

„Ob der Philipp heute still wohl bei Tische sitzen will?“ Zur Konzeptualisierungsgeschichte hyperkinetischer Störungen und der Entwicklung von Psychostimulanzien und wie beides zusammenkam

Mayer, Klaus
Am Damsberg 114
55130 Mainz, Deutschland

1809, vor nunmehr genau 200 Jahren, wurde der Frankfurter Nervenarzt und Autor Heinrich Hoffmann geboren. Zu seinen bekanntesten Bildgeschichten gehört der sprichwörtliche „Zappelphilipp“, der dem Hyperkinetischen Syndrom zu der populären Bezeichnung „Zappelphilippsyndrom“ verhalf (s. **Folie 1**). Mein Anliegen ist aufzuzeigen, wie dieses Syndrom und die Psychostimulanzientherapie, die sich ja nicht zwingend als füreinander vorherbestimmte Partner aufdrängen, unter historischer Perspektive zusammenfanden.

Zunächst zum aktuellen Verständnis des Syndroms, das nach dem internationalen Diagnoseschlüssel ICD-10 unter „Hyperkinetische Störungen“ (F90.-) fällt und in der derzeit aktuellen Version des von der American Psychiatric Association (APA) herausgegebenen Klassifikationssystems DSM-IV-TR als Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bezeichnet wird: Die Kernsymptomatik des Störungsbildes besteht aus einer Trias von Hyperaktivität, Unaufmerksamkeit und Impulsivität (s. **Folie 2**). Wichtig ist dabei das gemeinsame und situationsübergreifende Auftreten dieser Symptome. Wenn sich ein Kind beispielsweise nur im sicheren häuslichen Umfeld, nicht aber in anderen Lebensbereichen (Schule, Spielkameraden) auffällig zeigt, erfüllt es nicht die diagnostischen Kriterien einer Hyperkinetischen Störung. Ehe ich auf die Historie dieses Störungskonzeptes eingehe, möchte ich Ihnen die davon völlig unabhängige Entstehungsgeschichte der Psychostimulanzien vorstellen.

Am Anfang der Geschichte der Psychostimulanzien steht ein Stoff aus der Reihe der Phenylalkylamine oder hier genauer: der Phenylpropylamine. Die zuerst „Phenylisopropylamin“ genannte Verbindung, deren Erstdarstellung auf den Chemiker Lăzar Edeleanu zurückgeht ⁽¹⁾, wurde später unter der Bezeichnung Amphetamin ebenso bekannt wie auch umstritten. **Folie 3** zeigt das Syntheschema, das in moderner Formelschreibweise anhand der 1887 publizierten Originalarbeit erstellt wurde. Die erste Stufe, eine Perkin-Reaktion, läuft nach Art einer Aldolkondensation ab. Ausgehend von Benzaldehyd als Carbonylkomponente und dem Säureanhydrid als C-H-acider Komponente resultiert ein Methacrylat, das anschließend hydriert und in das Carbonsäureamid übergeführt wird. Die letzte Stufe vom Säureamid zum Amin ist ein Hofmann-Abau, benannt nach dem Chemiker August Wilhelm von Hofmann.

Lăzar Edeleanu, zu dem in **Folie 4** einige biografische Daten dargestellt sind, war Rumäne jüdischer Abstammung. Die Synthese des „Phenylisopropylamins“ erfolgte im Rahmen seiner Doktorarbeit bei A.W. von Hofmann an der Humboldt-Universität zu Berlin. Sie war rein chemisch motiviert; es ging um die Auslotung von Möglichkeiten an sich schon bekannter Reaktionen. Für die Verbindung gab es dann etwa 40 Jahre lang keinerlei praktische Verwendung. Bekannt wurde Edeleanu durch eine andere Leistung: die Entwicklung eines Solventextraktionsverfahrens zur Entfernung unerwünschter aromatischer Verbindungen aus dem Rohöl. Zur industriellen Nutzung dieses Verfahrens wurde bereits vor dem ersten Weltkrieg eine Verwertungsgesellschaft gegründet ⁽²⁾. Die heutige Edeleanu Raffinerietechnik des Anlagenbauers Uhde steht in direkter Nachfolge dieser Gesellschaft.

1887, im Jahr der Veröffentlichung der Amphetaminsynthese, wurde in Europa die Isolierung von Ephedrin bekannt, das als Phenylpropylamin das gleiche chemische Grundgerüst wie Amphetamin aufweist ⁽³⁾. Damit wurde die Entwicklung der Phenylalkylamine als pharmakologische Wirkstoffgruppe angestoßen, die entscheidende Voraussetzung für die Einführung von Amphetamin als Arzneimittel war (s. **Folie 5**). Das Wissen um die pharmakologischen Wirkungen der Phenylalkylamine wurde 1910 in einer klassischen Arbeit von Barger und Dale zusammengefasst ⁽⁴⁾. In der Literatur wird immer wieder behauptet, dass in dieser Arbeit die Verwandtschaft von Amphetamin mit Adrenalin herausgestellt worden sei ⁽⁵⁾. Bei sorgfältiger Durchsicht der umfangreichen Arbeit - was heute auch mit Hilfe von Textsuchfunktionen erfolgen kann - ließ sich aber keine Bestätigung für diese Auffassung finden.

Die Arzneikarriere des Amphetamins, deren Anfänge in **Folie 6** dargestellt sind, begann 1927 mit chemischen und pharmakologischen Untersuchungen von Gordon Alles, einem jungen Biochemiker, der gerade seine Studien am Californian Institute of Technology beendet hatte. Motivation dabei war, einen Ersatzstoff für Ephedrin, das damals ein hochaktueller - und teurerer - Arzneistoff war, zu finden ⁽⁶⁾. Auf Alles geht auch der generische Name „Amphetamin“ zurück, der von der alternativen chemischen Bezeichnung Alpha-Methylphenethylamin abgeleitet ist. Im Zuge seiner Forschungen wurde eine neue Synthese für Amphetamin entwickelt und um 1932/1933 mit dem Benzedrine-Inhaler, einem nasalen Dekongestivum, ein erstes kommerzielles Amphetamin-Präparat auf den Markt gebracht ⁽⁷⁾. In der Folgezeit suchte man nach weiteren Indikationen und auch das der Substanz eigene Missbrauchspotenzial blieb nicht lange verborgen. 1937 wurde dann erstmals in einer Arbeit von Charles Bradley zur Wirkung von Amphetamin auf das Verhalten von Kindern berichtet ⁽⁸⁾.

Der Psychiater Charles Bradley (s. **Folie 7**) war ärztlicher Leiter einer Einrichtung, die sich „dem Wohl emotional beeinträchtigter Kinder“ widmete ^(9, 10). Die Kinder erhielten dort sowohl sorgfältige ärztliche als auch pädagogische Betreuung. Zu den diagnostischen Untersuchungen, die von Bradley häufig durchgeführt wurden, gehörte die Pneumoenzephalografie. Es handelt sich dabei um ein sehr risikoreiches und schmerzhaftes radiologisches Verfahren zur Darstellung der Hirnventrikel, bei dem Liquor cerebrospinalis entnommen und durch Luft ersetzt wird. Das Verfahren gilt inzwischen als weitgehend obsolet, ein quasi routinemäßiger Einsatz wäre aus heutiger Sicht keinesfalls mehr vertretbar. Bradley wollte überprüfen, ob Amphetamin die nach Pneumoenzephalografie auftretenden Beschwerden reduzieren kann. Seine Hypothese war, dass Amphetamin als stimulierende Substanz eventuell geeignet sei, die Liquorproduktion anzuregen. Dies ließ sich aber nicht bestätigen. Die Arbeit von 1937 brachte vielmehr einen völlig unerwarteten Befund: Von den 30 Kindern mit unterschiedlichen Verhaltensstörungen, die morgens jeweils 20 mg Amphetamin erhielten, zeigte die Hälfte spektakuläre Verbesserungen schulischer Leistungen. Bei einer anderen, damit nicht deckungsgleichen Hälfte der Kinder führte die Gabe der als stimulierend bekannten Substanz paradoxerweise zu „emotionaler Dämpfung ohne Verlust von Interessen“. Diese überraschenden Beobachtungen ließen sich nur machen, weil die Kinder vor und nach der Medikationsperiode einer sorgfältigen pädagogischen Diagnostik unterzogen wurden.

Nach der Darlegung von Bradleys Entdeckung, die grundlegend für die Psychopharmakotherapie hyperkinetischer Störungen werden sollte, ist nun auf die unterschiedlichen Auffassungen oder Konzeptualisierungen kindlicher Verhaltensstörungen zurückzukommen (s. **Folie 8**). Auffälligkeiten, die mehr oder weniger dem Hyperkinetischen Syndrom ähneln, waren Ende des 19. Jahrhunderts eher Gegenstand der Pädagogik als der Medizin. Im Verlauf des frühen 20. Jahrhunderts gewannen medizinische Konzepte an Dominanz. Häufig zitiert wird eine 1902 veröffentlichte Arbeit des Engländers G. Still, der einen „Defekt der moralischen Kontrolle“ auf der Grundlage einer pathologischen Disposition (Diathese-Modell) als entscheidend ansah ⁽¹¹⁾. Nach der Grippe-Epidemie zu Ende des Ersten Weltkriegs, die oft mit Hirnhautentzündung und postenzephalitischen Folgezuständen wie neurologischen Störungen und motorischer Hyperaktivität einherging, rückten ätiologische Modelle in den Vordergrund. Diesen zuzurechnen ist auch Chorea minor (Veitstanz), eine neurologische Manifestation des rheumatischen Fiebers, der zeitweise vor allem in der deutschsprachigen Literatur ursächliche Bedeutung beigemessen wurde ⁽¹²⁾. Nach 1947 standen insbesondere subtile, morphologisch nicht fassbare Hirnschädigungen als Ursache von Verhaltensstörungen im Vordergrund, die u. a. unter der Bezeichnung „Minimal brain dysfunction“ zusammengefasst wurden ⁽¹³⁾. Das Hyperkinetische Syndrom (Hyperkinetische Impulsstörung) als eigenständige diagnostische Kategorie wurde erstmals von Maurice Laufer, einem Mitarbeiter von Charles Bradley, im Jahr 1957 beschrieben und in dieser Form in die diagnostischen Manuale aufgenommen ^(14, 15). Die rückblickende, von einem heutigen Syndromverständnis ausgehende Perspektive, wie sie hier und in vielen Übersichtsarbeiten eingenommen wird, legt eine historische Kontinuität nahe, die aber nicht unbedingt den historischen Tatsachen entsprechen muss. Aus diesem Grund wurde überprüft, welchen Stellenwert die hier angesprochenen Konzepte in ihrer Zeit hatten.

Wie dabei vorgegangen wurde, verdeutlicht **Folie 9**. Mit Hilfe von Google Books wurden im Volltext recherchierbare Bücher auf das gemeinsame Auftreten der Begriffe „unaufmerksam“ und „hyperkinetisch“ bzw. „hyperaktiv“ überprüft und nach Zeiträumen, die sich aus der zuvor

diskutierten Konzeptualisierungsgeschichte ableiten, zusammengefasst. Bei aller methodischen Kritik, die hier angebracht wäre, lässt sich doch sagen, dass hyperkinetische Störungen erst in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts zu einem Thema wurden, das breite Resonanz fand. In der deutschsprachigen Lehrbuchliteratur werden minimale zerebrale Dysfunktionen und hyperkinetische Störungen erstmals um 1980 behandelt, zunächst oftmals nebeneinander und ohne deutliche begriffliche Abgrenzung.

Folie 10 widmet sich weiteren Faktoren, die die Akzeptanz der Therapie kindlicher Verhaltensstörungen mit Psychostimulanzien nach ihrer Entdeckung durch G. Bradley gefördert haben. Die vorgestellten Hypothesen können hier nicht im Einzelnen diskutiert werden. Unter pharmazeutischem Aspekt sei jedoch herausgestellt, dass mit der Einführung von Methylphenidat ein Präparat zur Verfügung stand, das nicht mit der „Problemgeschichte“ des Amphetamins belastet war.

Zur eingangs aufgeworfenen Frage, wie hyperkinetische Störungen und die Psychostimulanzientherapie zusammenfanden, lässt sich als Ergebnis historischer Betrachtung folgendes Fazit ziehen (s. **Folie 11**):

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 Psychostimulanzien als spezifischer Therapie.

Über der Befassung mit Psychostimulanzien sollte nicht vergessen werden, dass es weitere, nicht medikamentöse Therapieoptionen gibt und dass die Abgrenzung von normalem kindlichen Verhalten schwierig sein kann. Der Cartoon „Schmetterlinge“ von Marie Marcks (s. **Folie 12**) ist ein Plädoyer für die lebhaften Kinder.

Literaturliste

- (1) Edeleano [sic!], L.: Ueber einige Derivate der Phenylmethacrylsäure und der Phenylisobuttersäure. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 20 (1887), 616-622
- (2) Terres, E.: L. Edeleanu zum 70. Geburtstag. Z. Angew. Chemie 44 (1931), 749-750
- (3) Fischer, B.: Ueber einige neuere Arzneimittel. Pharmaceutische Zeitung 32 (1887), 700
- (4) Barger, G., Dale, H.: Chemical Structure and Sympathomimetic Action of Amines. J. Physiol. 41 (1910), 19-59
- (5) Rothenberger, A., Neumärker, K.-J.: Wissenschaftsgeschichte der ADHS. Kramer-Pollnow im Spiegel der Zeit. Darmstadt 2005, S. 24
- (6) Rasmussen, N.: First Anti-Depressant: Amphetamine in American Medicine, 1929–1950. J. Hist. Med. Allied Sci. 61 (2006), 289-323
- (7) Sneader, W.: Drug Discovery. A History. Chichester 2005, S. 130
- (8) Bradley, C.: The Behavior of Children Receiving Benzedrine. Am. J. Psychiatry 94 (1937), 577-585
- (9) Gross, M.: Origin of Stimulant Use for Treatment of Attention Deficit Disorder. Am. J. Psychiatry 152 (1995), 298-299
- (10) Brown, W.: Charles Bradley, M.D., 1902-1979. Am. J. Psychiatry 155 (1998), 968
- (11) Still, G.: Some Abnormal Psychical Conditions in Children. Lancet 159 (1902), 1008-1012, 1077-1082, 1163-1168
- (12) Kretschmer, E.: Medizinische Psychologie. Leipzig 1926, 3. Aufl., S. 48f
- (13) Göllnitz, G.: Neuropsychiatrie des Kindesalters. Stuttgart 1992, 5. Aufl., S. 353
- (14) Laufer, M., Denhoff, E.: Hyperkinetic Behavior Syndrome in Children. J. Pediatr. 50 (1957), 463-474

- (15) Laufer, M., Denhoff, E., Solomons, G.: Hyperkinetic Impulse Disorder in Children's Behavior Problems. *Psychosom. Med.* 19 (1957), 38-49