological or social intervention may be necessary. When remedial measures alone are insufficient, the decision to prescribe stimulant medication will depend upon the physician's assessment of the chronicity and severity of the child's symptoms.

CONTRAINDICATIONS

Marked anxiety, tension, and agitation, since Ritalin may aggravate these symptoms. Also contraindicated in patients known to be hypersensitive to the drug and in patients with glaucoma.

WARNINGS

Ritalin is not recommended for children under six years, since safety and efficacy in this age group have not been established.

Since sufficient data on safety and efficacy of long-term use of Ritalin in children with minimal brain dysfunction are not yet available, those requiring long-term therapy should be carefully monitored.

Ritalin should not be used for severe depression of either exogenous or endogenous origin or for the prevention of normal fatigue states.

Ritalin may lower the convulsive threshold in

patients with or without prior seizures; with or without prior EEG abnormalities, even in absence of seizures. Safe concomitant use of anticonvulsants and Ritalin has not been established. If seizures occur, Ritalin should be discontinued.

Use cautiously in patients with hypertension.

Drug Interactions

Ritalin may decrease the hypotensive effect of guanethidine. Use cautiously with pressor agents and MAO inhibitors. Ritalin may inhibit the metabolism of coumarin anticoagulants, anticonvulsants (phenobarbital, diphenhydantoin, primidone), phenylbutazone, and tricyclic antidepressants (imipramine, desipramine). Downward dosage adjustments of these drugs may be required when given concomitantly with Ritalin.

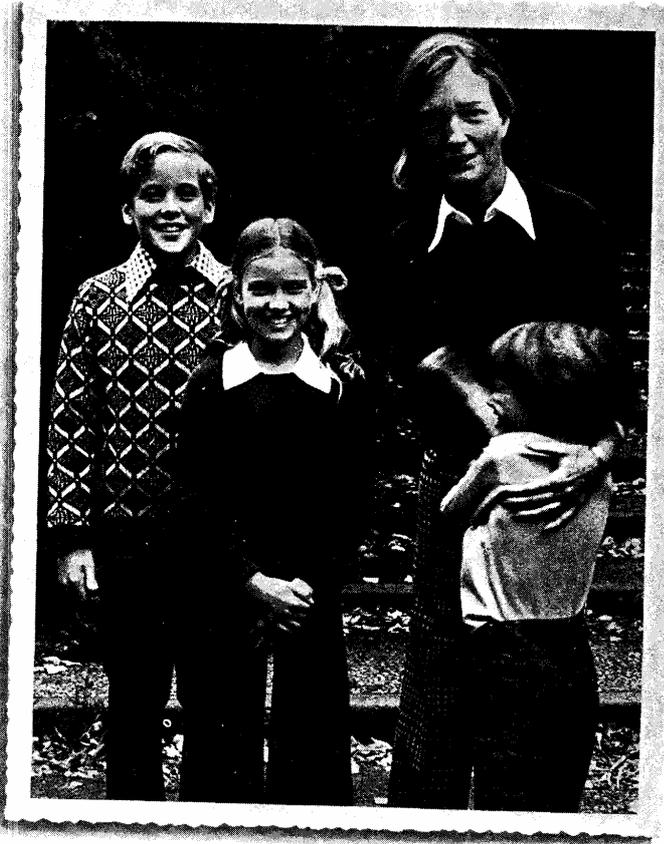
Usage in Pregnancy

Adequate animal reproduction studies to establish safe use of Ritalin during pregnancy have not been conducted. Therefore, until more information is available, Ritalin should not be prescribed for women of childbearing age unless, in the opinion of the physician, the potential benefits outweigh the possible risks.

MBD Case History #1

1971 ...a difficult child, a distraught mother

Medical diagnosis: MBD



Robert Boynton,* second of five children, born October 7, 1963. Normal pregnancy and delivery.¹

From the age of 3, Robert's mother found him "hard to handle," "wilder" than his brothers and sisters.¹

At age 6, after an "extremely difficult" experience in kindergarten, Robert was referred to a pediatric neurologist. The examination and later psychological testing revealed a host of the neurologic "soft signs," plus an abnormal EEG.¹

The diagnosis: average intelligence, but multiple signs of an underlying organic dysfunction.¹

At age 7, Robert was placed in a special first-grade class called an "extended readiness program."¹

Later that year, her child's continued problems at school and at home made Robert's mother "increasingly desperate" for help.

An MBD child on the road to maturity.

1974 ...a regular fourth-grader, accepted at home

In the opinion of the physician, methylphenidate (Ritalin) was called for to help the child over the obstacles of hyperactivity. So he initiated a trial of the drug, which was then implemented on school days only.¹

The improvement in classroom performance and behavior was "prompt and dramatic." Robert's teacher could "scarcely believe" that he was the same child.¹

For the past 4 years (as of April 1974), Robert has been maintained on 15 mg methylphenidate daily during school periods. During the summer he attends day camp and is not on medication. He is in a regular fourth-grade class, and behavioral problems at home have lessened. Robert's parents now find it much easier to accept their son.¹

*Note: In this presentation, clinical material has been used factually with the permission of the physician. However, identities have been concealed and names changed.

How other children with MBD can benefit from methylphenidate therapy

Of course, medication is not indicated for all MBD children; nor will all such children respond to drug therapy.

However, when pharmacotherapy is clearly indicated, the use of a widely successful drug such as Ritalin (methylphenidate) may prove to be a significant element in many complete remedial programs.

Over a decade of controlled studies has underlined the beneficial effects of Ritalin in producing improved behavior ratings,^{2,3} better motor coordination,^{2,4} and cognition and learning.^{2,4} Indeed, it is currently the drug of choice in many MBD situations.

And side effects with Ritalin have occurred less frequently than with other stimulant drugs.^{4,6,7}

Dosage should be periodically interrupted in the presence of improved motor coordination and behavior. These interruptions often reveal that the child's behavior shows some "stabilization" even without chemotherapy, permitting a reduction in dosage and gradual elimination of drug therapy.

Of course, Ritalin is not indicated for childhood personality and behavioral disorders not associated with medical diagnosis of MBD.

For brief prescribing information, please see following page.



Ritalin[®] (methylphenidate)

can help when medication is indicated

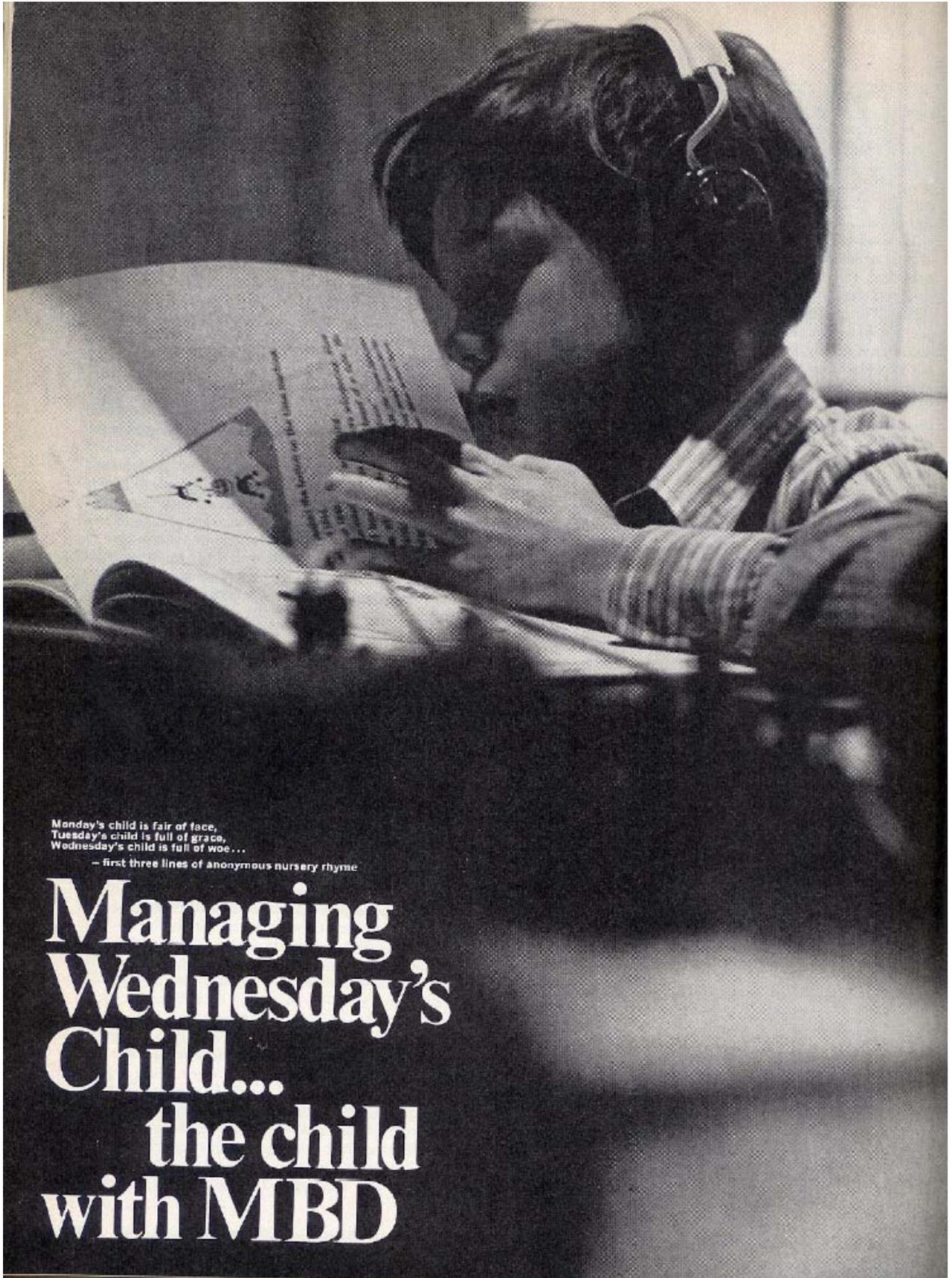
C I B A



**“...may achieve
quite remarkable results”
in treating MBD**

ONLY WHEN MEDICATION IS INDICATED

**Ritalin[®]
(methylphenidate)**



Monday's child is fair of face,
Tuesday's child is full of grace,
Wednesday's child is full of woe...

— first three lines of anonymous nursery rhyme

Managing Wednesday's Child... the child with MBD

**"Wednesday's child is full of woe"
It need not be this way for the
MBD child.**

**He can learn and adjust if given
a helping hand.**

Without help, the MBD child may be a slow reader, can find writing difficult, and arithmetic hard to grasp. He may be excitable, and his actions can be disruptive. The result can seriously hamper his educational and social development.

But, properly diagnosed and treated, MBD — Minimal Brain Dysfunction — can be brought under control so that the afflicted child can develop normally.

And Ritalin can play an important part in the total rehabilitation program of the MBD child, which includes remedial measures at home and at school. It's currently the drug of choice in many MBD situations.¹

Ritalin is well tolerated. It can help control the excessive motor activity of the MBD child and ameliorate behavioral and learning problems.

Of course, Ritalin is not indicated for childhood personality and behavioral disorders not associated with MBD.

Reference
1. Charlton, M.H.: *NY State J Med* 16:2058 (Aug 15) 1972.

**Ritalin® hydrochloride ©
(methylphenidate hydrochloride)**

TABLETS

INDICATION

Minimal Brain Dysfunction in Children—as adjunctive therapy to other remedial measures (psychological, educational, social)
Special Diagnostic Considerations
Specific etiology of Minimal Brain Dysfunction (MBD) is unknown, and there is no single diagnostic test. Adequate diagnosis requires the use not only of medical but of special psychological, educational, and social resources.
Characteristics commonly reported include: chronic history of short attention span, distractibility, emotional lability, impulsivity, and moderate to severe hyperactivity; minor neurological signs and abnormal EFR. Learning may or may not be impaired. The diagnosis of MBD must be based upon a complete history and evaluation of the child and not solely on the presence of one or more of these characteristics.
Drug treatment is not indicated for all children with MBD. Stimulants are not intended for use in the child who exhibits symptoms secondary to environmental factors and/or primary psychiatric disorders, including psychosis. Appropriate educational placement is essential and psychosocial intervention is generally necessary. When remedial measures alone are insufficient, the decision to prescribe stimulant medication will depend upon the physician's assessment of the chronicity and severity of the child's symptoms.

CONTRAINDICATIONS

Marked anxiety, tension, and agitation, since Ritalin may aggravate these symptoms. Also contraindicated in patients known to be hypersensitive to the drug and in patients with glaucoma.

WARNINGS

Ritalin should not be used in children under six years, since safety and efficacy in this age group have not been established. Sufficient data on safety and efficacy of long-term use of Ritalin in children with minimal brain dysfunction are not yet available. Although a causal relationship has not been established, suppression of growth (ie, weight gain and/or height) has been reported with long-term use of stimulants in children. Therefore, children requiring long-term therapy should be carefully monitored.
Ritalin should not be used for severe depression of either exogenous or endogenous origin or for the prevention of normal fatigue states. Ritalin may lower the convulsive threshold in patients with or with-

out prior seizures; with or without prior EEG abnormalities, even in absence of seizures. Safe concomitant use of anticonvulsants and Ritalin has not been established. If seizures occur, Ritalin should be discontinued.

Use cautiously in patients with hypertension. Blood pressure should be monitored at appropriate intervals in all patients taking Ritalin, especially those with hypertension.

Drug Interactions

Ritalin may decrease the hypotensive effect of guanethidine. Use cautiously with pressor agents and MAO inhibitors. Ritalin may inhibit the metabolism of coumarin anticoagulants, anticonvulsants (phenobarbital, diphenylhydantoin, primidone), phenylbutazone, and tricyclic antidepressants (imipramine, desipramine). Downward dosage adjustments of these drugs may be required when given concomitantly with Ritalin.

Usage in Pregnancy

Adequate animal reproduction studies to establish safe use of Ritalin during pregnancy have not been conducted. Therefore, until more information is available, Ritalin should not be prescribed for women of childbearing age unless, in the opinion of the physician, the potential benefits outweigh the possible risks.

Drug Dependence

Ritalin should be given cautiously to emotionally unstable patients, such as those with a history of drug dependence or alcoholism, because such patients may increase dosage on their own initiative.

Chronically abusive use can lead to marked tolerance and psychic dependence with varying degrees of abnormal behavior. Frank psychotic episodes can occur, especially with parental abuse. Careful supervision is required during drug withdrawal, since severe depression as well as the effects of chronic over-activity can be unmasked. Long-term follow-up may be required because of the patient's basic personality disturbances.



PRECAUTIONS

Patients with an element of agitation may react adversely; discontinue therapy if necessary. Periodic CBC, differential, and platelet counts are advised during prolonged therapy.

ADVERSE REACTIONS

Nervousness and insomnia are the most common adverse reactions but are usually controlled by reducing dosage and omitting the drug in the afternoon or evening. Other reactions include: hypersensitivity (including skin rash, urticaria, fever, arthralgia, exfoliative dermatitis, erythema multiforme with histopathological findings of necrotizing vasculitis, and thrombocytopenic purpura); anorexia; nausea; dizziness; palpitations; headache; dyskinesia; drowsiness; blood pressure and pulse changes, both up and down; tachycardia; angina; cardiac arrhythmia; abdominal pain; weight loss during prolonged therapy. Toxic psychosis has been reported. Although a definite causal relationship has not been established, the following have been

reported in patients taking this drug: leukopenia and/or anemia; a few instances of scalp hair loss. In children, loss of appetite, abdominal pain, weight loss during prolonged therapy, insomnia, and tachycardia may occur more frequently; however, any of the other adverse reactions listed above may also occur.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Children with Minimal Brain Dysfunction (6 years and over)
Start with small doses (eg, 5 mg before breakfast and lunch) with gradual increments of 5 to 10 mg weekly. Daily dosage above 60 mg is not recommended. If improvement is not observed after appropriate dosage adjustment over a one-month period, the drug should be discontinued.

If paradoxical aggravation of symptoms or other adverse effects occur, reduce dosage or, if necessary, discontinue the drug. Ritalin should be periodically discontinued to assess the child's condition. Improvement may be sustained when the drug is either temporarily or permanently discontinued. Drug treatment should not and need not be indefinite and usually may be discontinued after puberty.

HOW SUPPLIED

Tablets, 20 mg (peach, scored); bottles of 100 and 1000.
Tablets, 10 mg (pale green, scored); bottles of 100, 500, 1000 and Accu-pak blister units of 100.
Tablets, 5 mg (pale yellow); bottles of 100, 500, and 1000.
Consult complete product literature before prescribing.

CIBA Pharmaceutical Company
Division of CIBA-GEIGY Corporation
Summit, New Jersey 07901

77495A-1 17

**Ritalin®
(methylphenidate)**
**only when medication
is indicated**

C I B A

Die Werbung für Ritalin® wurde medizinischen Fachzeitschriften aus den 60er und 70er Jahren entnommen.

Der Beipackzettel für Ritalin® wurde mir freundlicherweise von der Firma Novartis zur Verfügung gestellt.

Der Beobachtungsbogen „Teachers Rating Scale“ nach Connors wurde der Arbeit von Sprague und Sleator, Pediatric Clinics of North America, 1973, p.726, entnommen.