

5 Diskussion und Ausblick

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich unseres Wissens um die erste Studie mit spezifischer Ausrichtung auf die Frage nach dem Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Methylphenidat im Kindesalter und einem daraus möglicherweise resultierenden Suchtrisiko.

Auf der Grundlage der bisherigen Evidenz konnte vorab nicht entschieden werden, ob das Suchtrisiko überhaupt beeinflusst wird und wenn ja, in welche Richtung. Daher wurde die zentrale Forschungsfrage zweiseitig formuliert und entsprechend in die Fallzahlschätzung übernommen.

Da es sich um einen komplexen Forschungsgegenstand handelt, sind umfassende Anstrengungen unternommen worden, das Forschungsdesign zu optimieren.

Das klassische Vorgehen einer kontrollierten klinischen Studie mit doppelter Verblindung und Randomisierung gegen Placebo schied aus ethischen und inhaltlichen Gründen aus. Die Kontrolle potentieller Störgrößen musste daher auf anderem Wege erfolgen.

Bei der statistischen Kontrolle wurde mit der Propensity Score Analyse ein innovativer Ansatz gewählt, mit dem ohne Powerverlust größere Mengen an Kovariaten berücksichtigt werden können.

Auf der Ebene des Forschungsdesigns wurde das Suchtverhalten als primäre Zielparameter durch die Kombination von subjektiven und objektiven Daten sowie durch evidenzbasiert günstige Untersuchungsbedingungen optimiert. Weiterhin kam ein aufwendiger Retro-Check der Ausgangssymptome und die Messung der Bewegungsunruhe mittels Doppler-Radar zum Einsatz, um die Einschlusskriterien prüfen und potentielle Störgrößen identifizieren zu können.

Dennoch sind die Ergebnisse u.a. deshalb mit methodischer Skepsis zu interpretieren, weil sie auf einem retrospektiven Design beruhen. Parallel zu der hier vorgelegten Studie wurde daher eine durch das BfArM finanzierte prospektive Studie mit identischen Forschungsinstrumenten auf den Weg gebracht. Die prospektive Stichprobenrekrutierung begann 1996. Der Studienverlauf ist auf 15 Jahre angelegt.

Aktuelle erfolgt die zweite Erhebungswelle, bei dem die Probanden zwischen 13 und 14 Jahre alt sind. Der Schwerpunkt dieser Untersuchungswelle liegt auf dem Nikotinkonsum (z.B. gaschromatographische Untersuchung des Urin auf Kotinin, DIA-X). Lassen sich die Ergebnisse des retrospektiven Studienteils prospektiv replizieren, so wäre dies ein wesentliches Argument für die Validität der hier vorgestellten Ergebnisse. Bislang steht diese Replikation aber noch aus.

5.1 Beantwortung der Forschungsfrage

Mit der Studie sollte geprüft werden, ob Kinder mit ADHS, die mit Methylphenidat behandelt wurden, langfristig einem höheren Suchtrisiko ausgesetzt sind. Auf der Grundlage der verfügbaren Evidenz konnte die Forschungsfrage nicht einseitig formuliert werden. Zunächst war zu prüfen, ob überhaupt ein Zusammenhang zwischen Medikation und Suchtentwicklung besteht und in welcher Richtung sich ein solcher Zusammenhang gegebenenfalls auswirkt.

Aus den vorgelegten Ergebnissen lässt sich ableiten, dass ein Zusammenhang zwischen der Gabe von Methylphenidat und der nachfolgenden Suchtentwicklung besteht und dass dieser Zusammenhang im Sinne einer suchtprotektiven Wirkung zu verstehen ist.

In dem am Ende des Ergebnisteils dargestellten Vierfelder-Schema (Drogenmetabolite versus Medikation) zeigt sich im querschnittlichen Vergleich ein hoch signifikanter suchtprotektiver Effekt der Methylphenidat-Behandlung.

Dieser Effekt könnte durch eine Vielzahl alternativer Einflüsse bedingt sein und sollte daher kritisch beleuchtet werden. In der Folge werden mögliche Alternativerklärungen für diesen Effekt angeführt und auf der Grundlage der verfügbaren Daten diskutiert.

Es könnte sich bei dem Ergebnis um die Folge eines Allokationsfehlers handeln. Kinder, die beispielsweise auf Suchtfamilien stammen, erhalten seltener Methylphenidat. Die

suchtprotektive Wirkung von Methylphenidat wäre damit in Wirklichkeit nur Ausdruck eines geringeren genetischen und psychosozialen Suchtrisikos in der Vergleichsgruppe. Diese Interpretation wurde in dem Kapitel über den Einfluss familiärer Suchterkrankungen erörtert. Es fand sich kein Zusammenhang zwischen der Verordnungspraxis und der familiären Suchtbelastung.

Möglicherweise hat sich das in allen drei Kliniken praktizierte ambulante Zuordnungsprinzip im Sinne einer Pseudo-Randomisierung günstig auf die Gleichverteilung ausgewirkt. Diesem Prinzip zufolge werden die Patienten nach Eingangsliste und vorab eingeschätzter Dringlichkeit dem nächst verfügbaren Ambulanzzarzt zugeordnet. Erfahrungsgemäß wurde die Empfehlung für den Einsatz von Stimulanzien angesichts der damals vorherrschenden kontroversen Debatte maßgeblich von der Einstellung des Arztes und weniger durch die familiären Bedingungen des Patienten beeinflusst. Da dieser jedoch seine Patienten per Liste erhält, ergibt sich aus diesem Prinzip der Effekt einer Pseudo-Randomisierung. Die weitgehend homogenen Ergebnisse des Retro-Check über alle drei Hauptsymptome hinweg sprechen ebenfalls für die Richtigkeit dieser Annahme.

Es könnte sich bei dem gefundenen suchtprotektiven Effekt aber auch um die Auswirkungen anderer begleitender Therapiemaßnahmen handeln. Um diesen Aspekt zu klären wurden alle Zusatztherapien im Rahmen des Retro-Check sowie auf der Grundlage der katamnestischen Befragung erfasst und in Kategorien eingeteilt. Diese Kategorien gingen gemeinsam mit der Methylphenidat-Behandlung als Prädiktoren in ein Regressionsmodell ein. Es zeigte sich, dass ausschließlich die Medikation einen substanziellen Einfluss auf die Suchtentwicklung hatte. Dies schließt nicht aus, dass die Medikamente ihre günstige Wirkung nur entfalten konnten, wenn sie in Kombination mit flankierenden anderen Therapien eingesetzt wurden. Das Ergebnis spricht nur dafür, dass es keine spezifisch günstigen Kombinationsmuster mit anderen Therapieformen gibt. Weiterhin drückt diese Analyse aus, dass von Methylphenidat ein unabhängiger Haupteffekt auf die Suchtentwicklung zu erwarten ist.

Ein weiterer kritischer Einwand gegen das Ergebnis des querschnittlichen Vierfelder-Schemas bezieht sich auf die zeitliche Dynamik. Querschnittliche Vergleiche sind immer

Momentaufnahmen eines Prozesses, der zu einem anderen Zeitpunkt andere Verteilungen aufweisen kann.

Gegen dieses Argument sprechen allerdings die Ergebnisse der Suchtmodelle, bei denen sich auch in der zeitlichen Dynamik ein suchtprotektiver Effekt der Medikation abzeichnet. Während das Alter bei der ersten Zigarette offensichtlich noch nicht unter dem Einfluss der Medikation steht, zeichnen sich bereits bei dem Eintritt in die regelmäßige Konsumphase und die Phase der Abhängigkeit zeitliche Verzögerungen ab, die im Sinne einer Suchtprotektion zu verstehen sind. Untersucht man solche verzögerten Prozesse querschnittlich, so sind die im Vierfelder-Schema gefundenen Verteilungsmuster zu erwarten.

Die gefundenen suchtprotektiven Effekte zeigen sich bei den verschiedenen Stoffklassen in unterschiedlicher Ausprägung. Während sich für Nikotin deutliche Veränderungen in den Verläufen abzeichnen, scheinen diese für Alkohol weniger prägnant zu sein. Bei Cannabis findet sich eine recht auffällige Konfiguration. Hier scheinen ausgeprägte Verzögerungen in der Suchtentwicklung eine Rolle zu spielen, die sich in deutlichen Altersunterschieden niederschlagen. Bezeichnenderweise entwickelten ausschließlich unbehandelte Probanden eine Cannabisabhängigkeit.

Zusammenfassend lässt sich feststellen: In dem retrospektiven Studienteil wurde der Versuch unternommen, eine möglichst homogene Stichprobe bei guter Kontrolle konfundierender Variablen zu rekrutieren. Die Validität des Datenmaterials wurde umfassenden Analysen unterzogen.

Aus den Ergebnissen lässt sich ein langfristig suchtprotektiver Effekt von Methylphenidat ableiten. Dieser Effekt scheint von psychosozialen Massnahmen weitgehend unabhängig. Auf die drei grossen suchtrelevanten Substanzgruppen - Nikotin, Alkohol und Cannabis – scheint sich der protektive Effekt von Methylphenidat unterschiedlich auszuwirken. Während sich bei Nikotin und Cannabis eine deutliche Verzögerung der Suchtkarriere abzeichnet, wird die Alkoholkarriere von Methylphenidat nur geringfügig beeinflusst.

Eine naheliegende Interpretation dieser Ergebnisse leitet sich aus der Neurobiologie der Suchterkrankungen ab, auf die im Einleitungskapitel ausführlich eingegangen wurde.

Während Nikotin und Cannabis den ‚klassischen‘ Weg über das dopaminerge Belohnungssystem beschreiten, mit dem Methylphenidat direkt interagiert, ist von dem Alkohol bekannt, dass er seine Effekte über das GABAerge System entfaltet und erst sekundär das dopaminerge Belohnungssystem beeinflusst.

5.2 Wie lassen sich die Ergebnisse erklären?

Für mögliche Erklärungen des suchtprotektiven Effekts von Methylphenidat muss als wesentliches Merkmal des Studiendesigns berücksichtigt werden, dass alle Probanden seit mindestens einem Jahr kein Methylphenidat mehr eingenommen hatten. Bei vielen Studienteilnehmern lag die Einnahme viele Jahre zurück. Es kann sich also nicht um akute Auswirkungen der Medikation etwa im Sinne einer up- oder down-regulation des endogenen Belohnungszentrums handeln.

Die in dem Theorieteil zitierten tierexperimentellen Befunde (Andersen et al., 2002; Brandon et al., 2001; Brandon et al., 2003) weisen darauf hin, dass auch mit langfristigen Veränderungen der Transporterdichte und der Signalübertragung nach der Gabe von Methylphenidat zu rechnen ist. Dies könnte als Erklärungsansatz für das nach Medikation veränderte Suchtverhalten dienen.

Ein weiterer Erklärungsansatz orientiert sich an den psychosozialen Auswirkungen der Medikation. Es ist nachgewiesen (Swanson et al., 1993; Swanson et al., 1995), dass sich die Behandlung mit Methylphenidat bei Kindern mit ADHS günstig auf deren schulische Laufbahn und deren soziale Integration in der Gruppe von Gleichaltrigen auswirkt. Weiterhin wird die Lebensqualität der Familie verbessert, was dem Kind wiederum in Form von besseren familiären Ressourcen zugute kommt. Von diesen günstigen Effekten ist anzunehmen, dass sie sich suchtprotektiv auf die Entwicklung der Kinder auswirkt. Der langfristige Effekt der Medikation wäre nach diesem Erklärungsansatz indirekt über eine Stabilisierung der psychosozialen Lebensbedingungen der Kinder vermittelt.

5.3 Ausblick

Wichtige Erkenntnisse über die Validität der hier vorgelegten Ergebnisse erwarten wir von der mit identischem Instrumentarium seit 1996 durchgeführten prospektiven Längsschnittstudie. Erst wenn eine prospektive Replikation der Daten erfolgt ist, kann der gefundene Effekt mit hinreichender Sicherheit als wissenschaftliche Evidenz gelten.

Hinsichtlich der Frage, ob die Ergebnisse indirekt durch eine günstige Beeinflussung des psychosozialen Umfeldes oder durch längerfristige Auswirkungen auf das endogene Belohnungssystem zu erklären sind, erwarten wir weiterführende Erkenntnisse aus einer Kooperation mit der Neuroimaging-Arbeitsgruppe um Prof. Heinz. In diesem Projekt soll an der hier vorgestellten Stichprobe geprüft werden, ob in der funktionellen Bildgebung langfristige Veränderungen des endogenen Belohnungssystems zu finden sind.