



*„Ob der Philipp heute still wohl bei Tische sitzen will?“*

## **Zur Konzeptualisierungsgeschichte hyperkinetischer Störungen und der Entwicklung von Psychostimulanzien und wie beides zusammenkam**

**Klaus Mayer**  
**Mainz, Deutschland**

## Was heute unter der hyperkinetischen Störung (ICD-10) und der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (DSM IV) zu verstehen ist: Kernsymptomatik

### ➤ **Hyperaktivität**

(z.B.: steht in der Schule häufig auf oder springt herum, wenn dies unpassend ist; wirkt wie „getrieben“ und ist ständig „auf Achse“)

### ➤ **Unaufmerksamkeit**

(z.B.: macht häufig Flüchtigkeitsfehler, scheint nicht zuzuhören)

### ➤ **Impulsivität**

(z.B.: kann nicht warten, platzt mit der Antwort heraus)

## **Wichtig!**

Gemeinsames und situationsübergreifendes Auftreten der Kernsymptome

# Erstdarstellung eines später als *Amphetamin* bekannt gewordenen Phenylpropylamins durch L. Edeleanu (1887)

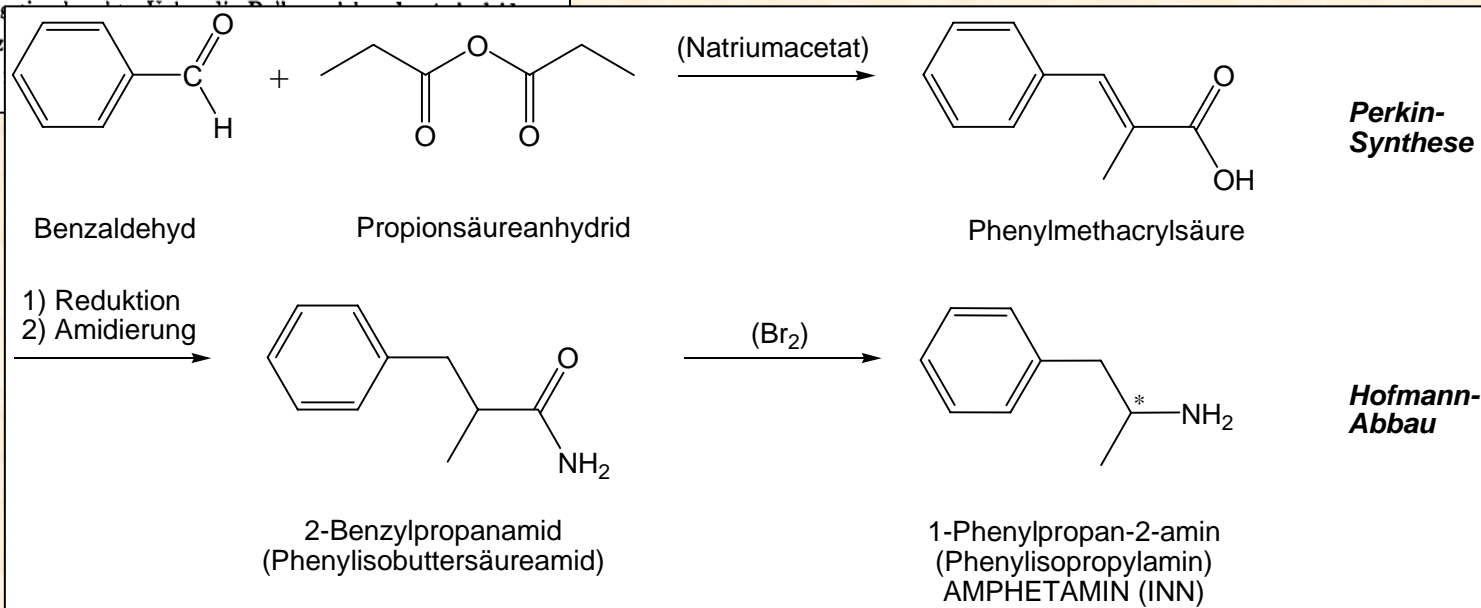
[Ber. Dtsch. Chem. Ges. 20 (1887) 616-622]

133. L. Edeleano: Ueber einige Derivate der Phenylmethacrylsäure und der Phenylisobuttersäure.

[Aus dem Berliner Universitäts-Laboratorium.]

(Eingegangen am 2. März.)

Im Jahre 1877 hat Perkin<sup>1)</sup> eine Methode zur Darstellung ungesättigter aromatischer Säuren aufgefunden, welche auf der zwischen aromatischen Aldehyden und Anhydriden der Fettsäuren sich vollziehenden Condensation beruht. Diese Methode hat Perkin<sup>1)</sup> und das zugesezte Verfahren haben sich Perkin<sup>1)</sup>



# Lazăr Edeleanu, Pionier der petrochemischen Verfahrenstechnologie

Edeleanu Refining Technologies  
Edeleanu Raffinerietechnik



Prozesse für Schmieröl, Wachse & Weißöl sind ein Kernarbeitsgebiet unseres Bereichs Edeleanu Raffinerietechnik.

Der Name Edeleanu wurde bekannt durch den erstmaligen Einsatz der Lösemittel-extraktion zur Extraktion von aromatischen Kohlenwasserstoffen nach dem klassischen  $\text{SO}_2$ -Verfahren, welches 1910 von Dr. Lazăr Edeleanu entwickelt wurde und zur Gründung des Unternehmens führte.

A company of ThyssenKrupp  
Uhde



ThyssenKrupp

## Biographische Daten

- 1861 \* Bukarest
- 1883-1887 Anfertigung einer Dissertation bei A.W. von Hofmann an der Humboldt-Universität zu Berlin, Erstsynthese von Amphetamin
- 1908 A process for extracting aromatic hydrocarbons from kerosene using liquid sulfur dioxide [Brit. Patent 11,140 (1908)]
- 1910-1931 Geschäftsführer der von der Berliner Disconto-Gesellschaft zur Verwertung des  $\text{SO}_2$ -Verfahrens gegründeten Gesellschaft (später: Edeleanu-Gesellschaft)
- 1941 † Bukarest

# Meilensteine der Entwicklung physiologisch aktiver Phenylalkylamine

1887

Ephedrin: Isolierung aus der Ma Huang-Droge und Namensgebung: Wilhelm Nagayoshi Nagai (1845-1929)  
Referiert in: Berlin. Klin. Wschr. 38 (1887); Pharm. Ztg. 32 (1887); [J. Pharm. Soc. Japan Nr. 44 (1884)]

1895

Nebennierenmark-Extrakte: Pressorische Wirkung  
(G. Oliver & E.A. Schäfer, J. Physiol.)

1901-04

Adrenalin: Isolierung, Struktur-  
aufklärung und Synthese  
(J. Takamine, Amer. J. Pharmacy;  
H.A.D Jowett, J. chem. Soc.;  
F. Stolz, Ber. Dtsch. Chem. Ges.)

1910

Struktur-Wirkungsbeziehungen  
(G. Barger, H.H. Dale, J. Physiol.)

## CHEMICAL STRUCTURE AND SYMPATHOMIMETIC ACTION OF AMINES. BY G. BARGER AND H. H. DALE.

(From the Wellcome Physiological Research Laboratories.)

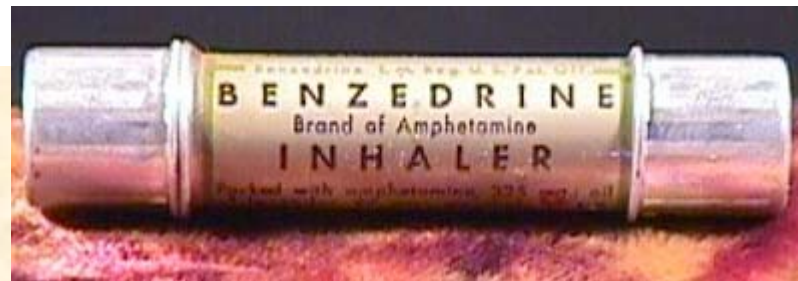
### CONTENTS.

	PAGE
Introductory and experimental methods . . . . .	19
A. Aliphatic amines . . . . .	24
B. Aromatic amines without a phenolic hydroxyl . . . . .	28
C. Amines with one phenolic hydroxyl . . . . .	31
D. Amines with two phenolic hydroxyls . . . . .	37
Effects on the blood-pressure . . . . .	41
Effects on other organs than the circulatory system . . . . .	45
E. Amines with three phenolic hydroxyls . . . . .	51
Some theoretical considerations . . . . .	52

# Anfänge der „Arzneikarriere“ von Amphetamin in den USA

- Ab 1927** Chem. und pharmakol. Untersuchungen von G. Alles (und G. Piness)  
Ziel: Auffindung eines Substituts für Ephedrin als „Antiallergikum“
- 1932** G. Alles: „Salts of 1-Phenyl-2-Aminopropane“, U.S. Pat. 1 879 003
- 1932-33** Einführung des „Benzedrine Inhaler“ als nasales Dekongestivum
- 1935** Einführung von Benzedrinsulfat-Tabletten zur Narkolepsiebehandlung
- 1937** Anon., „Pep-Pill Poisoning,“ Time, 10. Mai 1937;  
Indikationserweiterung: „Stimmungsanhebung“ bei Depression und postenzephalitischem Parkinsonismus (nur zur klinischen Anwendung)
- 1937** *C. Bradley: „The behavior of children receiving benzedrine“ [Am. J. Psychiatry 94 (1937) 577-584]*

Abb.: <http://wings.buffalo.edu/aru/benzedrine.jpg>



# Entdeckung der Effekte von Amphetamin auf kindliche Verhaltensauffälligkeiten

**Charles Bradley (1902 – 1979)**

Ärztlicher Direktor des von G. Bradley gegründeten Emma Pendleton-Bradley Home (jetzt Bradley Hospital); ab 1948 Leiter einer kinderpsychiatrischen Abteilung an der Med. Fak. der Universität von Oregon

Arbeiten zur Therapie verhaltensgestörter Kinder mit Psychostimulanzien ab 1937



*Def. Pneum(o)enzephalografie:*

*Radiologische Methode zur Darstellung der Hirnventrikel (Liquorräume) im negativen Röntgenkontrast*

Abb.: Am. J. Psychiatry 155 (1998) 968

# Vom Kinderfehler zum Hyperkinetischen Syndrom

	<b>Konzept (Autor)</b>	<b>Stichworte zur theoretischen Einordnung</b>
1890/ 1908	Kinderfehler (L. Strümpell) „Schwieriges Kind“ (A. Czerny)	Pädagogische Theorien; Versuch einer pädagogischen Klassifikation
1902/ 1908	Defekt der moralischen Kontrolle (G. Still, ähnlich auch A. Tredgold, 1908)	Diathese-Modell: pathologische Disposition, hereditär oder peri- bzw. postnatal bedingt (Nähe zum Sozialdarwinismus)
ab 1917	Psychopathologische Folge organisch fassbarer Krankheiten (postenzephal. Verhaltensstörung; <i>Chorea minor</i> )	ätiologisches Modell, Krankheitsursachenmodell
ab 1947	„MBD-Theorien“: Brain injured child Minimal brain damage Minimal brain dysfunction/ Minimale cerebrale Dysfunktion	Verhaltensstörung im Zusammenhang mit Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns
ab 1957	Hyperkinetische Impulsstörung (M. Laufer, 1957), HKS, ADHS (DSM-III, 1980)	Syndrom-Begriff, klassifikatorische Diagnostik



## Zur Rezeptionsgeschichte: Bibliometrische Auswertung und Lehrbuchevaluation

Publikationszeitraum	Englisch	Deutsch
1902-1936	7	-
1937-1956	22	1
1957-1979	378	5
1980-2008	681	148

### Google Büchersuche

<inattentive child hyperkinetic  
OR hyperaktiv>

<unaufmerksam Kind hyperkinetisch  
ODER hyperaktiv>

[gesehen: 27.08.2009]

### Ersterwähnung der Stimulanzientherapie bei MBD / HKS / ADHS in Lehrbüchern

Pharmakologie: Goodman&Gilman: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 4. Aufl., 1970  
Mutschler, Arzneimittelwirkungen, 4. Aufl. , 1981

Pädiatrie: Harnack: Therapie der Krankheiten des Kindesalters, 1976  
(MBD; Tranquillanzien, Amphetamine, z.B. Ritalin)  
Simon: Klinische Pädiatrie, 3. Aufl., 1980 (Hyperaktivität in Anlehnung an  
Laufer, Methylphenidat, Sedativa)  
Schulte/Spranger (begründet von E. Feer): Lehrbuch der Kinderheilkunde,  
25. Aufl., 1985 (MCD, HKS, Ritalin)

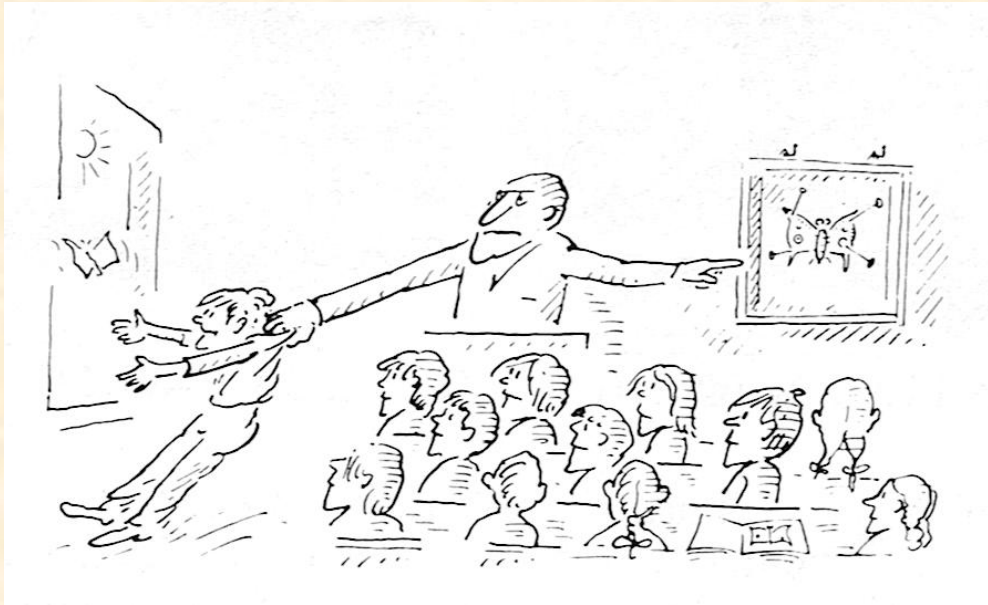
**Hypothesen: Was hat die Akzeptanz der Stimulanzientherapie von „Problemkindern“ gefördert?**

- **Erfolgreiche Einführung moderner Psychopharmaka (ab 1952)**
- **Zunehmende Dominanz der biologischen Psychiatrie**
- **Theorien zur Auflösung des Widerspruchs, unruhige Kinder mit stimulierenden Substanzen zu behandeln (z.B. Eysenck'sches Drogenpostulat, 1957)**
- **Einführung von Methylphenidat (Ritalin ®) als „mildere“ pharmakologische Variante (Synthese: L. Panizzon 1944; Einführung Schweiz, Deutschland 1954)**
- **Förderung der pädiatrischen Psychopharmakologie in den USA durch das National Institute of Mental Health (ab 1958)**

## Versuch eines Fazits

- 1. Die (Wieder-)entdeckung des Amphetamins und dessen Einführung in die Therapie waren Voraussetzung für den überraschenden Befund der Wirksamkeit von Psychostimulanzien bei Kindern mit „Problemverhalten“ (C. Bradley, 1937).**
- 2. Die von M. Laufer (1957) beschriebene „hyperkinetische Impulsstörung“ korrespondiert mit den bei Kindern beobachteten Amphetaminwirkungen und etablierte ein spezifisches Störungsbild, das andere Konzepte obsolet machte.**
- 3. Die Aufnahme des Störungsbildes in Krankheitsklassifikationssysteme (DSM, ICD) erleichterte die Diagnosestellung einer Hyperkinetischen Störung und förderte damit gleichzeitig die Verordnung von Stimulanzien als spezifischer Therapie (Zirkularität, selbstverstärkender Prozess?).**

## Ausklang: Die lebhaften Kinder ertragen...



Cartoon: Verlagsanzeige einer pädagogischen Zeitschrift, um 1980

**„Aber auch im Schulalter gibt es einen Typus sonst gesunder ‚zappliger‘ Kinder... Die Kinder können sich im Unterricht nicht konzentrieren und werden von jedem vorbeifliegenden Vogel abgelenkt.“**

E. Kretschmer: Medizinische Psychologie, 2. Aufl., 1922 (Choreiforme Nervosität)