

Medikamentöse Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) und komorbiden Störungen

Georg Wiesecker^{1,2}, Christian Kienbacher², Elisabeth Pellegrini², Hans Scheidinger², Christine Vesely², Waltraud Bangerl² und Max Friedrich²

¹ Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinische Abteilung für Biologische Psychiatrie, Medizinische Universität Wien

² Universitätsklinik für Psychiatrie des Kindes- und Jugendalters, Medizinische Universität Wien

Schlüsselwörter:

ADHS – Komorbidität – Pharmakotherapie – Algorithmus – Methylphenidat – Atomoxetin

Key words:

ADHD – comorbidity – pharmacotherapy – algorithm – Methylphenidate – Atomoxetine

Medikamentöse Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) und komorbiden Störungen

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ist eine der am häufigsten gestellten Diagnosen in der Kinder- und Jugendpsychiatrie. PatientInnen mit ADHS weisen ein erhöhtes Risiko für komorbide psychische Störungen, v. a. affektive Störungen, Angststörungen, Tic-Störungen und Störungen des Sozialverhaltens auf. Ziel vorliegender Arbeit ist es, jeweils einen möglichen Behandlungsalgorithmus des ADHS bei komorbid vorhandener psychiatrischer Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen nach Kriterien und Methoden der Evidence-based Medi-

cine zu präsentieren. Dieser Algorithmus soll die aktuelle Datenlage zusammenfassen und ÄrztInnen, die diese psychischen Störungen diagnostizieren und behandeln, als Richtlinie unterstützen.

Stimulanzien sind in der medikamentösen Behandlung von ADHS ohne komorbide Störung Therapie der ersten Wahl. Bei gleichzeitigem Vorhandensein von Aggression, Depression und Tic-Störung ist zunächst ebenfalls eine Therapie mit Stimulanzien einzuleiten und nur bei unverändertem Persistieren der komorbiden Symptomatik spezifische pharmakologische Therapie in Kombination einzusetzen. Bei gleichzeitig vorhandener Angststörung ist Atomoxetin als Medikation erster Wahl zu erwägen.

Pharmacotherapy of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and Comorbid Disorders

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) is one of the most commonly diagnosed disorders in child and adolescent psychiatry. Patients with ADHD show increased risk for comorbid psychiatric disorders such as mood disorders, anxiety disorders, tic disorders and disruptive behavior disorders. Using criteria and

methods of evidence-based medicine, in this paper possible algorithms for ADHD and comorbid disorders are presented. In conclusion, these algorithms aim to support health care professionals and can serve as guideline in decision making in pharmacotherapy. Stimulants are first-line medication treatment of ADHD without comorbid disorder. In co-existing aggression, major depressive disorder and tic disorder treatment with stimulants should be initialised at first. Only in case of unchanged persistence of comorbid symptoms specific pharmacological therapy should be combined. In comorbid anxiety disorders atomoxetine can be used as first-line treatment.

1. Einleitung

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ist eine der am häufigsten gestellten Diagnosen in der Kinder- und Jugendpsychiatrie. Die Prävalenz beträgt 5-10% [10]. Die Leitsymptome – Mangel an kognitiver Ausdauer und Hyperaktivität sowie Impulsivität – haben beträchtliche Auswirkungen sowohl auf den unmittelbaren Leidensdruck wie auch auf die schulische und soziale Entwicklung der betroffenen PatientInnen. Weiters weisen PatientInnen mit

ADHS ein erhöhtes Risiko für komorbide psychische Störungen, v. a. affektive Störungen, Angststörungen, Tic-Störungen und Störungen des Sozialverhaltens auf [17]. Eine rational gut begründbare Vorgangsweise in der Therapie ist daher dringlich indiziert. Trotz dieser Bedeutung existieren bislang nur in wenigen Ländern Leitlinien für die Symptomerfassung, Diagnose und die Therapie der ADHS mit komorbider Störung. Ziel dieser Arbeit ist es, einen möglichen Behandlungsalgorithmus nach Kriterien der Evidence-based-Medicine (EBM) nach erfolgter Diagnose eines Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndroms (ADHS) bei gleichzeitig komorbid vorhandener psychiatrischer Diagnose für Kinder und Jugendliche zu präsentieren. Dieser Algorithmus soll die aktuelle Datenlage zusammenfassen und ÄrztInnen, die diese psychischen Störungen diagnostizieren und behandeln, unterstützen. Wie bei allen medizinischen Vorgangsweisen können Abweichungen von den präsentierten Modellen in individuellen Fällen erforderlich und erfolgreich sein. Wir sehen vorliegende Arbeit als klinisch und wissenschaftlich orientierten Beitrag zur medikamentösen Behandlung von ADHS bei komorbider psychiatrischer Erkrankung nach aktuellem Wissensstand.

2. Methodik

Der vorliegende Übersichtsartikel wurde durch Zusammenarbeit der AutorInnen in persönlicher Diskussion und durch schriftlichen Austausch erarbeitet. Die Therapieempfehlungen entstanden weiters durch Synopsis publizierter Therapiestudien (Suche in Medline 1980 – 2006 mit den einzelnen Wirkstoffen und den Suchbegriffen „ADHD“ bzw. „ADHS“ und „Therapy“ oder „Pharmacotherapy“ bzw. „Therapie“ oder „Pharmakotherapie“) und durch Orientierung an international publi-

zierten Leitlinien [1], [2], [3], [4], [8], [14], [16], [29], [35], [38], [39], [44]. Für die Bezeichnung „Therapie erster Wahl“ war zumindest eine publizierte randomisierte und/oder doppelblinde Studie *und* konsensuelle Meinung in der Arbeitsgruppe erforderlich. Trotz der in den letzten Jahren rasant steigenden Anzahl von Publikationen zum Thema ADHS konnte nicht durchgängig ein systematisiertes Auswahlverfahren gewählt werden: Da insgesamt die Datenlage bei ADHS *und* komorbider Störung als äußerst dürftig zu bezeichnen ist, konnte ausschließlich für den Algorithmus des ADHS ohne komorbide Störung sehr gute empirische Evidenz erarbeitet werden. Die vorliegende Arbeit besteht aus einer narrativen und einer graphischen Darstellung der Algorithmen.

3. Allgemeines zur Diagnoseerstellung

ADHS stellt ausschließlich eine „klinische Diagnose“ nach den Diagnosesystemen ICD-10 [55] bzw. DSM-IV-TR [43] dar. Ein adäquater Diagnoseprozess bei Verdacht auf ADHS ist daher obligater Bestandteil. Die Diagnose soll daher streng, wie in diesen Manualen und diversen Leitlinien [1], [2], [3], [4], [14], [35] vorgesehen, im Rahmen eines Interviews mit dem/der PatientIn und seinen/ihren Eltern und des darin erhobenen aktuellen psychopathologischen Befundes und des Verlaufs seit dem Auftreten erster Symptome erstellt werden. Testpsychologische Untersuchungen sowie Informationen aus und Beobachtung in anderen sozialen Kontexten (z. B. Schule, Sportverein, etc.) des/der PatientIn erhöhen die diagnostische Sicherheit (methodische Hinweise diesbezüglich siehe [2], [3], [14] und Tabelle 1) und sind in der alltäglichen Praxis oft unverzichtbar. Analog dazu ist die Diagnose der komorbiden Störung ebenfalls nicht ausschließlich durch Explora-

tion des/der PatientIn zu erstellen. Es ist an dieser Stelle festzuhalten, dass für die Beurteilung der Exekutivfunktionen bei Kindern unter dem achten Lebensjahr zurzeit keine den Testgütekriterien entsprechende Instrumente vorliegen. Dies ist von großer klinischer Relevanz, da Kinder mit ADHS insbesondere in den ersten zwei Schuljahren erstmals an ihre (sozialen) Grenzen gelangen. Eine frühzeitige Diagnostik und Intervention könnte dies und eventuelle sekundäre Folgen wie z. B. komorbide Störungen verhindern. Es ist daher bei Diagnostik des ADHS vor dem achten Lebensjahr auf eine besonders umsichtige Vorgangsweise zu achten. Computer-unterstützte Diagnoseinstrumente könnten Teilbereich dieser testdiagnostischen Lücke der Papierbleistift-Tests schließen: In den letzten Jahren fand das T.O.V.A.[®]-Testsystem (Test of Variables of Attention; The TOVA Company, Inc., USA) zur Überprüfung der Aufmerksamkeit international Verwendung. Dieses Testsystem kann laut Herstellerangaben zum Screening von Aufmerksamkeitsstörungen vom 4. bis 80. Lebensjahr eingesetzt werden. Da es ausschließlich Aufmerksamkeit prüft, ist es unserer Ansicht als alleiniges Diagnoseinstrument ungeeignet. Ebenso ist sein Stellenwert im Rahmen des Therapiemonitorings einzuschätzen. Ein weiterer Einwand sind unklare Angaben zu den Testgütekriterien. Von der Anwendung als „do-it-yourself“-Test muss abgeraten werden, sein Einsatz in Ergänzung einer größeren Testbatterie im Rahmen einer umfassenden professionellen Abklärung ist zu befürworten.

Wir wenden im Weiteren bei Erfassung der Diagnose und der komorbiden Störung die im ICD-10 [55] vorgegebenen Kriterien an. Die Unterteilung in Subtypen des ADHS wie im DSM-IV-TR (Überwiegen von Hyperaktivitäts- oder von Aufmerksamkeitsdefizit-Symptomen) findet daher keine Berücksichtigung. Das diagnostische Merkmal „Impulsi-

Überprüfter Bereich	Verfahren	Abkürzung	Alter	erfasste Dimension
Diagnostik	Psychopathologisches Befund-System für Kinder und Jugendliche	CASCAP-D	6-18	Screening-Instrumente nach ICD-10 und DSM-IV
	Diagnostiksystem für psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter	DISYPS-KJ		
Verhalten	Child Behaviour Checklist	CBCL	4-18	Fremdbeurteilung internalisierter/externalisierter Verhaltensaspekte eingeholt von Eltern, LehrerInnen, SozialpädagogInnen, Pflegepersonal etc. hinsichtlich Schweregrad und Beeinträchtigung
	Youth Self Rating Scale	YSR	ab 11	Selbstbeurteilung der selben internalisierten/externalisierten Verhaltensaspekte
	Fragebogen zum Hyperkinetischen Syndrom und Therapieleitfaden	HKS	5-10	Fremdbeurteilung diverser Verhaltensaspekte eingeholt von Eltern, LehrerInnen, SozialpädagogInnen, Pflegepersonal etc. hinsichtlich Schweregrad und Beeinträchtigung
	Conners' Rating Scale	CRS	3-11	
Leistung	Hamburg-Wechsler Intelligenztest	HAWIK-III	6-16	allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit, Schwerpunkt Wahrnehmungsorganisation, Teilleistungsschwächen
		HAWIE-R	ab 17	
	Adaptives Intelligenz Diagnostikum 2	AID 2	6-16	Aufmerksamkeit
	Konzentrationstest für das erste Schuljahr	KT1	6-7	
	Dortmunder Aufmerksamkeitsstest	DAT	7-13	
	Aufmerksamkeitsbelastungstest	D2	8-14	
	Frankfurter Aufmerksamkeitsinventar	FAIR	ab 14	Lesefähigkeit und Textverständnis, Rechtschreiben nach Diktat
	Salzburger Lese-Rechtschreibtest	SLRT	6-10	
Computerunterstützte Verfahren	-	ab 6	Diverse Bereiche aus Leistung, Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen	
Exekutivfunktionen	Wisconsin Card Sorting Test	WCST	ab 6	Denkflexibilität
	Farb- Wort-Interferenztest (Stroop)	FWIT	ab 10	visuverbale Interferenzleistung
	Trail Making Test	TMT	ab 9	visumotorisches Bearbeitungstempo, symbolische/numerische Integrationsleistung
	Zahlenverbindungstest	ZVT	ab 8	visumotorische Koordination und Bearbeitungstempo über Zeitspanne
	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest	VLMT	ab 6	verbale Lern- und Merkfähigkeit
	Tower of London	-	ab 6	Handlungsplanung
Quantitative Psychopathologie	Depressionsinventar für Kinder und Jugendliche	DIKJ	ab 9	Depressivität in Selbstbeurteilung
	Becks Depressionsinventar	BDI	ab 16	
	Sozialphobisches Angstinventar	SPAIK	8-17	soziophobe Anzeichen
	Kinder-Angst-Test II	KAT II	9-15	Ängstlichkeit
Persönlichkeit	State-Trait-Angstinventar für Kinder	STAIK-T	9-12	diverse Problembereiche
	Wiener Satzergänzungstest	WSET	8-16	
	Persönlichkeits-Stil- und -Störungs-Inventar	PSSI	ab 14	
Familien-Interaktion	Rohrschach	-	ab 6	Projektives Verfahren
	Verhaltensbeobachtung	-	beliebig	
	Verzauberte Familie	-	ab 6	
	Subjektives Familienbild	SFB	ab 10	

Tabelle 1: Auswahl an Psychologischen Instrumenten bei ADHS und komorbiden Störungen.

vität“ findet in den beiden Diagnosemanualen unterschiedliche Berücksichtigung: Während das ICD-10 Mangel an kognitiver Ausdauer und Hyperaktivität als Kardinalsymptome benennt und Impulsivität als „Begleitmerkmal“ nicht zwingend notwendig für die Diagnose „einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung“ (F90.0) ist, stellt im DSM-IV-TR Impulsivität einen Teil der Trias mit Aufmerksamkeitsstörung und

Hyperaktivität dar. Eine Übersicht zur Klassifikation in beiden Manualen findet sich in der Tabelle 2a. Eine Aufmerksamkeitsstörung ohne Hyperaktivität wird nach ICD-10 unter F98.8 klassifiziert. Auf sie wird im Rahmen dieser Arbeit nicht eingegangen. Die bei der Diagnoseerstellung in Betracht kommenden Differenzialdiagnosen für ADHS (ICD-10: F90.0) sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Eine Beeinträchtigung der kognitiven, motorischen, emotionalen oder sprachlichen Entwicklung ist bei der Diagnosestellung zu berücksichtigen. Insbesondere bei Intelligenzmindering (ICD-10 F7) sind differenzialdiagnostische Überlegungen mittels Testpsychologie genauestens zu belegen und die Indikation von Medikation zur Behandlung von ADHS streng zu stellen.

ICD-10		DSM-IV	
Hyperkinetische Störungen		Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung	
F90.0	Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung	314.01	ADHS, gemischter Subtypus
F90.1	Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens	314.x + 312.8x	ADHS und komorbide Verhaltensstörung
		314.x + 313.81	ADHS und komorbide Oppositionelle Störung
F98.8	Aufmerksamkeitsstörung ohne Hyperaktivität	314.00	ADHS, überwiegend unaufmerksamer Subtypus
Ohne Entsprechung		314.01	ADHS- überwiegend hyperaktiv-impulsiv

Tabelle 2a: Gegenüberstellung der Diagnosen der Hyperkinetischen Syndrome in ICD-10 und DSM-IV-TR

ICD-10		DSM-IV	
Störungen des Sozialverhaltens F 91 (Verhalten in den letzten sechs Monaten vorhanden)		Störungen des Sozialverhaltens 312.8x (Verhalten in den letzten zwölf Monaten vorhanden)	
F91.0	auf familiären Rahmen beschränkt	312.81	Mit Beginn in der Kindheit
F91.1	Bei fehlenden sozialen Bindungen	312.82	Mit Beginn in der Adoleszenz
		312.89	Beginn unbekannt
F91.2	Bei vorhandenen sozialen Bindungen	312.9	Nicht näher bezeichnetes sozial störendes Verhalten
F91.3	Mit oppositionellem, aufsässigem Verhalten	313.81	Störung mit oppositionellem Trotzverhalten

Tabelle 2b: Gegenüberstellung der Diagnosen des oppositionellen Verhaltens in ICD-10 und DSM-IV-TR

organisch	psychisch
Hyperthyreose	Manie (F30-31)
Rheumatisches Fieber	Depression (F32-33)
Chorea minor Sydenham, PANDAS-Syndrom ¹	Angststörung (F40-41)
Migräne, Epilepsie, Schlafstörungen	Psychogene Reaktion (F43)
Schädel-Hirn-Trauma	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung (F60.3)
neurotoxische Substanzen, z. B. Quecksilber, Blei, Thallium, bakterielle Exotoxine	Intelligenzminderung (F7)
Psychopharmaka, z. B. Phenobarbital	Teilleistungsstörungen (F81)
Psychotrope Substanzen, z. B. Kokain, Stimulanzien, Halluzinogene	Autistischer Formenkreis (F84.1-3)
Antiasthmatica	Überaktive Störung mit Intelligenzminderung und Bewegungsstereotypien (F84.4)
Antihistaminika	Störung des Sozialverhaltens (F91)
Anticholinergika, z. B. Biperiden	Bindungsstörung mit Enthemmung (F94.2)
Steroide	Tic-Störungen (F95)
Seltene genetische Defekte	Psychotische Symptomatik
	Desorganisierte, chaotische Familien-Verhältnisse

¹ Paediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection.

Tabelle 3: Differenzialdiagnosen des ADHS

4. Pathogenese und neurobiologische Grundlagen

Die Anzahl an Publikationen zum Thema ADHS nahm in den letzten Jahren durch die Anwendung neuer wissenschaftlicher Methoden (insbesondere Genetik, Neuroimaging) deutlich zu. Dies hat zu einer Fokussierung auf die neuro(patho)physiologischen Veränderungen in den unterschiedlichen cerebralen Assoziationsbahnen zur Erklärung des Phänomens „ADHS“ geführt. Wir verweisen hier exemplarisch auf die im Literaturverzeichnis angeführten Übersichtsarbeiten [10], [17], [37], [40], [45], [47], [49]. Darüber hinaus existieren zahlreiche Hypothesen über nicht-biologische Faktoren bei der Entstehung von ADHS. Deren Bedeutung ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt ungeklärt. Die in der Literatur beschriebenen psychosozialen Indikatoren scheinen wenig spezifisch für das Auftreten von ADHS, sondern allgemein Prädiktoren des so genannten „Adaptive

Functioning“ und der emotionalen Gesundheit von Kindern und Jugendlichen zu sein [17].

5. ADHS ohne komorbide Symptomatik

Bevor medikamentöse Behandlung initiiert wird, ist es unerlässlich, eine ausführliche Diagnostik (Allgemeines siehe oben, zu Psychologischen Instrumenten siehe Tabelle 1, zur Differenzialdiagnose siehe Tabelle 3) durchzuführen. Danach sind je nach Symptomkonstellation unterschiedliche psychosoziale Maßnahmen (siehe Tabelle 4) einzuleiten. Diese Interventionen sind nicht nur vor Beginn einer medikamentösen Behandlung indiziert, sondern stellen integrativen Bestandteil eines langfristigen Gesamtbehandlungsplanes des/der In-dexpatientIn und seines/ihrer sozialen Systems dar. Nicht nur bei Vorliegen komorbider Störungen, sondern

auch bei „einfacher ADHS“ gibt es erste Hinweise, dass eine Kombinationstherapie aus medikamentösen und psychosozialen Interventionen einer Therapie aus ausschließlich einer der beiden genannten Interventionen überlegen sein könnte [25]. Insbesondere bei Vorhandensein von Teilleistungsstörungen können darüber hinaus Ergotherapie und Physiotherapie als Bestandteil eines umfassenden Behandlungskonzeptes indiziert sein.

Für folgende Therapieverfahren liegen zur Zeit keine wissenschaftliche Überprüfungen nach Kriterien der EBM vor: Festhaltetherapie nach Prekop, Diäten (z. B. zuckerfreie Ernährung) und Nahrungsergänzungsmittel (Calcium, Ω -3-Fettsäuren, Algen), Bachblüten, Homöopathie, Prismenbrille, Cranio-Sacral-Therapie, Kinesiologie, Audio-Psycho-Phonologie nach A. Tomatis („Mozart-Therapie“). Eine Anwendung kann daher aus unserer Sicht nicht empfohlen werden.

Ziel der Intervention	System, in dem interveniert wird	Methode	Empirische Ergebnisse ¹	
			kurzfristig	langfristig
Krankheits- und Medikamentenaufklärung	Eltern	Psychoedukation	*	*
	Kind	Einzelgespräch	*	*
Leistungsverbesserung	Schule	Pädagogische Strategien	+	+
	Schule	Didaktische Strategien	+	+
	Schule	Organisatorische Aspekte	+	+
	zu Hause	Eltern-Kind-Training	+	+/-
Verhaltensmodifikation	Schule	Kontrolle und (soziale) Verstärkung	*	*
	Eltern-Kind	Eltern-Kind-Training	+	+/-
	Eltern	Eltern-Training	+	+/-
	Kind	Selbstinstruktion Selbstmanagement	- +/-	* *
Dysfunktionale Eltern-Kind-Beziehung	Eltern-Kind	Förderung positiver Interaktion	*	*
	Eltern	Eltern-Training	+	+/-
Selbstwert	Eltern-Kind	Förderung positiver Interaktion	*	*
		Psychotherapie	*	*
	Kind	Soziale Kompetenz - Training	*	*
Emotionale Probleme	Kind	Einzel-Psychotherapie	*	*

¹ adaptiert nach Lehmkuhl (2004) [31]
* Wirksamkeit nicht validiert, keine oder wenig empirische Daten verfügbar. Positive klinische Erfahrungen bei Anwendung.
+ unmittelbare Effekte empirisch belegt.
+/- möglicherweise erfolgreich nach Datenlage.
- weniger erfolgreich nach Datenlage.

Tabelle 4: Psychosoziale Interventionen bei ADHS.

Primäre Pharmakotherapie ist indiziert, wenn stark ausgeprägte, in mehreren sozialen Situationen auftretende Hyperaktivität mit massiver Belastung der sozialen Interaktionen des/der PatientIn vorliegt. Diese sollte nicht vor dem 6. Lebensjahr verordnet werden. Bei weniger akuten Symptomkonstellationen und bei Betonung der Aufmerksamkeitsstörung sollen nicht-medikamentöse Interventionen zur Anwendung kommen [3], [14], (Tabelle 4). Die Erhebung sowie die Verlaufskontrolle der Symptome erfolgt durch Befragung des/der PatientIn und der Eltern sowie - wenn möglich - zumindest

einer weiteren Person aus einem anderen sozialen System des/der PatientIn. Für die Indikationsstellung sind eine Einschätzung des Schweregrades der Symptomatik und der Beeinträchtigung des/der PatientIn im Kontext seiner/ihrer angemessenen Entwicklungsstufe erforderlich. Vor Beginn der medikamentösen Behandlung sind ausführliche Informationsgespräche über die medikamentöse Therapie insbesondere mit den Eltern obligat. Weiters ist für die Evaluation des Therapieerfolges ein Informationsaustausch mit Personen aus anderen sozialen Systemen des/der PatientIn, in denen Sympto-

matik beobachtbar ist, - insbesondere der Schule - notwendig. Darüber hinaus ist eine somatische Abklärung mit EKG, Vitalparametern, Leberfunktionsparametern, Blutbild, Schilddrüsenwerten, Blutchemie – Metaboliten, Elektrolyten sowie Messung der Größe und des Gewichts indiziert (Tabelle 5a und 5b).

Wirkstoff der 1. Wahl - Methylphenidat

Wirkstoff der 1. Wahl ist Methylphenidat¹ (MPH) (Graphik 1). MPH blockiert die Wiederaufnahme von Dopamin und Norepinephrin, erhöht

Untersuchung	vor Einstellung	nach 1 Mon *	nach 3 Mon *	halbjährlich
EKG	x			
Größe, Gewicht	x	x	x	x
Vitalparameter	x	x	x	x
Leberfunktionsparameter	x			x
Metabolite	x			x
Blutbild	x			x
Elektrolyte	x			x
TSH, T3, T4	x			

* nach Erreichung der Zieldosis

Tabelle 5a: Körperliche Untersuchungen bei Einstellung auf Stimulanzien.

Untersuchung	vor Einstellung	nach 1 Mon *	nach 3 Mon *	halbjährlich
EKG	x			
Größe, Gewicht	x	x	x	x
Vitalparameter	x	x	x	x
Leberfunktionsparameter	x	x	x	x
Metabolite	x			x
Blutbild	x			x
Elektrolyte	x			x
TSH, T3, T4	x			

* nach Erreichung der Zieldosis

Tabelle 5b: Körperliche Untersuchungen bei Einstellung auf ATX.

1 In Österreich ist zur Zeit noch ein weiterer Wirkstoff aus der Gruppe der Stimulanzien in der Indikation ADHS zugelassen: D-L-Amphetamin ist als Racemat in einer wasserlöslichen Zubereitungsform (zumeist als Sirup) verschreibbar. Aufgrund der ungenauen und umständlichen Handhabung der Verabreichung (PatientIn oder Eltern müssen die genaue Dosis pipettieren) sehen wir die Anwendung nur in Ausnahmefällen als indiziert. Die Tagesdosis beträgt 0,1 – 0,5mg/kg Körpergewicht aufgeteilt auf 1-3 Einzelgaben. Die Maximaldosis sollte 30mg/d nicht überschreiten. International stellt D-L-Amphetamin aufgrund einer verfügbaren Zubereitung als Tablette (Adderall® retardiert (XR) und immediate-release (IR)) eine zu MPH gleichwertige Option in der Behandlung dar. In den USA ist weiters u.a. d-Methylphenidat in retardierter Form (Focalin® XR) erhältlich.

Absolute Kontraindikationen	keine
Relative Kontraindikationen	Epilepsie bekannte Herzrhythmus-Störung Tachycardie Arterielle Hypertension Hyperthyreose Substanz-Abusus Psychotische Symptome Schwangerschaft, Stillperiode Essstörung Tic-Störung

Tabelle 6: Kontraindikationen bei Einstellung auf Stimulanzien

dadurch Dopamin im synaptischen Spalt und beeinflusst so das für die Symptomatik vermutlich hauptverantwortliche Netzwerk zwischen präfrontalem Cortex (PFC) – Striatum – Thalamus.

Es bestehen keine absoluten Kontraindikationen gegen eine Behandlung mit Stimulanzien. Als relative Kontraindikationen sind Epilepsie, Tic-Störung, Tachycardie und bekannte Herzrhythmus-Störungen, sowie Drogen-Abusus in Betracht zu ziehen (Tabelle 6).

Im ambulanten Setting empfehlen wir – wenn möglich – eine Probedosis von 5mg als Einmalgabe am Vormittag und anschließende Verhaltensbeobachtung im Wartezimmer (max. Konzentration im Striatum nicht vor 60min [53]). Der therapeutische Effekt verläuft parallel zur Serumkonzentration mit einer maximalen Reduktion der ADHS-Symptomatik nach 1,5 – 2h nach Gabe einer nicht-retardierten Zubereitung. Eine neuerliche Gabe von MPH ist nach ca. 4h erforderlich [52]. Die optimale Dosierung liegt zwischen 0,5 – 1 mg/kg Körpergewicht, aufgrund der großen Unterschiede in der therapeutischen Wirkung ist eine Bandbreite von 5 – 20mg pro Gabe (zumeist 3x täglich) anzugeben. Die große Variabilität

(Ansprechrate, quantitativer Erfolg in Symptomreduktion, Pharmakokinetik u. v. m.) ist mit Parametern wie Alter, Gewicht, Absorption des Wirkstoffs u. ä. nicht ausreichend zu erklären. Es werden aktuell unter anderem Unterschiede in der Aktivität des Dopamin-Transporter und der Dopamin-Rezeptor-Sensitivität postuliert [52]. Meist ist eine schrittweise Aufdosierung auf eine Tagesdosis von 30mg (verteilt auf drei Einzeldosen von 10mg im Abstand von 3-4h) notwendig. Eine Dosierung von 60mg/d sollte nur bei höherem Körpergewicht überschritten werden. Laufende Kontrollen von Puls und Blutdruck sowie zu Beginn engmaschiges (wöchentliches) Monitoring von Begleitwirkungen (u. a. Inappetenz, Insomnie, Apathie, Tics) sind erforderlich. Zur Vermeidung von Appetitlosigkeit ist eine Gabe zu oder kurz nach den Mahlzeiten empfehlenswert.

Medikationspausen (z. B. an Wochenenden, Ferien, nachmittags) sind indiziert, wenn das Ausmaß der Hyperaktivität und Aufmerksamkeitsstörung in den sozialen Kontexten des/der PatientIn keine deutliche Einschränkung des (sozialen) Lebens des/der PatientIn zu diesem Zeitpunkt darstellen. Insbesondere bei Über-

wiegen einer Aufmerksamkeitsstörung scheint die Gabe ausschließlich während der Schulzeit indiziert. Darüber hinaus zeigen einige Kinder Störungen der Aufmerksamkeit oder Symptome des ADHS ausschließlich am Nachmittag (z. B. im Rahmen einer Hortbetreuung). Die Verordnung der Medikation ist dementsprechend anzupassen. Bei Therapieerfolg ist die Dosis für ein Jahr beizubehalten. Zur Reevaluation von Diagnose und Therapie sind Absetzversuche zweimal pro Jahr angezeigt. Aus praktischen und diagnostischen Gründen sollten diese idealerweise zwei Wochen vor Beginn der Schulferien stattfinden. Diese Auslassversuche sollen nur dann unterlassen werden, wenn starke Nebenwirkungen (gastrointestinal, Cephalaea, etc.) beim Ab- oder Ansetzen der Medikation auftreten oder die Grundsymptomatik massiv in das Leben des/der PatientIn eingreift.

Die Verwendung einer retardierten Zubereitung von MPH (in Österreich als einziges Präparat zugelassen: Concerta®, Retardierungstechnologie: OROS®; im Folgenden „MPH retard“ genannt) ist insbesondere bei Schwierigkeiten in der Kontinuität der mehrmals täglichen Einnahme (z. B. Verabreichung in der Schule) indiziert. Bezüglich des Wirkungs- und Nebenwirkungsprofils (z. B. Übelkeit, Kopfschmerz) scheinen nur geringe und klinisch nicht relevante Unterschiede zur nicht-retardierten Form zu bestehen [18], [22], [48]. Es ist klinischer Konsens, dass keinerlei Unterschied in Ansprechraten zwischen den Zubereitungsformen besteht (siehe auch [52]), jedoch im niedrigen Dosierungsbereich und in der Einstellungsphase die Anwendung von nicht-retardiertem MPH aus praktischen Gründen durchgeführt wird. Die Höhe der Tagesdosis ist für die nicht-retardierte und für die retardierte Form gleich. Eine Kombination der beiden Zubereitungsformen ist zur genaueren Behandlung der Symptome oft erfolgreich (z. B. 1 Kapsel MPH retard und 1/2 Tablette

der nicht-retardierten Form morgens). Ein Wechsel von einer zu einer anderen Zubereitungsform von MPH stellt keinen weiteren Schritt im Algorithmus dar.

Zu anderen Zubereitungsformen von MPH, die in den USA und Teilen Europas zugelassen sind, liegen zum aktuellen Zeitpunkt in Österreich noch keine Erfahrungen vor. Diese unterscheiden sich aufgrund der unterschiedlichen Retardierungstechnologien bezüglich der Wirkdauer und des sofort verfügbaren Anteiles der Gesamtdosis.

Wirkstoff der 2. Wahl - Atomoxetin

Wirkstoff der 2. Wahl ist Atomoxetin (ATX). Die Umstellung auf ATX ist dann indiziert, wenn Non-Response oder deutliche Nebenwirkungen (Gewichtsabnahme, Einschlafstörungen, affektive Störungen, Agitation, Tics) unter MPH auftreten. Weiters stellt ATX eine wichtige Alternative dar, falls Einwände gegen eine Therapie mit Stimulanzien bestehen.

ATX ist ein Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (NARI) und hemmt selektiv den präsynaptischen Noradrenalin-Transporter im präfrontalen Cortex, nicht aber im Nucleus accumbens oder im Striatum [11]. Ein Eintritt der Wirkung ist wie bei Antidepressiva nicht vor zwei Wochen zu erwarten, Responder zeigen Verbesserung nach vier Wochen. Die volle Wirkung ist vermutlich nach 6-8 Wochen Zieldosis zu beobachten [6]. Die Effektgröße (ϵ)² der Wirksamkeit betrug bei einer Metaanalyse für ATX 0,62, für MPH 0,91, und für MPH retard 0,95 [18]. Die number-needed-to-treat³ (NNT) von ATX liegt bei NNT = 4,2, bei MPH: NNT = 2,9 – 4,8 und bei MPH retard (Concerta®): NNT = 1,9 (für Concerta® lag keine doppel-blind-randomisierte Untersuchung zur Berechnung der NNT vor)

[6]. Zum Vergleich: die Behandlung von moderatem arteriellem Hypertonus zur Schlaganfallprävention hat eine NNT von 13 [30].

Bei der Verordnung sind Vorsichtsmaßnahmen (bei arterieller Hypertension, Tachycardie, Harnverhalten) und Kontraindikationen (Engwinkelglaukom, zeitlicher Abstand von zwei Wochen zur letzten Gabe von MAO-Inhibitoren) ähnlich wie bei Trizyklischen Antidepressiva (TCA) zu beachten. Das Nebenwirkungsprofil entspricht anderen NARI, mit im Vergleich zu Stimulanzien höherer Wahrscheinlichkeit für Nausea und Sedierung [28].

Die Startdosis beträgt in der Regel 0,5 mg/kg Körpergewicht und kann innerhalb von drei Wochen auf eine Zieldosis von ca. 1,2mg/kg gesteigert werden, jeweils in einmaliger Gabe. Die Maximaldosis für Kinder und Jugendliche liegt bei 1,8mg/kg Körpergewicht bzw. bei 100mg/d und sollte keinesfalls überschritten werden. Aufgrund des verzögerten Wirkungseintritts empfiehlt es sich, höhere Dosierungen nicht vor dem Ablauf von 6-8 Wochen Behandlung mit ATX einzusetzen. Die Wahrscheinlichkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen (Dyspepsie, Nausea, Erbrechen, verminderter Appetit) kann durch ein besonders langsames Aufdosierungsschema verringert werden. Im Falle einer Umstellung von MPH auf ATX empfehlen wir eine überlappende Gabe für zumindest zwei Wochen in der Aufitrierungsphase von ATX. Bei Therapieerfolg ist die Dosis für ein Jahr beizubehalten und die Diagnose und Therapie nach einem Jahr zu reevaluieren.

Medikationspausen sind aufgrund der Pharmakodynamik des Wirkstoffs nicht indiziert, ein Auslassversuch z. B. in den Sommerferien ist aufgrund des verzögerten Wirkungseintritts gut

vorauszuplanen. Es empfiehlt sich, bei kurz dauernden Schulferien ATX nicht abzusetzen.

In den Warnhinweisen zur Verordnung wurden in den USA von der Food and Drug Administration (FDA) [19] und in Großbritannien von der MHRA (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency) [33] wichtige Empfehlungen veröffentlicht: Unter Behandlung mit ATX bestehen erhöhte Risiken für Auftreten von Suizidgedanken, Verlängerung des QT-Intervalls, Krampfanfällen und Erhöhung der Leberenzyme bis zu schwerem Leberschaden. Bei einer dieser Nebenwirkungen ist die Indikation streng zu überprüfen und ggf. ATX unverzüglich abzusetzen.

Zur Kontrolle der erhöhten Wahrscheinlichkeit des vermehrten Auftretens von Suizidgedanken empfiehlt die FDA ein wöchentliches Monitoring in den ersten vier Wochen der Behandlung, danach zwei-wöchentlich und monatlich. Gegebenenfalls ist laut FDA der Einsatz von Medikation (SSRI; Alprazolam oder Lorazepam vorübergehend) zu erwägen. Wir weisen an dieser Stelle auf die erhöhte Wahrscheinlichkeit des vermehrten Auftretens von Suizidgedanken auch unter SSRIs in einigen empirischen Untersuchungen hin: Es ist daher widersprüchlich, diese in dieser Indikation zu empfehlen. Aus unserer klinischen Erfahrung ist die Anwendung von SSRI bei Vorliegen von depressiver Symptomatik im Sinne einer Risiko-Nutzen-Abwägungen unter in Tabelle 7 beschriebenen Anwendungsbedingungen möglich.

Die somatischen Untersuchungen im Rahmen der Routine ohne Auftreten spezifischer Nebenwirkungen orientieren sich an den bei Stimulanzien empfohlenen Intervallen (Tabelle 5b). Bei Auftreten oder einer Zunahme von Krämpfen ist zu erwägen,

2 ϵ ist die relative Größe der Mittelwertsdifferenz zwischen zwei Populationen bezüglich eines (Outcome-)Messwertes; hier Connors' Global Index Scale im Vergleich Wirkstoff zu Placebo.

3 statistische Anzahl der PatientInnen, die mit einem Wirkstoff behandelt werden müssen, um fast zur Gänze symptomfrei zu sein, im Vergleich zu Placebo.

ATX sofort abzusetzen. Leberenzym-erhöhungen sind unter Psychopharmaka zu erwarten, Routine-Labor-Tests sind analog zur Verordnung von Stimulanzien empfehlenswert, aber nicht zwingend. Wir empfehlen sofortige Kontrolle der Leberfunktionsparameter bei Auftreten erster Symptome von Leberdysfunktion (z. B. Ikterus, dunkler Urin, Juckreiz, grippeähnliche Symptome, Spannungsschmerz im rechten Oberbauch). Bei angeborenem oder erworbenem verlängerten QT-Intervall oder bei Kenntnis von familiär verlängertem QT sollte ATX mit besonderer Vorsicht angewendet werden, insbesondere wenn gleichzeitig Substanzen, die den Elektrolyt-Haushalt beeinflussen, oder Cytochrom CYP P450-2D6-Inhibitoren (z. B. Fluoxetin, Paroxetin, Tricyklische Antidepressiva, Cimetidin) eingesetzt werden. Darüber hinaus empfehlen wir vor Beginn der Medikation eine ausführliche Information der Eltern über Nutzen und Risiko dieser medikamentösen Therapie [39]. Diese Aufklärung sollte auch in der Behandlungsdokumentation vermerkt werden. Neben dem engmaschigen Monitoring wie oben beschrieben sollte mit Eltern und PatientIn die

Vorgangsweise bei Auftreten von Suizidgedanken festgelegt werden (Tabelle 7). Die Beurteilung von unerwünschten Langzeitereignissen kann noch nicht vorgenommen werden.

Es ist an dieser Stelle festzuhalten, dass zum Zeitpunkt der Einführung der Stimulanzien ein weit weniger genaues Therapie- und Begleitwirkungs-Monitoring zur Anwendung gelangte. Wir halten daher aus heutiger Sicht eine besondere Wachsamkeit im Hinblick auf psychische und physische Nebenwirkungen auch bei der Behandlung mit Stimulanzien für erforderlich.

Medikation der 3. Wahl

Trotz fehlender doppelblinder placebo-kontrollierter Studien lässt sich aus klinischer Praxis bei weiterem Non-Response MPH (morgens) in Kombination mit niedrig dosiertem ATX (nachmittags/abends, zwischen 0,5 - 1,0 mg/kg Körpergewicht) empfehlen. Diese Kombination sollte nur zur Anwendung gelangen, wenn zwei Monotherapien in ausreichender Dosierung und Dauer durchgeführt wurden und keine ausreichende Verbesserung der Symptome erreicht

werden konnte. Weiters sind keine systematisiert erhobenen Daten zum Nebenwirkungsprofil dieser Kombinationstherapie publiziert. Wir sehen jedoch die Kombination von ATX mit MPH indiziert, wenn z. B. ATX in der Schule bzw. morgens nicht ausreichend Symptome verringerte oder MPH abendliche Symptome nicht behandeln konnte.

Neben besonderer Aufmerksamkeit für das Auftreten von arterieller Hypertension empfehlen wir engmaschige Beobachtung des Therapieerfolges: Beide Substanzen sind Substrate von CYP P450-2D6, Dosisanpassungen können erforderlich sein.

Wirkstoff der 4. Wahl - Nortryptilin

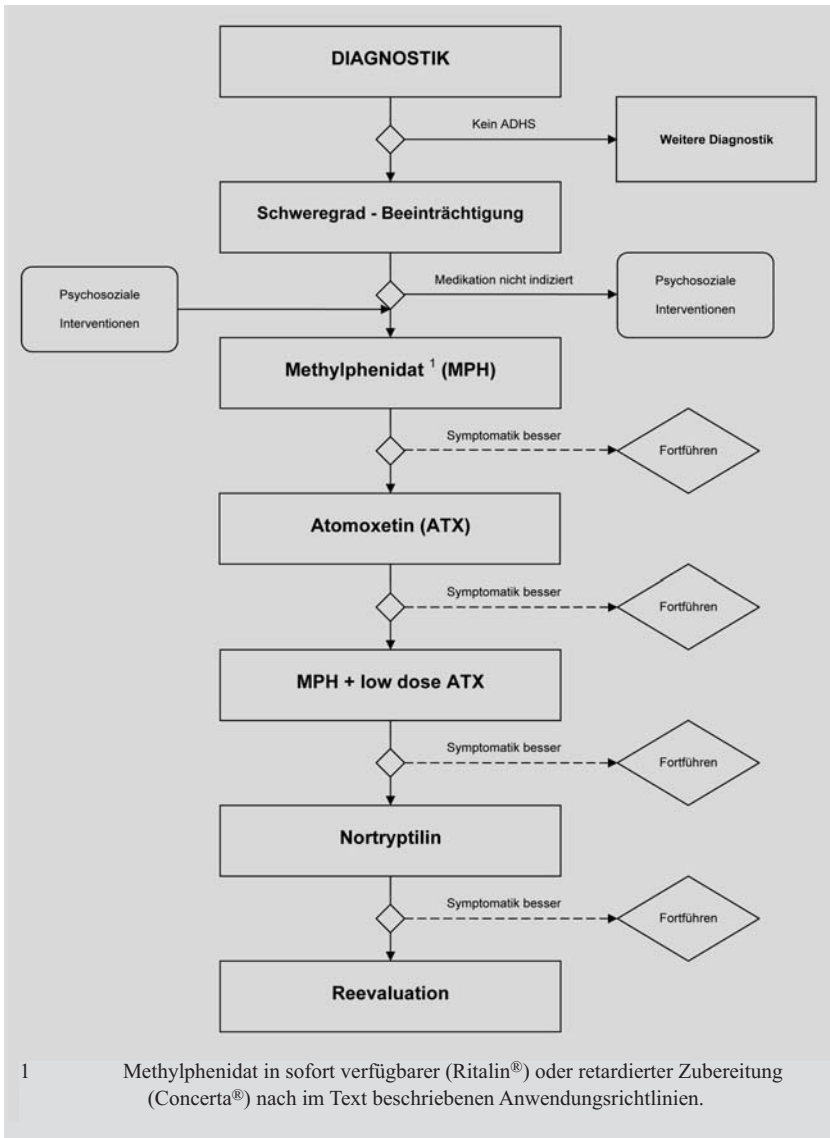
Tricyklische Antidepressiva (TCA) sind in der Behandlung von ADHS untersucht, sollten jedoch begründeten Ausnahmefällen vorbehalten bleiben. Wirkstoff der 4. Wahl ist Nortryptilin. Eine EKG-Kontrolle vor Beginn und bei stabiler Dosierung ist obligat. Die Dosierung sollte langsam auf 2 mg/kg Körpergewicht pro Tag titriert werden. Dosierungen über 3,5mg/kg Körpergewicht pro Tag sind keinesfalls zu überschreiten. Empirische Daten liegen auch für Desipramin (Dosis ca. 150mg/d) vor, allerdings wurden 2 ungeklärte Todesfälle unter der Behandlung mit Desipramin beobachtet, äußerste Zurückhaltung bei der Verordnung ist daher angebracht. Clomipramin weist (vermutlich aufgrund der starken serotonergen Wirkung) keine ausreichende Wirksamkeit in der Behandlung von ADHS auf [3], [7].

Weitere Wirkstoffe

In anderen Behandlungsrichtlinien finden Clonidin (α_2 -Agonist; langsame Titration auf 3 - 5 μ g/kg/d, Gabe morgens und abends) und Modafinil (zentralwirksames Sympathomimetikum, in Österreich zugelassen für Narkolepsie; Dosis ca. 350mg für Kinder bis zum 12. Lebensjahr) Erwähnung [6], [39]. Wir weisen an

Vor der Verordnung	Ausführliche Information und Aufklärung des/der PatientIn und der Eltern
	Dokumentation des Informationsgesprächs
	Vereinbarung für Procedere bei Auftreten von Suizidgedanken: Möglichkeit von akuten Kontrollterminen, telefonische Kontaktaufnahme, Notfallmedikation
Während der Verordnung	In den ersten 4 Wochen wöchentliches Monitoring
	Ab der 5. Woche alle 2 Wochen
	Ab der 12. Woche monatlich

Tabelle 7: Empfehlungen bezüglich der Möglichkeit des Auftretens von Suizidgedanken bei Verordnung von SSRIs oder ATX (adaptiert nach Klier, 2006 [27]).



Graphik 1: Algorithmus ADHS ohne komorbide Störung

dieser Stelle auf die noch nicht abgeschlossene Einschätzung des Nutzen-Risiko-Profiles hin. Darüber hinaus liegt zum aktuellen Zeitpunkt nur wenig klinische Erfahrung in der off-label-Verordnung dieser Wirkstoffe vor.

6. ADHS und Aggression

Ein Problem von beträchtlicher klinischer Relevanz ist das gleichzeitige Auftreten von Aggression, im Rahmen von ADHS klinisch zumeist als oppositionelle Störung (F91.3) diagnostiziert (siehe auch Tabelle 2b).

Die Prävalenz der komorbiden oppositionellen Störung liegt bei 60% [10]. Bei Vorhandensein beider Diagnosen ist gemäß ICD-10 die Diagnose „Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens“ (F90.1) zu vergeben. Die AutorInnen der MTA-Studie weisen darauf hin, dass Impulsivität zu Fehldiagnosen, insbesondere zu einer zu häufig gestellten Diagnose „ADHS“ führen kann [36]. Aggression ist ein komplexes psychosoziales Geschehen, eine eindimensionale Vorgangsweise ist daher kontraindiziert. Im Folgenden wird auf die pharmakologische Behandlung chronischer Aggression eingegangen, das Management von akuter

Aggression findet hier keine Berücksichtigung.

Wirkstoff der 1. Wahl - Methylphenidat

Der erste Behandlungsschritt ist die suffiziente Therapie des ADHS (Graphik 2). Es ist insbesondere darauf zu achten, dass die Therapie des ADHS möglichst große Teile des Tages abdeckt [29]. Eine Metaanalyse zeigte für Stimulanzien ähnliche Effektgrößen in der Behandlung der Hyperaktivität und Aufmerksamkeitsstörung wie auch des aggressionsassoziierten Verhaltens [6].

Medikation der 2. Wahl zusätzlich zu MPH - Risperidon

Der Einsatz von Antipsychotika (AP) ist indiziert, wenn erstens keine Verbesserung des aggressiven Verhaltens unter der ADHS-Medikation und gleichzeitigen psychosozialen Interventionen erreicht wurde, oder zweitens unmittelbare Gefahr für oder durch den/die PatientIn besteht. Als Medikation der 2. Wahl sollten ausschließlich Antipsychotika der 2. Generation (atypische AP; Second Generation Antipsychotics (SGAP)) zusätzlich zu MPH zur Anwendung gelangen [32], [38], [44]. Trotz sehr guter klinischer Erfahrung ist das wirksame pharmakologische Prinzip dieser Kombinationstherapie unklar. Eine Übersicht zur Pharmakologie von Antipsychotika findet sich u. a. bei Miyamoto et al. (2005) [34]. Die Beurteilung der SGAP bezüglich Langzeitnebenwirkungen wie Gewichtszunahme, Typ II Diabetes mellitus, möglichem – im Vergleich zu typischen Antipsychotika – verringerten Auftreten von Tardiven Dyskinesien etc. ist insbesondere für Kinder und Jugendliche aufgrund fehlender Langzeitdaten zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht möglich. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die bereits existierenden Daten von Erwachsenen auch auf Kinder und Jugendliche umzulegen sind. Eine

Wirkstoff	Startdosis in mg	Dosisintervall pro Tag	Tagesdosis in mg		Maximaldosis* in mg	
			Kinder	Jugendliche	Kinder	Jugendliche
Amisulprid	25 - 50	1-2x/Tag	**	**	400	800
Clozapin	6,25 - 25	1-4	150- 200	200-400	300	600
Quetiapin	12,5 - 50	1-4	**	**	400	750
Risperidon	0,25 - 1	1-2	0,5 - 2	2 - 4	4	6
Valproinsäure	300	1-3	1000	1500	1500	2000

* Maximaldosis bezeichnet die in der Behandlung von Psychosen bzw. Manien üblichen Maximaldosierungen.

** Keine ausreichenden empirischen Daten verfügbar.

*** Äußerste Zurückhaltung für Indikationsstellung.

Tabelle 8: Wirkstoffe zur Behandlung chronischer Aggression. Die Dosierungen orientieren sich an den von Pappadopoulos et al. (2003) [38] für Kinder und Jugendliche publizierten Richtlinien.

strenge Indikationsstellung ist insbesondere aufgrund der potenziellen metabolischen Auswirkungen einiger SGAP erforderlich. Allgemein ist an dieser Stelle zu bemerken, dass die Dosierungen von SGAP in dieser Indikation niedriger zu wählen sind als in der Behandlung von Störungen aus dem psychotischen Formenkreis. In der klinischen Praxis und empirischen Untersuchungen zeigen sich Risperidon und Clozapin in der Behandlung von aggressivem oder impulsivem Verhalten anderen SGAP überlegen [29]. Dies deckt sich mit den wenigen vorhandenen empirischen Daten. Risperidon sollte in dieser Indikation langsam beginnend mit 0,25 – 0,5mg titriert und bei Kindern bis max. 2mg/d, bei Jugendlichen bis max. 4mg/d dosiert werden (Tabelle 8).

Aufgrund der besonderen Anwendungsbedingungen ist Clozapin als SGAP der 4. Wahl anzusehen und zu diesem Zeitpunkt im Algorithmus nicht einzusetzen (Graphik 2). Bei der gleichzeitigen Anwendung von ATX oder MPH mit einem SGAP ist zu beachten, dass einige SGAP ebenfalls Substrate von CYP P450 2D6 sind: Risperidon wird zum größten Teil, Clozapin teilweise von CYP P450 2D6 metabolisiert. Der Abbau-

weg von Amisulprid ist ungeklärt [16], die Ausscheidung erfolgt größtenteils renal. Amisulprid (in der Indikation Positiv- und Negativ-Symptomatik bei Psychosen) und Risperidon (bei impulsivem und aggressivem Verhalten) sind in Österreich die einzigen in der Kinder- und Jugendpsychiatrie zugelassenen SGAP.

Medikation der 3. Wahl

Als Medikation der 3. Wahl sehen wir drei verschiedene Wirkstoffe als gleichwertige Optionen in Kombination mit MPH: Valproinsäure, Quetiapin, Amisulprid.

Es existieren kaum empirische Daten zum antiaggressiven Effekt von Valproinsäure bei Kindern und Jugendlichen. Donovan et al. (2000) [15] konnten in einer kleinen doppelblinden Untersuchung (n=20) gute Ergebnisse bei PatientInnen mit Oppositioneller Störung oder Verhaltensstörung (Alter: 10-18. Lebensjahr) mit Dosierungen zwischen 750–1500 mg/d erzielen. ADHS war in dieser Untersuchung ein Ausschlussgrund. Aus klinischer Erfahrung ist festzuhalten, dass eine Tagesdosis von 2000mg bei Jugendlichen keinesfalls zu überschreiten ist. Begleitend sind in regelmäßigen Abständen Leberfunktionsparameter und Blut-

bild zu erheben. Aufgrund der Metabolisierung auf getrennten Abbauwegen (Valproinsäure: CYP P450 2C9 und 3A4) sind keine Interaktionen mit MPH oder ATX zu erwarten. Cave bei systemischer Anwendung von 3A4 Inhibitoren z. B. Makrolid-Antibiotika, Antimykotika, Metronidazol.

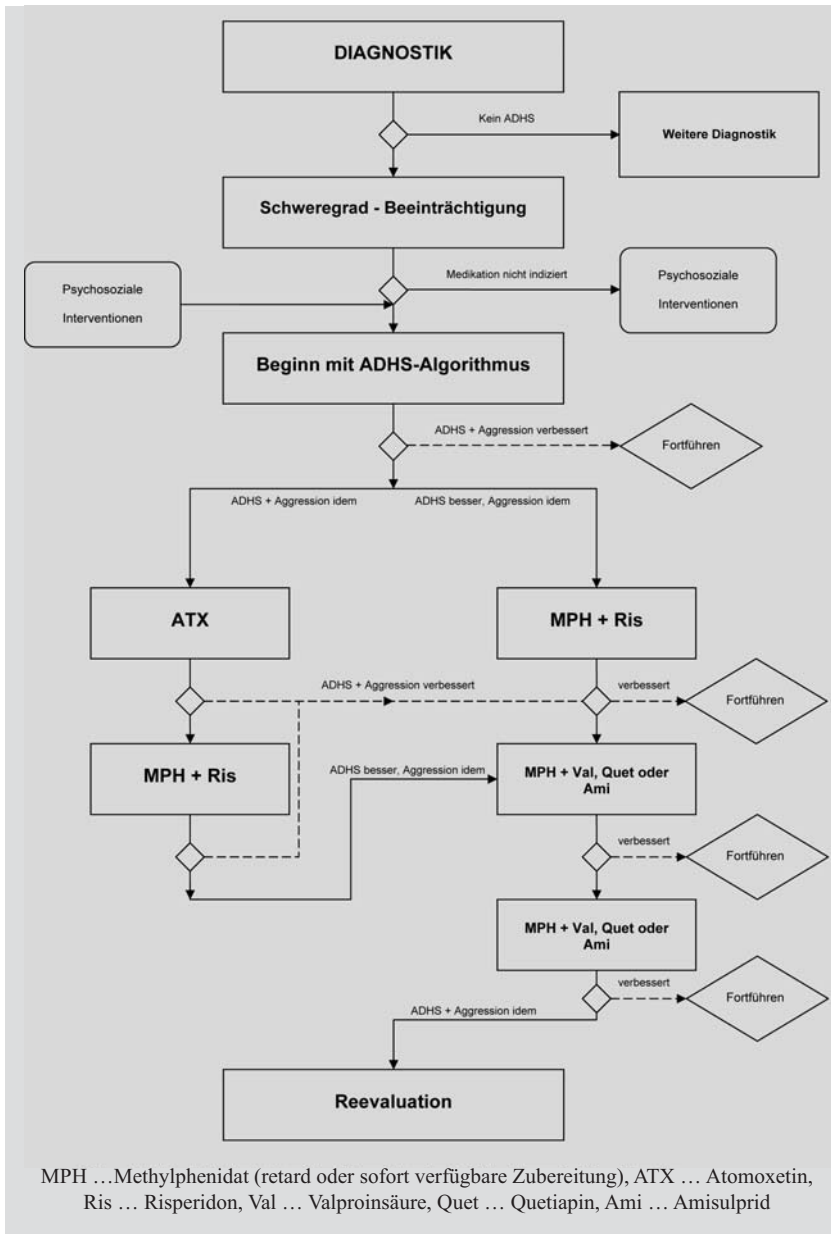
Für Quetiapin gibt es Hinweise hinsichtlich der Wirksamkeit bei Aggression und Autoaggression sowohl aus der Erwachsenenpsychiatrie wie auch in der Kinder- und Jugendpsychiatrie [9], [12], [32]. Die Dosierung liegt in dieser Indikation bei Jugendlichen vermutlich um 300 - 400mg/d.

Für Amisulprid bestehen Hinweise für gute Wirksamkeit in dieser Indikation aus der klinischen Tätigkeit der AutorInnen. Die Dosierung wird bei Psychosen für „Inhibitionssymptome“ mit 2mg/kg und für „produktive Psychosen“ mit 6-10mg/kg Körpergewicht angegeben. Unserer Ansicht nach sollte die Tagesdosis 800mg nicht überschreiten, zumeist sind 50 – 200 mg/d, bei Jugendlichen bis zu 400 mg/d erfolgreich. Die Anwendung erfolgt „off-label“.

Es muss festgestellt werden, dass es insgesamt für keine Substanzklasse gute Hinweise für antiaggressive Wirksamkeit gibt: Schwache Evidenz ließ sich bei Erwachsenen für Antipsychotika und Anticonvulsiva (Valproinsäure, Carbamazepin) belegen, wobei sich SGAP den typischen Antipsychotika überlegen zeigten [24].

Weitere Wirkstoffe zusätzlich zu MPH

Der Einsatz von Clozapin sollte aufgrund des Nebenwirkungsprofils (Agranulozytose, Gewichtszunahme, Hypersalivation, Sedierung, etc.) nur in ausgewählten Fällen erwogen werden. Sein Einsatz in der Kinder- und Jugendpsychiatrie ist aufgrund der langjährigen Erfahrung klinisch gut dokumentiert. Trotzdem sollte Clozapin äußerst zurückhaltend, im Rahmen einer Kombinationstherapie mit besonders genauer und engmaschiger



Graphik 2: Algorithmus ADHS und komorbide Aggression

Kontrolle der potentiellen somatischen Nebenwirkungen und bei Kindern mit der Maximaldosis von 300 mg/d verordnet werden. Weiters existieren empirische Daten zur antiaggressiven Wirkung von Lithium. Aufgrund der komplizierten Handhabung und der engen therapeutischen Breite ist trotz der besseren empirischen Daten (eine doppelblind-placebo-kontrollierte Studie; [39]) sein Stellenwert in der Kinder- und Jugendpsychiatrie gering einzuschätzen. Die Dosis sollte vermutlich einen Lithium-Spiegel im Blut von

0,6-1,0 mmol/l erreichen, genaue Angaben liegen für diese Indikation in der Kinder- und Jugendpsychiatrie nicht vor. Bei systemischer Anwendung von Antibiotika, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Metronidazol, NSAR, Histamin-H1-Blocker kann es zu erhöhtem Lithium-Spiegel kommen. Eine Verordnung von Lithium kann aus unserer Sicht in dieser Indikation nicht empfohlen werden. Ebenso sollte Haloperidol aufgrund der großen Wahrscheinlichkeit von extrapyramidalen Nebenwirkungen trotz der Zulassung zur „psychomoto-

rischen Dämpfung“ keinesfalls zum Einsatz kommen.

7. ADHS und Depression

Über ein Viertel der Kinder und Jugendlichen, die an ADHS leiden, weisen gleichzeitig Symptome einer Affektiven Störung, zumeist eine depressive Episode, auf [10]. Die Behandlung von depressiven Störungen im Kindes- und Jugendalter stand zuletzt durch die Warnungen der Food and Drug Administration (FDA) [20], [21] in Diskussion, da empirische Untersuchungen ein vermehrtes Auftreten von Suizidgedanken, nicht jedoch von erfolgten Suiziden, unter der Behandlung mit Antidepressiva zeigten [21], [26], [46]. Selektive Serotonin-Re-Uptake-Inhibitoren (SSRI) stellen in dieser Indikation sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen die Medikation der 1. Wahl dar und sind deshalb in der Behandlung depressiver Symptomatik weit verbreitet. Dies führte in den USA auf allen erhältlichen Antidepressiva zu verpflichtenden Warnhinweisen, die über ein erhöhtes Risiko für Suizidgedanken bei Einnahme informieren. Die von der FDA veröffentlichten Empfehlungen für die Verordnung von SSRI und anderen Antidepressiva beinhalten engmaschige Kontrollen des Ausmaßes der depressiven Symptomatik, insbesondere der Suizidalität, bei Beginn der Behandlung oder bei jeder Dosisveränderung. In Anlehnung an diese Kriterien empfehlen wir die in Tabelle 7 zusammengefasste Vorgangsweise.

Wirkstoff der 1. Wahl - Methylphenidat

Analog zur Behandlung von Aggression bei ADHS empfehlen wir, zuerst mit der Behandlung der ADHS-Symptomatik gemäß dem ADHS-Algorithmus zu beginnen (Graphik 3). Vor Beginn der ADHS-Therapie

ist das Ausmaß der depressiven Symptomatik (z. B. Fragebogen DIKJ) zu messen. Desweiteren sind psychosoziale Interventionen einzuleiten. Die Behandlung mit einem Antidepressivum ist indiziert, wenn die depressive Symptomatik bei suffizienter Stimulanzien-Therapie unverändert bleibt oder sich verschlechtert.

ATX ist nach aktueller Einschätzung trotz den Antidepressiva ähnlicher pharmakodynamischer Eigenschaften keine direkte antidepressive Wirkung zuzuschreiben. Die Verbesserung der depressiven Symptomatik bei Behandlung von ADHS mit ATX ist (ähnlich wie bei der Behandlung komorbider Aggression durch Stimulanzien) indirekt und durch die Ver-

besserung der Grundsymptomatik zu erklären [6]. Aufgrund der größeren Effektstärken für ADHS bevorzugen wir in der klinischen Praxis die Kombinationstherapie von MPH + SSRI gegenüber einer Kombinationstherapie von ATX + SSRI (Graphik 3). Ausschließlich bei Überwiegen der depressiven Symptomatik ist zunächst den SSRIs der Vorzug gegenüber einer Behandlung der ADHS-Symptomatik zu geben und erst in einem zweiten Schritt eine suffiziente Behandlung des ADHS zu initialisieren. ATX als Monotherapie von ADHS und komorbider Depression scheint aus aktueller Sicht klinisch und empirisch nicht ausreichend belegt.

Medikation der 2. Wahl zusätzlich zu MPH - SSRI

Allgemein ist zur Verordnung von SSRI im Kindes- und Jugendalter festzuhalten, dass nur wenige placebo-kontrollierte, doppelblinde, randomisierte Untersuchungen vorliegen. Medikation der 2. Wahl sind trotz dieser weniger empirischer Daten auch bei Kombinationstherapie SSRI zusätzlich zu MPH [1], [13], [14], [26], [39], [46], [56].

Vor Beginn und während der ADHS-Therapie ist das Ausmaß der depressiven Symptomatik gemäß den FDA-Empfehlungen zu quantifizieren. Die Bewertung der Wirksamkeit und des Nebenwirkungsprofils der einzelnen Wirkstoffe ist strittig [13], [23], [35]. Wie in den NICE-Guidelines [35]

Wirkstoff	Wirkmechanismus	Metabolisierung	Startdosis in mg	Tagesdosis* in mg		Maximaldosis* in mg	
				Kinder	Jugendliche	Kinder	Jugendliche
Citalopram	SSRI	2C19-Substr	10	20	20	20	40
Escitalopram	SSRI	2C19-Substr	5	10	10	10	20
Fluoxetin	SSRI	2D6-Inhib	10	20	20	20	40
Fluvoxamin	SSRI	1A2-Inhib	25	50	100	100	300
Paroxetin***	SSRI	2D6-Inhib	10	20	20	20	40
Sertralin	SSRI	3A4-Substr; 2D6-Inhib ¹	25	50	100	100	200
Duloxetin	SNRI	2D6-Inhib	30	**	**	**	60
Milnacipran	SNRI	renal	25	**	**	**	200
Mirtazapin	NaSSA	3A4-Substr	15	30	30	30	60
Venlafaxin	SNRI	3A4-Substr	25	150	150	200	300
Clomipramin***	TCA	2D6-Inhib	12,5	100	150	150	225
Amitriptylin***	TCA	2D6-Inhib	12,5	100	150	150	225

* Die Dosierungen orientieren sich an den für Erwachsene publizierten Schemata [8].
 ** für Kinder und Jugendliche kaum empirische Evidenz verfügbar, Maximaldosis orientiert sich an der für Erwachsene empfohlenen Dosisung in der Indikation Depression.
 *** Anwendung in der Kinder- und Jugendpsychiatrie kann nicht empfohlen werden.

Substr, Inhib ... Substrat bzw. Inhibitor des genannten CYP P450 Enzyms.

¹ geringgradige Inhibition von 2D6

SSRI ... Selektiver Serotonin-Re-Uptake-Inhibitor. NaSSA ... Noadrenalin und Serotonin Spezifisches Antidepressivum.
 SNRI ... Serotonin-Noadrenalin-Re-Uptake-Inhibitor. TCA ... Tricyklisches Antidepressivum

Tabelle 9: Dosierung von Antidepressiva in der Behandlung Depressiver Episoden.

zusammengefasst, ist bezüglich Nutzen-Risiko-Abwägung die Datenlage für Fluoxetin am überzeugendsten: Am meisten (und positive) empirischen Daten liegen für Fluoxetin in der (Mono)Therapie von depressiven Störungen ohne komorbide Störung vor. Sein Einsatz in der Kombinationstherapie scheint somit ausreichend abgesichert, Dosisanpassungen können erforderlich sein. Für Citalopram (in der Altersgruppe 7-18a), Escitalopram (Altersgruppe 6-17a) [54] und Sertralin (Altersgruppe 6-17a) gibt es Hinweise für Verbesserung der depressiven Symptomatik. Für die Verordnung von Paroxetin liegt nur wenig bzw. fragliche Evidenz für Wirkung (Altersgruppe (12-17a) vor, eine Verordnung ist laut Austria-Codex kontraindiziert. Für Fluvoxamin liegen Hinweise für Wirkung (Altersgruppe ab 8a) vor, allerdings scheinen die Blutplasmaspiegel bei Kinder (6-11a) doppelt so hoch zu sein wie bei Jugendlichen (12-18a) und Erwachsenen. (Dosierungen siehe Tabelle 9).

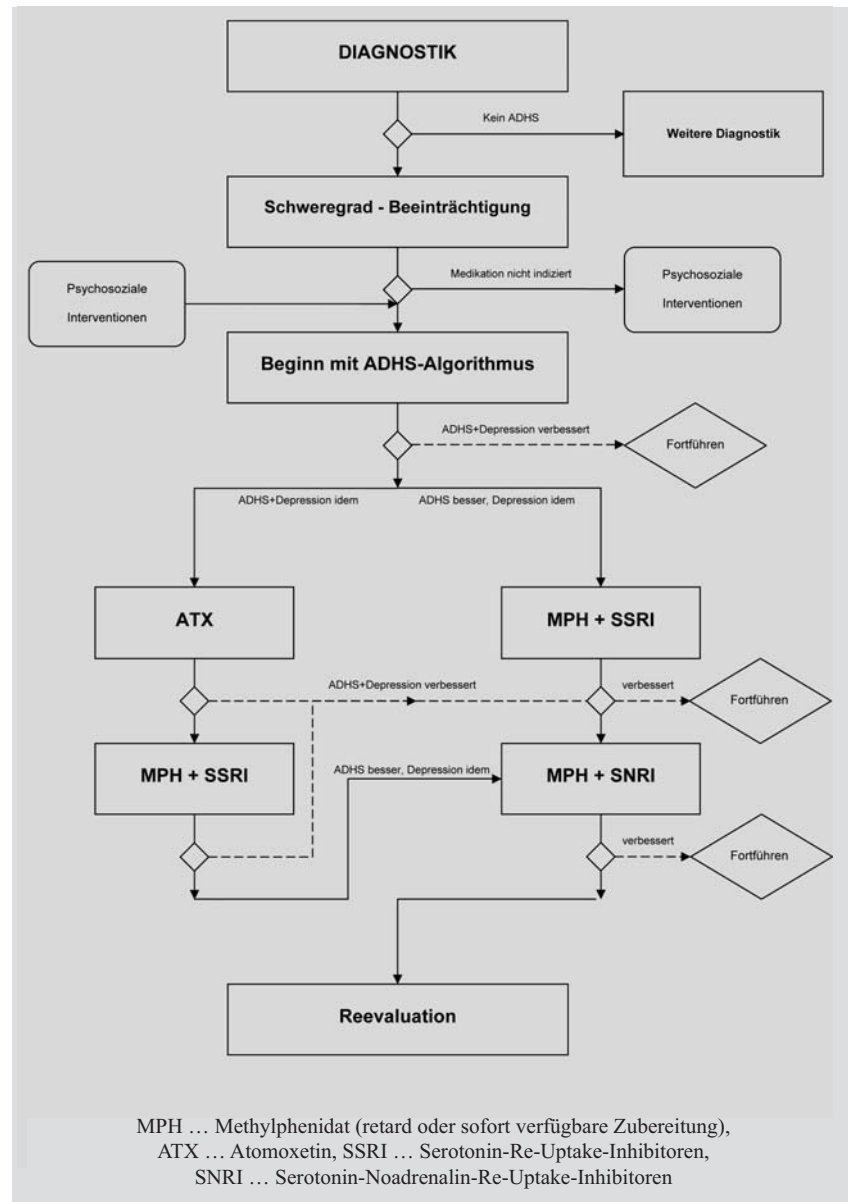
Aufgrund der geringen Wahrscheinlichkeit für Wechselwirkungen geben wir in der alltäglichen Praxis in der Kombinationstherapie Escitalopram bzw. Citalopram und Sertralin gegenüber anderen SSRI den Vorzug.

Medikation der 3. Wahl zusätzlich zu MPH - duale Antidepressiva

In Anlehnung an für Erwachsene publizierte Richtlinien zur Behandlung depressiver Störungen (u. a. [8]) kommen Serotonin-Noadrenalin-Re-Uptake-Inhibitoren (SNRI) als Medikamente der 3. Wahl zusätzlich zu MPH in Betracht. Es liegen zum aktuellen Zeitpunkt kaum kontrollierte empirische Untersuchungen über den Einsatz von Venlafaxin oder Mirtazapin (Noadrenalin und Serotonin Spezifisches Antidepressivum; NaSSA) bei depressiven Störungen im Kindes- oder Jugendalter vor [13], [23].

Venlafaxin ist laut Austria-Codex nicht kontraindiziert, jedoch wird empfohlen Venlafaxin in der Altersgruppe unter 18a nicht anzuwenden, da – wie unter SSRI und Mirtazapin – in klinischen Prüfungen die Inzidenz von Suizidgedanken erhöht war. Darüberhinaus traten unter Venlafaxin und Mirtazapin in diesen Untersuchungen auch erhöhte Feindseligkeit (Aggression, oppositionelles Verhalten) auf. Wir sehen daher keine absolute Kontraindikation für die Verordnung von Venlafaxin zusätzlich zu MPH, empfehlen jedoch Zurückhaltung für die Indikations-

stellung und engmaschige Evaluation der Wirkung und Nebenwirkungen. Eine Medline-Suche (durchgeführt im August 2006) ergab keine Suchergebnisse für den Einsatz von Milnacipran im Kindes- oder Jugendalter. Ebenso kann die Verordnung von Duloxetin bei Kindern und Jugendlichen (in Österreich zugelassen ab 1.9.2006 für Erwachsene in der Indikation Depression) zur Zeit nicht durch empirische Ergebnisse gestützt werden. Bupropion (Noadrenalin-Dopamin-Re-Uptake-Inhibitor (NDRI)) ist seit 1.9.2007 bei Erwachsenen in der



Graphik 3: Algorithmus ADHS und komorbide Depression

Indikation Depression in Österreich zugelassen. Die empirischen Ergebnisse sprechen für eine deutlich geringere Effektstärke als Stimulanzien in der Behandlung von ADHS, die antidepressive Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen ist zur Zeit noch nicht ausreichend belegt [7]. Der Einsatz von SNRI und Mirtazapin sollte unter den auch für SSRI geltenden Sicherheitsbedingungen stattfinden (Tabelle 7). Für eine Monotherapie des ADHS mit oder ohne komorbider depressiver Störung mit dualen Antidepressiva (SNRI, NaSSA, NDRI) existieren insgesamt trotz des vermuteten günstigen pharmakologischen Prinzips keine ausreichenden empirischen Daten [7].

Weitere Wirkstoffe

Bezüglich TCA ist festzustellen, dass sowohl Inzidenz und Art der Nebenwirkungen als auch der fehlende empirische Wirkungsnachweis trotz der langjährigen Erfahrung gegen die Verordnung sprechen [1], [35]: Ungünstig erweisen sich auch die Metabolisierung über und Inhibition von CYP P450-2D6. Bei Anwendung trotz dieses negativen Nutzen-Risiko-Profiles sind regelmäßige Kontroll-EKGs obligat. Zur Kombinationstherapie MPH oder ATX plus TCA liegen weder empirische Daten noch klinische Erfahrungen vor.

8. ADHS und Angst

Epidemiologische Untersuchungen beschreiben eine fast 30%ige Prävalenz von Angststörungen (ICD 10: F41, F93) bei ADHS [1]. Diese Zahl liegt damit geringgradig höher als die für affektive Störungen berichteten Daten.

Medikation der 1. Wahl – MPH oder ATX

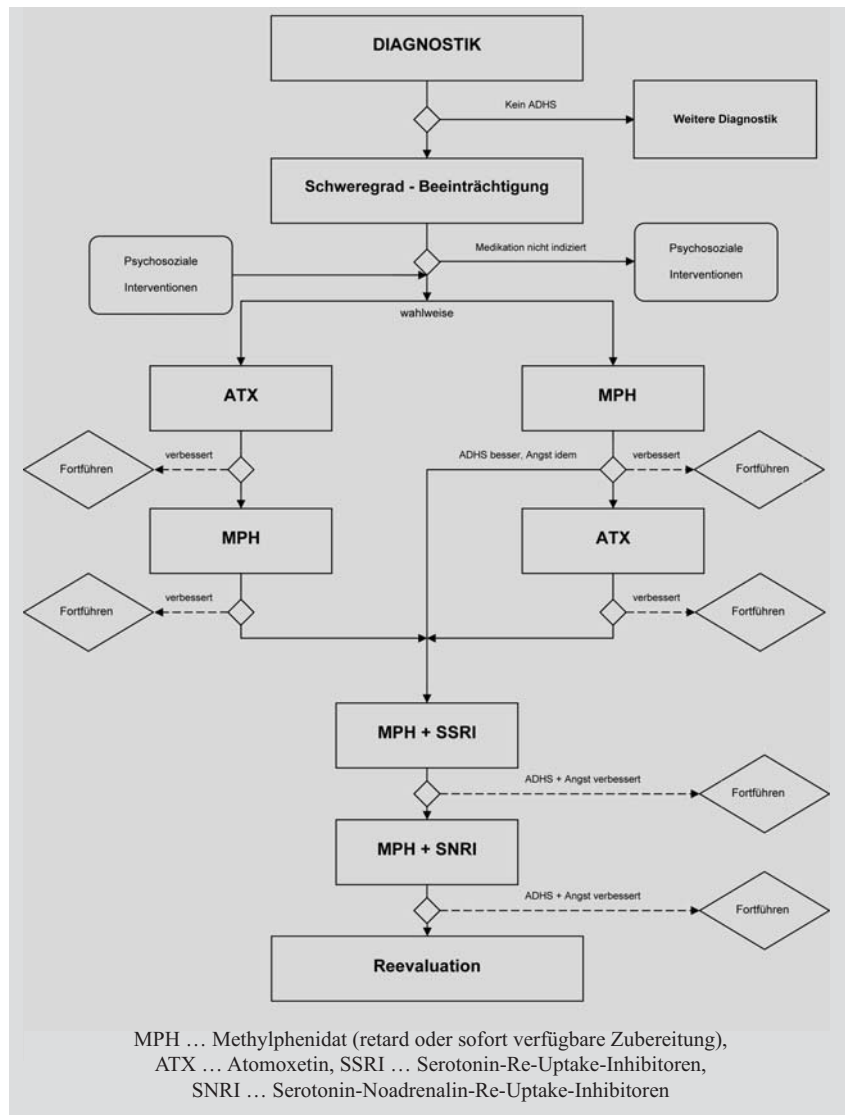
Medikation der 1. Wahl waren bislang trotz mangelhafter empirischer

Evidenz SSRI zusätzlich zu MPH [14], [39]. Eine rezente Untersuchung berichtet jedoch von signifikanter Symptomreduktion von ADHS und Angst durch Monotherapie mit ATX (Effektgröße für Reduktion der Angst 0,5) [39]. Bei einer anderen Untersuchung zeigte sich die Symptomreduktion von Fluvoxamin+MPH im Vergleich mit Placebo+MPH als nicht signifikant [5]. Da der Monotherapie aus klinischer Sicht der Vorzug gegenüber einer Kombinationstherapie zu geben ist, betrachten wir ATX trotz schlechterer Datenlage einer Kombinationstherapie von MPH mit SSRI in dieser Indikation gleichwertig (Graphik 4). Darüber hinaus sind psychosoziale (insbesondere verhal-

tenstherapeutische) Interventionen essenzieller Bestandteil der Therapie (siehe auch Tabelle 4). Bei Ansprechen sowohl der Angst- wie auch ADHS-Symptomatik ist die Monotherapie mit ATX oder MPH fortzuführen.

Medikation der 2. Wahl

Bei Nichtansprechen der Angst-Symptomatik trotz erfolgter begleitender psychosozialer Interventionen ist der nächste Schritt indiziert (Graphik 4): Wenn die Therapie mit ATX begonnen wurde und kein Therapieerfolg (weder Angst noch ADHS) vorliegt, ist auf MPH umzustellen. Wenn mit MPH begonnen wurde und



Graphik 4: Algorithmus ADHS und komorbide Angststörung

kein Therapieerfolg (weder Angst noch ADHS) vorliegt, ist auf ATX umzustellen. Bei Ansprechen der ADHS-Symptomatik und gleichbleibender Angstsymptomatik unter MPH empfehlen wir die Kombinationstherapie mit SSRI unter obengenannten Anwendungsrichtlinien (Tabelle 7). Wie bei der Behandlung von komorbider Depression scheint aus Daten in der Behandlung von Angsterkrankung ohne ADHS die Anwendung von Fluoxetin als SSRI der 1. Wahl angezeigt. Dosisanpassung sowohl von MPH als auch von ATX können aufgrund der Metabolisierung und Inhibierung von Fluoxetin über CYP P450 2D6 erforderlich sein. Aus diesem Grund könnte auch hier in der Kombinationstherapie Escitalopram bzw. Citalopram und Sertralin eingesetzt werden. Zur Zeit liegt kein Nachweis vor, dass ein spezifischer SSRI wirksamer als ein anderer in der Behandlung von Angsterkrankungen sein könnte [4].

Medikation der 3. Wahl

Zu weiteren Anwendungsschritten (SNRIs, TCA) bei ADHS existieren zur Zeit weder klinische Erfahrungen noch empirische Daten. Nach sorgfältiger Prüfung könnte jedoch analog wie bei der Behandlung komorbider Depression vorgegangen werden. Der Einsatz von TCA kann wie bei ADHS und komorbider Depression nicht empfohlen werden [4].

Für Venlafaxin (in retardierter Form) liegen aus jüngster Zeit Hinweise für Wirksamkeit aus zwei Untersuchungen bei Generalisierter Angststörung vor [42]. Wie oben beschrieben empfehlen wir Zurückhaltung für die Verordnung von Venlafaxin im Kindes- und Jugendalter.

Weitere Wirkstoffe

Benzodiazepine als Monotherapie sind kontraindiziert, in Kombination mit ATX oder MPH empfehlen wir äußerste Zurückhaltung in der Verordnung. Ein hochselektiver Einsatz (z. B. Alprazolam oder Lorazepam

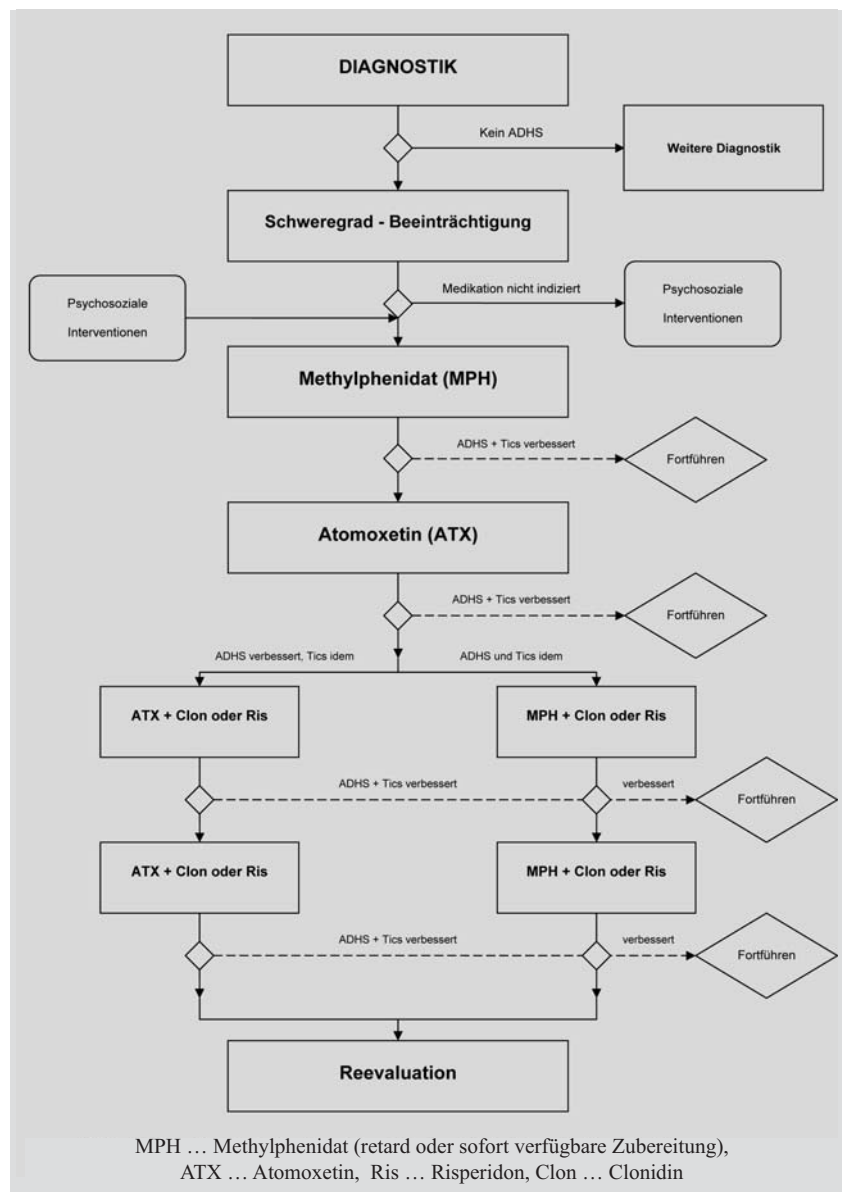
am ersten Schultag) scheint uns pragmatisch zielführend.

Buspiron ist für die Verordnung bei Kindern und Jugendlichen laut Austria-Codex kontraindiziert. Aktuelle Leitlinien [4], [14] hingegen sehen den Einsatz von Buspiron als Medikament der 2. oder 3. Wahl bei generalisierten Angststörungen indiziert. Da keine Daten über gleichzeitige Verordnung mit MPH oder ATX bei komorbider Angststörung vorliegen, sei an dieser Stelle lediglich auf positive Erfahrungen der AutorInnen in einzelnen Kasuistiken hingewiesen. Die Dosierung erfolgt einschleichend mit 5mg/d, Zieldosis liegt bei

0,2 - 0,6mg/kg Körpergewicht pro Tag, zumeist 20-30mg/d. Aufgrund der langen Dauer des Wirkungseintritts scheint dieser Wirkstoff ungeeignet für den Einsatz bei akuten und schweren Angststörungen [57].

9. ADHS und Tics

In einer aktuellen Übersichtsarbeit [41] werden unterschiedliche Zahlen für das gemeinsame Auftreten von ADHS und Tics berichtet. Die relativ großen Unterschiede kommen zustande, da diese Daten zumeist aus



Graphik 5: Algorithmus ADHS und komorbide Ticstörung

epidemiologischen Untersuchungen stammen, in denen die Prävalenz für Tics bzw. Tic-Störungen erhoben wurde und ADHS als komorbide Erkrankung dokumentiert wurde. Die Prävalenz für Ticstörungen wird mit ca. 1%, für isolierte Tics mit 3,4 – 24,4% jeweils für Schulkinder zwischen dem 6. und 17. Lebensjahr angegeben. 12% der PatientInnen mit Ticstörung wiesen keinerlei komorbide Erkrankung auf, ca. 60% waren gleichzeitig an ADHS erkrankt. In anderen Untersuchungen weisen 11% der ADHS-Erkrankten Tics auf [50]

Wirkstoff der 1. Wahl - MPH

Wirkstoff erster Wahl ist MPH [6], [39], [41], obwohl erstens Hinweise in der Literatur bestehen, dass Tics unter Therapie mit Stimulanzien zunehmen können und zweitens Tics unter Therapie mit Stimulanzien neu auftreten können [6]. Die Behandlung sollte also mit MPH nach üblichem obengenannten Procedere initialisiert werden (Graphik 5). Darüber hinaus sind psychosoziale Interventionen einzuleiten (siehe Tabelle 4).

Wirkstoff der 2. Wahl

Wirkstoff der 2. Wahl ist ATX. ATX sollte dann eingesetzt werden, wenn Tics sich unter Anwendung von MPH verschlechtern. Mit der Umstellung kann jedoch bis zu zwei Wochen zugewartet werden, da aus klinischer Beobachtung neue Tics wie auch die Zunahme des Schweregrades bereits bestehender Tics oft vorübergehend sind. Eine Beurteilung von Hinweisen, dass unter ATX Tics zunehmen könnten, lässt sich zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht vornehmen [39].

Medikation der 3. Wahl

Bei Non-Response der Tics auf MPH und auf ATX ist eine Kombinationstherapie indiziert:

Für Risperidon liegen aus klinischer Anwendung und Übersichtsarbeiten gute Erfolge in der Anwendung bei Tic-Störung vor [32]. Die Verordnung in der Indikation bei komorbider Tic-Störung kann somit ebenfalls in Betracht gezogen werden. Die Dosis sollte bei Kindern 2mg/d, bei Jugendlichen 4mg/d nicht überschreiten.

In einer doppel-blinden Untersuchung zeigte sich Clonidin in Kombination mit MPH erfolgreich in der Behandlung beider Erkrankungen [51]: Die Dosierung von Clonidin sollte 0,6mg/d nicht überschreiten. Eine langsame Auftitrierung wie oben beschrieben ist für beide Wirkstoffe obligat.

Weitere Wirkstoffe

Aus geringen Fallzahlen sind Erfolge mit Quetiapin (bis zu 100mg/d) und Ziprasidon (bis zu 80mg/d) in der Behandlung von Tic-Störungen beschrieben, für Olanzapin und Clozapin liegen keine positiven Berichte vor [32].

Die Anwendung von Pimozid (bis zu 4mg/d) sehen wir nur in äußersten Ausnahmefällen und nach Anwendung mehrerer SGAP indiziert. Auf Haloperidol (bis zu 4mg/d) sollte zur Gänze verzichtet werden.

Zusammenfassung

Stimulanzien sind in der medikamentösen Behandlung von ADHS ohne komorbider Störung Therapie 1. Wahl. In Österreich sind drei Wirkstoffe (MPH, ATX, D-L-Amphetamin) zur Behandlung von ADHS zugelassen: Zur Anwendung in der Praxis gelangen zumeist MPH und ATX (Strattera®), neben der seit langer Zeit erhältlichen sofort verfügbaren Form von MPH (Ritalin®) ist eine retardierte Zubereitungsform (Concerta®) zugelassen.

Bei gleichzeitigem Vorhandensein von Aggression, Depression und Tics ist zunächst ebenfalls eine Therapie mit Stimulanzien einzuleiten und nur bei unverändertem Persistieren der komorbiden Symptomatik spezifische pharmakologische Therapie in Kombination einzusetzen. Bei komorbider Angst ist ATX als Monotherapie zu erwägen. Die Anwendung dieser Medikamente sollte mit Zurückhaltung und nicht ohne gleichzeitige psychosoziale Interventionen erfolgen. Bei Verordnung ist größtmögliche Wachsamkeit und Sorgfalt bezüglich möglicher physischer und psychischer Begleitwirkung geboten. Allgemein ist der Monotherapie stets der Vorzug gegenüber einer Kombinationstherapie zu geben. Der Einsatz von Antipsychotika sollte äußerst zurückhaltend erfolgen: wenn jedoch erforderlich, sollte auf typische Antipsychotika völlig verzichtet werden und atypische Antipsychotika verordnet werden. Der Einsatz von Antidepressiva folgt aufgrund des potenziellen Auftretens von vermehrten Suizidgedanken unter besonderen Anwendungsbedingungen. Der Einsatz von drei Wirkstoffen ist möglichst zu vermeiden.

International stehen vier verschiedene Stimulanzien in ca. 15 verschiedenen Zubereitungsformen (retardiert oder nicht-retardiert, racemisch oder einzelne Enantiomere) und ATX zur Verfügung. Kontrollierte Studien von ADHS und komorbiden Störungen sind erforderlich, um aktuelle Algorithmen auf eine breite empirische Basis zu stellen. Intensive Beforschung und die Diversifikation der Wirkstoffe könnten in der Zukunft exaktere Indikationen und somit einfachere und spezifischere Behandlungen z. B. bei der Behandlung von ADHS-Subtypen oder komorbiden Störungen ermöglichen.

Financial Disclosure

Der korrespondierende Autor versichert, dass er keine Verbindungen zu einer Firma, deren Produkt in vorliegendem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, unterhält. Die Erstellung dieser Arbeit wurde durch keinerlei öffentliche oder private Gelder unterstützt.

Literatur

- [1] AACAP Practice Parameters Practice Parameters for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Depressive Disorders *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* Vol 37(10S) Suppl. October, 63S-83S (1998).
- [2] AACAP Practice Parameters for the Psychiatric Assessment of Children and Adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* Volume 36(10S) Suppl., 4S-20S (1997).
- [3] AACAP Practice Parameters for the Psychiatric Assessment and Treatment of Children, Adolescents, and Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (2007) http://www.aacap.org/galleries/PracticeParameters/New_ADHD_Parameter.pdf. Abgerufen am 19. Februar 2007
- [4] AACAP Practice Parameters for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents with Anxiety Disorders. (June 2006) http://www.aacap.org/galleries/PracticeParameters/Anxiety_PP.pdf. Abgerufen am 04. September 2006.
- [5] Abikoff H, McGough J, Vitiello B et al.: Sequential Pharmacotherapy for Children with Comorbid ADHD and Anxiety Disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* Vol 44 (5) 418-427 (2005).
- [6] Banaschewski T, Coghill D, Santosh P et al: Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. Published online 5 May 2006. <http://www.springerlink.com/content/q67j05425t226h36/fulltext.pdf>. Abgerufen am 30. Aug. 2006.
- [7] Banaschewski T, Roessner V, Dittman RW et al: Non Stimulant Medication in the Treatment of ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* Vol 13: Suppl 1, 102-116 (2004).
- [8] Bauer M, Whybrow PC, Angst J et al.: WFSBP Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Treatment of Depressive Disorders, Part 1: Acute and Continuation Treatment of Major Depressive Disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry* 3: 5-43 (2002).
- [9] Bellino S, Paradiso E, Bogetto F: Efficacy and Tolerability of Quetiapine in the Treatment of Borderline Personality Disorder: A Pilot Study. *J Clin Psychiatry* 67:1042-1046 (2006).
- [10] Biederman J: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A selective Overview. *Biol Psychiatry* 57:1215-1220 (2005).
- [11] Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL et al.: Atomoxetine Increases Extracellular Levels of Norepinephrine and Dopamine in Prefrontal Cortex of Rat: A potential Mechanism for Efficacy in ADHD. *Neuropsychopharmacology* 27: 699-711 (2002).
- [12] Corson AH, Barkenbus JE, Posey DJ et al.: A retrospective Analysis of Quetiapine in the Treatment of Pervasive Developmental Disorders. *J Clin Psychiatry* (11):1531-1531 (2004).
- [13] Courtney DB: Selective serotonin reuptake inhibitor and Venlafaxine Use in Children and Adolescents with Major Depressive Disorder: A systematic Review of Published Randomized Controlled Trials. *Can J Psychiatry* 49 (8): 557-563 (2004).
- [14] Deutsche Ges. f. Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie (Hrsg.): Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. Deutscher Ärzte Verlag, 2. überarbeitete Auflage, 2003.
- [15] Donovan SJ, Stewart JW, Nunes EV et al: Divalproex for Youth With Explosive Temper and Mood Lability: A double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Design. *Am J Psych* 157: 818-820 (2000).
- [16] Falkai P, Wobrock T, Lieberman J et al.: WFSBP Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Acute Treatment of Schizophrenia. *The World Journal of Biological Psychiatry* 6(3): 132-191 (2005).
- [17] Faraone S, Biederman J: Pathophysiology of ADHD. In: *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. American College of Neuropharmacology 577-596 (2002).
- [18] Faraone SV, Spencer, TJ, Aleadri M, Pagano C, Biederman J: Comparing the efficacy of medications used for ADHD using metaanalysis. Presented at: 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 17-22 2003; San Francisco.
- [19] FDA Alert (09/2005): <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/patient/AtomoxetinePT.htm> Abgerufen am 24. Juli 2006.
- [20] FDA: Antidepressant Use in Children, Adolescents, and Adults. <http://www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/default.htm> Abgerufen am 31. Juli 2006.
- [21] FDA Public Health Advisory: Suicidality in Children and Adolescents Being Treated With Antidepressant Medications October 15, 2004. <http://www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/SSRIPHA200410.htm> Abgerufen am 31. Juli 2006.
- [22] Gibson AP, Bettinger TL, Crismon ML: Atomoxetine Versus Stimulants for Treatment of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Annals of Pharmacotherapy* Vol. 40, No. 6, 1134-1142 (2006).
- [23] Giner L, Nichols CM, Zalsman G, Oquendo MA: Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk for suicidality in adolescents: an update. *Int-J-Adolesc-Med-Health* 17(3): 211-220 (2005).
- [24] Goedhard LE, Stolker JJ, Heerding ER et al: Pharmacotherapy for the Treatment of Aggressive Behavior in General Adult Psychiatry: A Systematic Review. *J Clin Psychiatry* 67: 1013-1024 (2006).
- [25] Jensen, PS; Hinshaw SP, Kraemer HC et al.: ADHD Comorbidity Findings From the MTA Study: Comparing Comorbid Subgroups. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* Vol 40 (2): 147-158 (2001).
- [26] Jick H, Kaye J, Jick S: Antidepressants and the Risk of Suicidal Behaviors. *JAMA* 292: 338-343 (2004).
- [27] Klier, CM, Karvautz A: Warnung der Arzneimittelbehörde zur Anwendung von Antidepressiva bei Kindern und Jugendlichen: Kommentar und Empfehlung aus kinder- und jugendpsychiatrischer Sicht. *Neuropsychiatrie* 20 (2): 135-136 (2006).
- [28] Kratochvil CJ, Heiligenstein J, Dittmann R, Spencer TJ et al.: Atomoxetine and Methylphenidate Treatment in Children With ADHD: A Prospective, Randomized, Open-Label Trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* Vol 41(7), 776-784 (2002).
- [29] Kutcher S, Aman M, Brooks SJ et al.: International consensus statement of ADHD and disruptive behaviour disorders (DBD): Clinical implications and treatment practice suggestions. *Eur Neuropsychopharmacology* 14: 11-28 (2004).
- [30] Lachin JL: Statistical considerations in the intent-to-treat principle. *Control Clin Trials* 21:526 (2000).

- [31] Lehmkuhl G (Hrsg.): Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter. Uni-Med, Bremen, 1. Aufl., 2004.
- [32] Mehler-Wex C, Rothenhöfer S, Warneke A: Atypische Neuroleptika in der kinder- und jugendpsychiatrischen Behandlung – Indikationen außerhalb der Schizophrenie mit Anwendungshinweisen. *Z. Kinder-Jugendpsychiatr.* 33(3): 159-168 (2005).
- [33] MHRA Updated warnings on the ADHD Drug Strattera – Information for healthcare professionals (16th February 2006) http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2023222&ssTargetNodId=221. Abgerufen am 24. Juli 2006.
- [34] Miyamoto S, Duncan GE, Marx, CE, Lieberman JA: Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry* 10, 79-104 (2005).
- [35] National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (Ed). Depression in children and young people. Identification and management in primary, community and secondary care. <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=cg028niceguideline>. Abgerufen am 31. Juli 2006.
- [36] Newcorn JH, Halperin JM, Jensen PS et al: Symptom Profiles in Children with ADHD: Effects of Comorbidity and Gender. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* Vol 40 (2): 137-146 (2001).
- [37] Nigg JT, Willcutt EG, Doyle AE, Sonuga-Barke EJS: Causal Heterogeneity in ADHD: Do we need neuropsychologically impaired subtypes? *Biol Psychiatry* 57:1224-1230 (2005).
- [38] Pappadopulos E, Macintyre JC, Crimson ML et al.: Treatment Recommendations for the Use of Antipsychotics for Aggressive Youth (TRAAAY). Part II. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* Vol 42:2, 145 – 161 (2003).
- [39] Pliszka SR, Crimson ML, Hughes CW et al.: The Texas Children's Medication Algorithm Project: Revision of the Algorithm for Pharmacotherapy of ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* Vol 45:6, 642 -657 (2006).
- [40] Raz A, Buhle J: Typologies of attentional networks. *Nature Reviews Neuroscience* Vol 7: 367-379 (2006).
- [41] Robertson MM: Attention deficit hyperactivity disorder, tics and Tourette's syndrome: the relationship and treatment implications. A commentary. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 15:1-11 (2006).
- [42] Rynn MA, Riddle MA, Young PP et al.: Efficacy and Safety of Extended-Release Venlafaxine in the Treatment of Generalized Anxiety Disorder in Children and Adolescents: Two Placebo-Controlled Trials. *Am J Psych* 164: 290-300 (2007).
- [43] Saß H., Wittchen H.-U., Zaudig M., Houben I.: DSM-IV Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen-Textrevison- DSM-IV-TR. Hogrefe, Göttingen, 2003.
- [44] Schur SB, Sikich L, Findling RL et al.: Treatment Recommendations for the Use of Antipsychotics for Aggressive Youth (TRAAAY). Part I: A Review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* Vol 42:2, 132 – 144 (2003).
- [45] Sonuga-Barke EJS: Causal Models of ADHD: From Common Deficits to Multiple Developmental Pathways. *Biol Psychiatry* 57:1231-1238 (2005).
- [46] Søndergård L, Kvist K, Andersen PK, Kessing LV: Do antidepressants precipitate youth suicide? A nationwide study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 15:232-240 (2006).
- [47] Spencer TJ, Biederman J, Madras B et al.: In Vivo Imaging in ADHD: A Focus on the Dopamine Transporter. *Biol Psychiatry* 57:1293-1300 (2005).
- [48] Spencer, TJ, Faraone SV, Biederman J, Lerner M, Cooper, KM, Zimmerman, B: Does Prolonged Therapy With a Long-Acting Stimulant Suppress Growth in Children With ADHD? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* Vol 45(5), 527-537 (2006).
- [49] Thapar A, Langley K, O'Donovan M, Owen, M: Refining the attention deficit hyperactivity disorder phenotype for molecular genetic studies. *Molecular Psychiatry* 11 (8): 714-720 (2006).
- [50] The MTA Cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for Attention deficit / hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 56: 1073-1086 (1999).
- [51] The Tourette's Syndrome Study Group: Treatment of ADHD in children with tics. *Neurology* 58: 527-536 (2002).
- [52] Volkow ND, Swanson JM: Variables That Affect the Clinical Use and Abuse of Methylphenidate in the Treatment of ADHD. *Am J Psychiatry* 160: 1909-1918 (2003).
- [53] Volkow ND, Wang, GJ, Fowler JS, Ding, YS: Imaging the Effects of Methylphenidate on Brain Dopamine: A New Model on Its Therapeutic Actions for ADHD. *Biol Psychiatry* 57:1410-1415 (2005).
- [54] Wagner KD, Jonas J, Findling RL et al: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of escitalopram in the treatment of pediatric depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* Mar:45(3): 280-8 (2006).
- [55] Weltgesundheitsorganisation / Dilling H. et al. (Hrsg): Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien. Verlag Hans Huber, Bern, 5. Aufl. 2005.
- [56] Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P et al.: Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 363:1341-45 (2004).
- [57] Williams TP, Miller BD: Pharmacologic management of anxiety disorders in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr* 15:483-490 (2003).

Dr. Georg Wieseegger
 Universitätsklinik für Psychiatrie des
 Kindes- und Jugendalters,
 Medizinische Universität Wien
 Georg.Wieseegger@meduniwien.ac.at