



Übersichtsarbeit

# Substanzgebundene Alternativen in der Therapie von ADHS

Frank Häßler, Alexander Dück, Olaf Reis, Johannes Buchmann

Klinik für Psychiatrie, Neurologie, Psychosomatik und Psychotherapie im Kindes- und Jugendalter der Universität Rostock

**Zusammenfassung:** ADHS zählt mit einer Prävalenz von 2 bis 6% zu den häufigsten kinderpsychiatrischen Diagnosen im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter. Beim regelhaften Auftreten von Komorbiditäten sowie den unterschiedlichen psychosozialen Gegebenheiten geht es primär um die Wahl einer effektiven, nebenwirkungsarmen Therapie. Verschiedenste Substanzen haben sich als effektiv in der Behandlung von ADHS erwiesen. Die direkte oder indirekte Beeinflussung der dopaminergen und noradrenergen Neurotransmission scheint sowohl bei den Stimulanzien als auch den Nichtstimulanzien in einem engen Zusammenhang zur Wirksamkeit zu stehen. Zwischen den einzelnen alternativen Substanzen wie Neuroleptika, Antidepressiva, Antiepileptika,  $\alpha$ -Agonisten,  $\beta$ -Blockern, Buspiron, L-Dopa, Melatonin, Pycnogenol®, Zink, Magnesium, Omega-3- und -6-Fettsäuren, sowie Homöopathika existieren hinsichtlich Wirksamkeit und Nebenwirkungsspektrum erhebliche Unterschiede. Dennoch können sie im Einzelfall das medikamentöse Spektrum erweitern. Der Artikel gibt einen Überblick über die Wirkmechanismen und die Evidenz für den Einsatz alternativer Substanzen in der Therapie von ADHS im Kindes- und Jugendalter.

**Schlüsselwörter:** ADHS, alternative Medikamente und Substanzen, Kindes- und Jugendalter

## Summary: Alternative agents used in ADHD

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is, with a prevalence of 2% to 6%, one of the most common neurobehavioral disorder affecting children and adolescents, persisting into adulthood. Comorbidity and psychosocial circumstances enter into the choice of intervention strategies. Several agents have been demonstrated effective in treating individuals with ADHD. Direct or indirect attenuation of dopamine and norepinephrine neurotransmission appears closely related to both the stimulant and nonstimulant medications efficacious in ADHD. However, important differences concerning efficacy and side effects exist both between and with the specific classes of agents like neuroleptics, antidepressants, antiepileptics,  $\alpha$ -agonists,  $\beta$ -blockers, buspiron, l-dopa, melatonin, pycnogenol®, zinc, magnesium, polyunsaturated fatty acids, and homeopathy. Elucidating the various mechanisms of action of ADHD medications may lead to better choices in matching potential response to the characteristics of individuals. We review the purported mechanism of action and available evidence for selected complementary and alternative medicine therapies for ADHD in childhood and adolescence.

**Keywords:** ADHD, alternative drugs and substances, childhood and adolescence

## Einleitung

ADHS/ADHD ist eine der häufigsten neurobiologisch begründeten Verhaltensstörungen im Kindes- und Jugendalter, wobei bei 35 bis 50% aller Betroffenen mehr oder weniger Symptome in das Erwachsenenalter fortauern (Sobanski & Alm, 2004). Abhängig von den zugrunde gelegten Klassifikationssystemen ergibt sich in der Altersgruppe der 4 bis 17-Jährigen nach DSM-IV eine Prävalenz von 2 bis 7% und nach den strengeren ICD-10 Kriterien eine Prävalenz von 1 bis 2% (Vorstand der Bundesärztekammer, 2005). In einer aktuellen deutschen Studie (KIGGS), in der die Eltern von 7569 Jungen und 7267 Mädchen befragt und 7919 Kinder beobachtet wurden, lag die Präva-

lenz von ADHS bei 4,8% und die der Verdachtsfälle bei 4,9% (Schlack et al., 2007). Pathophysiologisch steht eine Dysregulation verschiedener Neurotransmittersysteme, insbesondere des dopaminergen und noradrenergen und neuronaler Regelkreise im Vordergrund. Die weltweit am häufigsten eingesetzten Psychopharmaka sind Stimulanzien, die sowohl die vesikuläre Dopamin-Freisetzung, als auch die durch den Dopamin-Transporter (DAT) gesteuerte Dopamin-Aufnahme und die enzymatische Inaktivierung beeinflussen und der selektive noradrenerge Wiederaufnahmehemmer Atomoxetin (Wilens, 2006). Sowohl in aktuellen US-amerikanischen als auch deutschen Publikationen finden neben Stimulanzien und Atomoxetin nur noch Antidepressiva und  $\alpha$ -Agonisten, selten Antidepressiva,

Neuroleptika und Cholinergika Berücksichtigung (Döpfner et al., 2007; Wood et al., 2007).

Da rund 30% aller ADHS Betroffenen von den etablierten medikamentösen Therapiestrategien wie Stimulanzien und Atomoxetin nicht ausreichend profitieren (Elia et al., 1999; Pliszka et al., 2007) und diese unter Umständen limitierende Nebenwirkungen aufweisen und darüber hinaus im versorgungsrelevanten Praxisalltag eine Vielzahl alternativer Substanzen zum Einsatz kommt, soll auf diese «Alternativen» wie Neuroleptika, Antidepressiva, Antiepileptika,  $\alpha$ -Agonisten,  $\beta$ -Blocker, Buspiron, Zink, Magnesium, Fettsäurensubstitution, L-Dopa, Melatonin, Pycnogenol® und Homöopathie im Folgenden näher eingegangen werden.

## Neuroleptika

### Konventionelle Neuroleptika

Im Vergleich zu den Stimulanzien spielen Neuroleptika in der Therapie des ADHS eine untergeordnete Rolle, was einerseits mit der Gefahr extrapyramidal motorischer Nebenwirkungen und der gefürchteten Tardiven Dyskinesie unter Neuroleptika zusammenhängen dürfte und andererseits mit dem Paradigmenwechsel in der Wichtung der Symptome des ADHS, d.h. der zunehmenden Priorisierung der Aufmerksamkeitsstörung. Hoch potente Neuroleptika besitzen in niedrigen Dosen ebenso wie niedrig potente Neuroleptika einen antriebsdämpfenden, affektiv ausgleichenden und antiaggressiven Effekt, wirken sich aber häufig negativ auf kognitive Funktionen aus (Häßler et al., 2007). Kontrollierte Studien mit *Haloperidol*, *Chlorpromazin* und *Thioridazin* liegen über 30 Jahre zurück und dürften aus heutiger Sicht bezüglich der damaligen Methodik und Klassifikation des Störungsbildes in ihrer Aussage eingeschränkt sein (Gittelman-Klein et al., 1976; Greenberg et al., 1972; Werry et al., 1976).

### Atypische Neuroleptika

Zu den atypischen Neuroleptika zählt *Risperidon*, ein Benzisoxazolderivat, bei dem es sich um einen weitgehend selektiven  $D_2$ -/ $5$ -HT $_2$ -Antagonisten handelt. Über eine kortikale  $5$ -HT $_2$ -Blockade kommt es einerseits zu einer höheren Dopaminfreisetzung und darunter zu einer Normalisierung der Funktion absteigender GABAerger und glutamaterger Neuronen und andererseits zu einer limbischen  $D_2$ -Rezeptor-Blockade, was die dopaminerge Transmission in den Basalganglien – teils antagonisiert durch die  $5$ -HT $_2$ -Blockade – reduziert. *Risperidon* stellte seine Wirksamkeit auf hyperkinetisches und impulsives Verhalten, insbesondere bei Menschen mit geistiger Behinderung, in mehreren Studien unter Beweis (Aman et al., 2002; Croonenberghs et al., 2005). Es ist als einziges atypisches Neuroleptikum für die Indikation expansive Verhaltensstörung bei Menschen mit geistiger Behinderung ab einem Alter von 5 Jahren zuge-

lassen. Die empfohlene Dosierung liegt zwischen 0,25 und 3 mg/Tag (maximal 6 mg/Tag, mit der dann deutlich erhöhte Gefahr extrapyramidal motorischer Symptome). Unter den Nebenwirkungen des Atypikums *Risperidon* dominieren in der Titrationsphase Müdigkeit oder Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen und ein Prolaktinanstieg, der nicht in jedem Fall über einen Zeitraum von 12 Wochen rückläufig ist sowie im weiteren Behandlungsverlauf ein nicht selten limitierender Gewichtsanstieg. *Risperidon* zeigte sich in der Kombination mit Methylphenidat als wirksam und nebenwirkungsarm, wobei sich der Einfluss von Methylphenidat auf die Aufmerksamkeitsprobleme und das Gewicht als sehr günstig erwies (Cosgrove, 1996; Häßler et al., 2005). Die Einzeldosierung kann in der Kombinationstherapie für Methylphenidat weit unter 1,0 mg/kg/KG und für *Risperidon* unter 0,1 mg/kg/KG gehalten werden, was das Nebenwirkungsrisiko deutlich minimiert. *Risperidon* ist für die Behandlung von Verhaltensstörungen insbesondere Impulskontrollstörungen mit fremd- und/oder selbstverletzendem Verhalten bei Kindern mit Intelligenzminderung oder Intelligenz im unteren Normbereich ab 5 Jahren zugelassen.

## Antidepressiva

### Trizyklische Antidepressiva (TCA)

Trizyklische Antidepressiva zählen zwar nicht zu den Mitteln der ersten Wahl bei ADHS, sind für diese Indikation auch nicht zugelassen, haben aber in zahlreichen doppelblinden, plazebo-kontrollierten Studien bezüglich ihrer Wirkung bei hyperaktiv-impulsivem Verhalten sowohl bei Kindern als auch Erwachsenen ihre Gleichwertigkeit gegenüber Stimulanzien bewiesen und gehörten fast 40 Jahre zur Standardtherapie (Popper, 2000). Spencer und Biederman (2002) sehen in ihnen bei Nonresponse auf Stimulanzien eine akzeptable Behandlungsalternative. Während die tertiären Amine (*Imipramin* und *Amitriptylin*) eher selektiv auf den Serotonin-Transporter als auf den Noradrenalin-Transporter wirken, ist es bei den sekundären Aminen (*Desipramin* und *Nortriptylin*) genau umgekehrt. Darüber hinaus sprechen TCA's vor allem histaminerge und cholinerge Rezeptoren an. Wegen kardiotoxischer Wirkungen bis hin zum plötzlichen Herztod (insbesondere unter *Desipramin*) ist eine engmaschige Kontrolle von EKG, Blutdruck und Pulsfrequenz erforderlich. Um das Nebenwirkungsrisiko zu minimieren, ist eine individuelle Dosierung unterhalb der Maximaläquivalentdosis von *Imipramin* (5 mg/kg/KG/Tag) über zwei Wochen angezeigt. TCA's stellen eine Option bei komorbiden Störungen mit Symptomen wie Angst, Depression und Dysphorie dar, darüber hinaus *Imipramin* bei einer komorbiden Enuresis und *Desipramin* bei komorbiden Tics. Ihre Wirkung auf die vorrangig expansiven Symptome von ADHS ist unabhängig von ihrer antidepressiven Wirkung. An Nebenwirkungen stehen Tachykardie, QRS und QTc Verlängerung, Blut-

drucksenkung oder auch Blutdruckerhöhung, Müdigkeit, Mundtrockenheit, Senkung der Krampfschwelle, Gewichtszunahme, Kopfschmerzen, gastrointestinale Phänomene, Schlafstörungen und sexuelle Dysfunktion im Vordergrund. Da es keine gesicherte Korrelation zwischen Blutspiegeln und Wirksamkeit gibt, ist ein routinemäßiges therapeutisches Drug-Monitoring nicht erforderlich. Vorteile der TCA's sind vor allem ihre längere Halbwertszeit, die eine Mittagsdosis in der Schule entbehrlich macht und ihr geringes Missbrauchs- und Abhängigkeitspotential (Prince et al., 2000). Kombinationen von Trizyklika mit Methylphenidat können effektiver sein in der Behandlung von Hyperaktivität, Unaufmerksamkeit und oppositionellen Symptomen als die Monotherapie, bergen aber auch mehr Risiken bezüglich kardialer Nebenwirkungen in sich (Wood et al., 2006).

## MAO-Hemmer

Seit Einführung des reversiblen selektiven Monoaminoxidasehemmers *Moclobemid*, der gut verträglich und ohne diätetische Einschränkungen anwendbar ist, gibt es trotz guter Effekte auf die Hyperaktivität und Frustrationsintoleranz bei geringem Nebenwirkungsrisiko nur wenige Studien, in denen MAO-Hemmer bei ADHS zum Einsatz kamen (Antkowiak & Rajewski, 1998; Trott et al., 1991). Besonders bei Behandlungsbeginn können MAO-Inhibitoren Unruhe, Übelkeit und Schlaflosigkeit provozieren. Das Absetzen sollte wegen der Gefahr eines Entzugssymptoms immer ausschleichend erfolgen.

## Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI)

Fluoxetin als eines der wenigen im Kindesalter zugelassenen SSRI's (zur Behandlung der Depression) scheint keine direkte Wirkung auf die ADHS Symptomatik zu haben und sollte deshalb nur bei einer dualen Diagnose von ADHS und Angststörung bzw. depressiver Episode als add-on-Medikation in Betracht gezogen werden (Abikoff et al., 2005).

## Venlafaxin

Aufgrund der noradrenergen Modulation gab es Mitte der 90er-Jahre Fallberichte und offene Studien zur Wirksamkeit des Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmers *Venlafaxin* in der Behandlung von Erwachsenen mit ADHD. Während Findling et al. (1996) bei sieben von neun Patienten eine signifikante Symptomreduktion nachweisen konnte, lagen die Responderaten in anderen Studien deutlich unter 50% (Adler et al., 1995; Hedges et al., 1995). 25 bis 40% wiesen schwer zu tolerierende Nebenwirkungen wie Blutdrucksteigerung, Müdigkeit, Agitiertheit und Übelkeit auf. *Venlafaxin* hat keine Zulassung für Kinder und

Jugendliche und sollte in diesem Altersspektrum auch nicht off-label eingesetzt werden. Die FDA ordnete im Oktober 2004 an, mit einer «black-box warning», dem strengsten Warnhinweis, den die Behörde für Packungsbeilagen verlangt, auf das nach ihrer Einschätzung erhöhte Risiko für pädiatrische Patienten, die mit Antidepressiva (nicht nur SSRI) behandelt werden, aufmerksam zu machen. Das relative Risiko (RR) für Suizidgedanken und suizidale Handlungen lag unter SSRI nicht signifikant über dem einer Placebobehandlung (RR 1,41; 95-Prozent-Konfidenzintervall (KI) 0,84 bis 2,37). Lediglich für *Venlafaxin*, einen Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, wurde ein signifikant erhöhtes Risiko ermittelt (RR 4,97; KI 1,09 bis 22,72) (Holtmann et al., 2005).

## Bupropion

*Bupropion* fungiert als atypisches aminoketones Antidepressivum, ist ein indirekter Dopamin- und Noradrenalin-Agonist und erhöht die noradrenerge Bioverfügbarkeit (Wilens, 2006). Es hat sowohl einen antidepressiven als auch antimanischen Effekt. *Bupropion* steht als immediate release (IR), sustained release (SR) und extended-release (XL) Formulierung zur Verfügung. In offenen und kontrollierten Studien zeigte es konsistent schlechtere Wirkungen auf die ADHS Symptomatik bei Kindern und Erwachsenen als *Methylphenidat* (Casat et al., 1987; Barrickman et al., 1995; Conners et al., 1996; Wilens et al., 2001). Aufgrund seiner antidepressiven Wirkung könnte *Bupropion* bei der Kombination von ADHS und bipolaren Störungen eine viel versprechende Alternative sein. Eine erste Studie im Erwachsenenalter legt eine solche Annahme nahe (Wilens et al., 2003). Die auftretenden Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen (36%), Schlafstörungen (31%), Mundtrockenheit (25%), Schwindel (14%), Muskelschmerzen (14%) und Appetitverlust (11%) scheinen den Einsatz im Kindesalter aber eher zu limitieren. Auch bei der Doppeldiagnose ADHS und Substanzmissbrauch hat sich *Bupropion* als effizient erwiesen (Solhkhah et al., 2005). Da *Bupropion* über Cytochrom P450 verstoffwechselt wird, besteht die Gefahr, dass Inhibitoren von CYP2B6 und CYP2D6 wie SSRI's, *Phenothiazine*, *Valproat*, *Venlafaxin*, *Aspirin* und *Phenytoin* zu einer Überdosierung mit der Gefahr prolongierter Krampfanfälle, Tachykardie, Herzstillstand, Schwindel und Erbrechen führen können.

Kontraindikationen für den Einsatz von *Bupropion* sind Epilepsie, Ticstörung und Lebererkrankungen (Himpel et al., 2005). Die Auftretenswahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen ist unter einer SR Formulierung seltener. Die maximale Tagesdosis sollte 400 mg nicht überschreiten.

## Antiepileptika

In älteren doppel-blinden, placebo-kontrollierten Studien profitierten rund 70% der ADHD Patienten von Carbama-

zepin, einem Antiepileptikum, welches den Natriumeinstrom in die Zelle reduziert. Die Effektstärke von Carbamazepin ist vergleichbar mit der von Stimulanzien (Wood et al., 2007). Eine Reihe von Nebenwirkungen wie Hyponatriämie, Schwindel, Kopfschmerzen, Doppelbilder, Koordinationsstörungen, Blutbild- und Leberwertveränderungen limitieren aber den Einsatz von Carbamazepin, nicht nur in der Behandlung von ADHS.

## **$\alpha$ -2 Agonisten (Clonidin und Guanfacin)**

Die zwei  $\alpha$ -2 Agonisten *Clonidin* und *Guanfacin* zählen neben Stimulanzien und Atomoxetin zu den am häufigsten eingesetzten Substanzen bei ADHS in den USA. In einer groß angelegten Studie wurden 24 874 Patienten mit ADHS unter 18 Jahren erfasst, von denen 9,6% irgendwann einmal und 4,3% in den letzten zwei Monaten *Clonidin* erhalten hatten. Die auf *Clonidin* eingestellten Patienten waren im Durchschnitt jünger, männlich, dem hyperaktiv-impulsiven Subtyp zuzuordnen und wiesen mehr komorbide Störungen wie Tics, oppositionell deviantes Verhalten und Schlafstörungen auf (Johnston et al., 2006). In Deutschland können  $\alpha$ -2 Agonisten bei ADHS nur off-label eingesetzt werden. *Clonidin* ist ein präsynaptischer  $\alpha$ 2-adrenerger Agonist und vermindert die Noradrenalin-Ausschüttung aus dem Nucleus coeruleus. In einer Metaanalyse von 11 Studien der Jahre 1980–1999 betrug die mittlere Effektstärke von *Clonidin* 0,6 bezüglich einer ADHS Symptomatik (Connor et al., 1999). In einer jüngst publizierten Studie hatte *Clonidin* keinerlei Effekt, gemessen mit dem Conners Teachers Abbreviated Symptom Questionnaire, auf die ADHS Symptomatik (Palumbo et al., 2008). Die Eltern sahen in der gleichen Studie aber unter *Clonidin* eine Verbesserung der Symptomatik. *Clonidin* wird häufig in Kombination mit Methylphenidat eingesetzt (Hazell & Stuart, 2003). So fanden Hazell et al. (1996) bei 19% der untersuchten Population eine solche Kombination, obwohl es gerade darunter zu Todesfällen kommen kann, wie Cantwell et al. (1997) und Popper (1995) beschrieben. Die empfohlene Dosierung liegt für Kinder bei 3–5  $\mu$ g/kg/Tag in zwei Einzeldosen und für Erwachsene bei 5–8  $\mu$ g/kg/Tag (0,05–0,3 mg/Tag), verteilt auf 4–6 Einzeldosen, was die Praktikabilität erheblich einschränkt.

In allen Studien stand Müdigkeit als Nebenwirkung an erster Stelle, gefolgt von Unruhe, Blutdruckabfall, Schlafstörungen (nächtliches Erwachen), Mundtrockenheit, Schwindel und depressiven Verstimmungen. Beim Einsatz des Transdermalpflasters klagten 50% aller Patienten über Hautreaktionen. Trotz bekannter EKG Veränderungen (Bradykardie, PR-Intervall-Verlängerung) wurden in nur drei Studien EKG Kontrollen durchgeführt.

*Guanfacin* ist ein präsynaptischer  $\alpha$ 2-adrenerger Agonist und minimiert Noradrenalin am  $\alpha$ 2A-Rezeptor. Ebenso wie *Clonidin* wirkt *Guanfacin* eher auf hyperaktiv-impulsives sowie aggressives Verhalten und weniger auf

Aufmerksamkeitsdefizite. In einer jüngst publizierten Studie fanden Biederman et al. (2008) mit der ADHD-RS-IV höhere Effektstärken der Therapie mit *Guanfacin extended release (ER)* als mit Atomoxetin. Je höher die Dosis, desto höher die Effektstärke, die 1,34 bei einer Dosis im Bereich von 0,13 bis 0,17 mg/kg/KG betrug.

Die empfohlene Dosierung für unretardiertes *Guanfacin* schwankt zwischen 0,5 bis 4,0 mg/Tag (Greydanus, 2005), verteilt auf 1–2 Einzeldosen (Popper, 2000).

Die zu erwartenden Nebenwirkungen sind ähnlich wie unter *Clonidin*, wobei *Guanfacin* weniger sedieren und weniger Kreislaufprobleme machen soll. Dafür kommt es häufiger zu Agitiertheit und Kopfschmerzen. Unter *Guanfacin ER* 3 mg/Tag traten aber entgegen diesen Annahmen 6 bis 10 mal häufiger als in der Placebo-Gruppe Erschöpftheit (21% vs. 3,5%) und Müdigkeit (34% vs. 3,5%) auf.

Bei Patienten, die auf  $\alpha$ -2 Agonisten eingestellt werden sollen, bedarf es einer sorgfältigen Familienanamnese hinsichtlich Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Kardiale Arrhythmie und Major Depression sind absolute Kontraindikationen. Renale Dysfunktionen stellen eine relative Kontraindikation dar. Um Rebound Phänomene zu vermeiden, dürfen weder *Clonidin* noch *Guanfacin* abrupt abgesetzt werden. Blutdruckkrisen können bis zu 2 Wochen nach dem Absetzen auftreten (Himpel et al., 2005). Weder unretardiertes noch retardiertes *Guanfacin ER* stehen in Deutschland zur Verfügung. *Clonidin* ist als Retardpräparat gelistet.

## **$\beta$ -Blocker (Pindolol, Propranolol)**

*Pindolol* ist ein lipophiler, nicht selektiver, zentral aktiver Betablocker. Es beeinflusst sowohl das adrenerge System als auch die Dopaminfreisetzung im limbischen System. Nicht nur in präklinischen Studien bei Ratten bewirkte *Pindolol* eine Abnahme der Hyperaktivität und des aggressiven Verhaltens bei gleichzeitig verstärkendem Effekt auf die Bereitschaft zur sozialen Interaktion sondern auch bei Menschen mit geistiger Behinderung, organischen Psychosyndromen und tiefgreifenden Entwicklungsstörungen (Connor, 1993). Trotz vergleichbarer Wirksamkeit von *Pindolol* (20 mg/Tag) und Methylphenidat (10 mg/Tag) auf die ADHS-Symptomatik bei 7 bis 13 Jahre alten Kindern musste die Behandlung mit *Pindolol* wegen des Auftretens gravierender Nebenwirkungen wie Parästhesien, Alpträumen und Halluzinationen bei 60% der behandelten Patienten abgebrochen werden (Buitelaar et al., 1996). Aufgrund dieser vorliegenden Erfahrungen ist von einem generellen Einsatz bei der Behandlung hyperkinetischer Störungen im Kindes- und Jugendalter abzuraten.

Bei Erwachsenen mit ADHS kam es unter einer relativ hohen Dosis von über 500 mg/Tag *Propranolol* zu einer Reduktion von Wutausbrüchen (Mattes, 1986). Über gravierende Nebenwirkungen liegen aus dieser Studie keine Berichte vor. Relative Kontraindikationen für den Einsatz von  $\beta$ -Blockern sind Depression, Asthma bronchiale, Diabetes mellitus und Herz-Kreislauf-Erkrankungen.



## Buspiron

*Buspiron*, ein Anxiolytikum aus der Reihe der Azaspirocandione, ist ein kompletter Agonist präsynaptischer 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren und ein partieller Agonist postsynaptischer 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren. Darüber hinaus blockiert *Buspiron* präsynaptische Dopamin-Rezeptoren und fungiert als partieller Agonist alpha-adrenerger Rezeptoren (Castillo et al., 1993). Neben dem Einsatz bei Angststörungen und oppositionell auffälligem Verhalten bei Kindern und Jugendlichen erwies sich *Buspiron* in einigen offenen Studien als sehr wirksam bei reiner ADHS, ADHS mit einer Störung des Sozialverhaltens und ADHS mit zusätzlicher emotionaler Störung. Bei Tagesdosen zwischen 15 und 60 mg lagen die Responderaten zwischen 70 und 90% (Gross, 1995; Malhotra & Santosh, 1998; Häblier et al., 2003). Wenn überhaupt, dann werden geringe Nebenwirkungen wie Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Gewichtszunahme beschrieben. *Buspiron* ist in der Anwendung unter 18 Jahren aufgrund mangelnder Erfahrungen eingeschränkt. Eine Zulassung für die Indikation ADHD liegt nicht vor.

## L-Dopa

Der hypodopaminergen Hypothese folgend, wäre ein therapeutischer Effekt beim Einsatz von L-Dopa oder Dopaminagonisten zu erwarten. Doch weder der Dopaminagonist *Amantadin* (Mattes & Gittelman, 1982), noch *Carbidopa/Levodopa* (Langer et al., 1982) bewirkten eine signifikante Verbesserung der Hypermotorik, des Aufmerksamkeitsverhaltens oder der Impulsivität. In einer neueren doppel-blinden randomisierten Studie konnten Overtoun et al. (2003) keinerlei Effekt von L-Dopa auf die Aufmerksamkeit, Inhibitionsverhalten bzw. die Prozesse der Informationsverarbeitung bei 16 Kindern mit ADHD nachweisen.

## Melatonin

In einer randomisierten, doppel-blinden, placebo-kontrollierten Studie (105 Kinder, die nie Medikamente erhalten hatten, im Alter von 6 bis 12 Jahren) konnten Heijden et al. (2007) zwar eine Verbesserung des Schlafrhythmus und der Einschlafstörungen unter 3 bzw. 6 mg *Melatonin* nachweisen, fanden aber keinen Effekt auf das Verhalten, die kognitive Leistungsfähigkeit und die Lebensqualität.

## Pycnogenol®

*Pycnogenol®* ist ein spezieller Standardextrakt (enthält Polyphenole) von der Rinde der französischen Meerespine (Pinus pinaster), hergestellt und vertrieben von der Firma Horphag Research Ltd., (UK), in Deutschland aber nicht erhältlich. In einer randomisierten, doppel-blinden, placebo-

kontrollierten Studie an 61 Kindern zwischen 6 und 14 Jahren konnten Trebaticka et al. (2006) zeigen, dass nach einem Monat Behandlung eine signifikante Symptomverbesserung bezüglich Hyperaktivität, Aufmerksamkeit und visuomotorischer Koordination bei den Jungen in der Verumgruppe eintrat, während in der Placebogruppe keinerlei positive Effekte nachgewiesen wurden. Einen Monat nach Absetzen des *Pycnogenols®* kam es zu einem Symptomrückfall. Nur bei 2 Patienten traten Nebenwirkungen auf, einmal eine Verlangsamung und einmal gastrische Beschwerden. Bei allen methodischen Einschränkungen wie zu kleine Stichprobe, zu wenig Mädchen (n = 6 in der Verumgruppe) und vor allem zu kurze Behandlungsdauer scheint *Pycnogenol®*, welches die endotheliale Salpeteroxid Synthese stimuliert, wert zu sein, in weiteren Studien untersucht zu werden.

## Magnesium

Sowohl in einer kontrollierten als auch in einer offenen Studie (n = 127, Alter 0–15 Jahre) konnte eine positive Wirkung von *Magnesium* alleine oder add on zu einer Standardtherapie auf das hyperkinetische Verhalten im Eltern- und Lehrerurteil (Responderate 30–100%) nachgewiesen werden (Starobrat-Hermelin & Kozielc, 1997; Mousin-Bosc et al., 2004). Vor Beginn der Augmentation hatten 58% der ADHS Kinder bei normalem Serumspiegel einen zu geringen Magnesiumspiegel in den Erythrozyten gehabt, der sich ebenfalls unter Magnesiumgabe (6 mg/kg/KG/Tag) normalisierte.

## Zink

Zink im Serum, in Erythrozyten, im Haar und Urin wurde wiederholt signifikant niedriger bei ADHD Kindern im Vergleich zu Kontrollen beschrieben (Bekaroglu et al., 1996; Ward, 1997). Arnold et al. (2005) fanden einen Zusammenhang zwischen niedrigem Zinkspiegel und Unaufmerksamkeit auf der von Eltern und Lehrern ausgefüllten Conners Rating Scale-Revised long form. Eine Korrelation von Zinkmangel zu hyperaktiv-impulsivem Verhalten konnten sie dagegen nicht nachweisen. Aus dieser Zinkmangelhypothese heraus resultieren Ansätze zur therapeutischen Zinksubstitution. Die Tabelle 1 gibt einen Überblick über zwei neuere Studien, in denen *Zink* alleine oder in Kombination mit Methylphenidat eingesetzt wurde. Als add-on scheint *Zink* die Effizienz von Methylphenidat zu verstärken, während es alleine einen nur geringen Effekt auf die ADHD-Symptomatik hat.

Als Hauptnebenwirkung wurde der metallische Geschmack von *Zink* angegeben (52,6%). Der genaue Wirkmechanismus von *Zink* ist nach wie vor nicht bekannt. Diskutiert werden eine serotonerge Verstärkerfunktion, eine Modulation von Melatonin, eine Regulation von Cyclooxygenase und damit ein Effekt auf die Prostaglandinsyn-

Tabelle 1

*Studien zur Wirksamkeit von Zink bei ADHS*

Autor	Studiendesign	Demographische Daten	Dauer der Therapie/Dosierung	Wirksamkeit
Bilici et al. 2004	doppel-blind, placebo-kontrolliert	n = 400, m = 328, w = 72, Ø Alter 9.61 +/- 1.7	12 Wochen, Zinksulfat 150 mg/d	Response (ADHDS, CTQ) V: 28,7% P: 20,0% p < / = 0.04
Akhondzadeh et al. 2004	doppel-blind	n = 44, m = 26, w = 18, Ø Alter 7.88 +/- 1.67	6 Wochen, 15 mg Zink + 1 mg/kg/KG MPH, Placebo + MPH	Response (ADHD PRS) MPH+P: 28,1% MPH+Z: 53,1% p < / = 0.001

ADHDS: Attention Deficit Hyperactivity Disorder Scale, CTQ: Conners Teacher, Questionnaire, ADHD PRS: Attention Deficit Hyperactivity Disorder Parent Rating Scale, MPH: Methylphenidat, MPH+P: + Placebo; MPH+Z: + Zink; KG: Körpergewicht

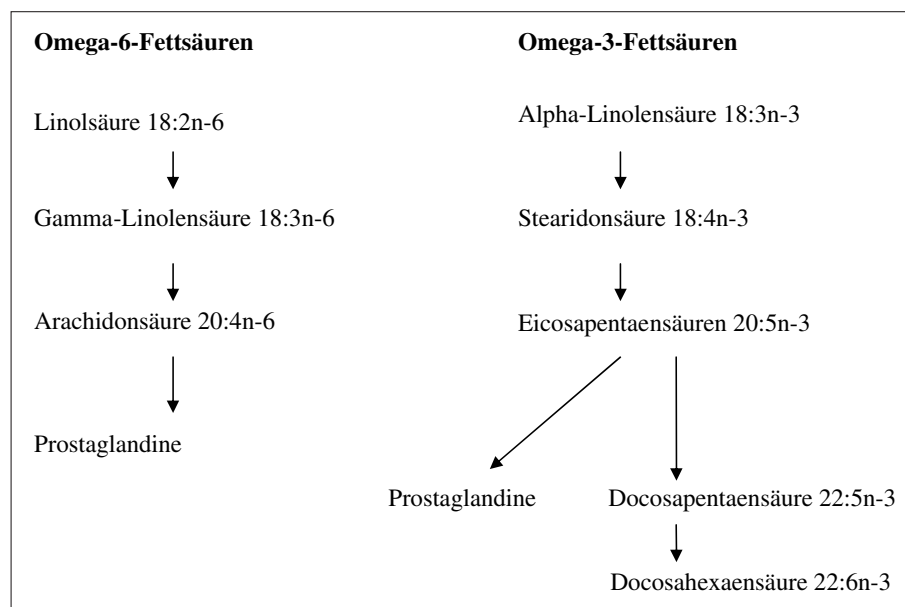


Abbildung 1: Synthese der mehrfach ungesättigten Fettsäuren.

these sowie ein Zusammenhang zu den mehrfach ungesättigten Fettsäuren bzw. einem antioxidativem Effekt bei einer zu hohen Nahrungszufuhr von n-3-Fettsäuren (Bilici et al., 2004).

## Fettsäuren

Essentielle Fettsäuren wie Linolsäure und Alpha-Linolensäure können nicht selbst synthetisiert werden, sondern müssen über die Nahrung aufgenommen werden. Abbildung 1 zeigt den Stoffwechselweg bis hin zu den mehrfach ungesättigten Fettsäuren. Engelberg (1992) sah einen Zusammenhang zwischen einem niedrigen Plasmacholesterolspiegel und einer reduzierten 5-HIAA-Konzentration im Liquor, wobei letzterer Befund mit einer Impulskontrollstörung korreliert (Mann, 1995). Ergebnisse von Fettsäure-

zusammensetzungen einiger Lipide sind vielversprechender als die Analyse der Lipide selbst (Irmisch et al., 1992). Eigene Ergebnisse, die mit denen aus der Literatur korrespondieren (siehe Tab. 2), sprechen insgesamt für eine Erhöhung gesättigter und eine gleichzeitige Reduktion vielfach ungesättigter Fettsäuren bei hyperkinetischen Kindern. Hibbeln et al. (1998) postulieren eine Abhängigkeit zwischen der Konzentration mehrfach ungesättigter Fettsäuren im Plasma und dem 5-HIAA-Spiegel im Liquor. Ein Mangel an Omega-3-Fettsäuren führe zu einem Anstieg der Serotonin-2A-Rezeptor-Dichte im frontalen Kortex. Darüber hinaus bedinge ein Defizit an mehrfach ungesättigten n-3-Fettsäuren impulsives Verhalten, wie es hyperkinetische Kinder aufweisen (Stevens et al., 1995). Neben dem hohen Anteil von mehrfach ungesättigten Fettsäuren im Gehirn (20% des Trockengewichtes), entscheidet das Verhältnis von gesättigten zu mehrfach ungesättigten Fettsäuren in der

Tabelle 2

*Fettsäurebefunde bei ADHS im Vergleich zu Kontrollen (signifikante Befunde)*

Autoren	Ergebnisse der Fettsäureanalyse
Mitchell et al. 1987	ADHS (n = 48) Ø Alter 9,1 Jahre / Kontrolle (n = 49) Ø Alter 8,7 Jahre erniedrigt: 22:6n-3 p < 0.045, 20:4n-6 p < 0.027
Irmsch et al. 1992	ADHS (n = 30) / Kontrolle (n = 30) Alter in beiden Gruppen 9–12 Jahre erniedrigt: 20:4n-6; p < 0.05 erhöht: 16:0; p < 0.05
Burgess et al. 2000	ADHS (n = 53) / Kontrolle (n = 43) Alter in beiden Gruppen 6–12 Jahre erniedrigt: 20:4n-6; 20:5n-3; 22:6n-3; p < 0.01
Chen et al. 2004	ADHS (n = 58) ø Alter 8,5 J. / Kontrolle (n = 52) ø Alter 7,9 J. erniedrigt: 18:2n-6; 20:4n-6; 22:6n-3; p < 0.05 erhöht: 18:3n-6; p < 0.05
Young et al. 2004 (Erw.)	ADHS (n = 37) / Kontrolle (n = 35) Alter in beiden Gruppen 18–65 Jahre im Serum-Phospholipid: erniedrigt: 22:6n-3; p < 0.009 erhöht: 22:5n-3; p < 0.002

Zellmembran über deren Fluidität und damit letztendlich über die Signaltransmission. Andererseits besitzt speziell die Homo- $\gamma$ -Linolensäure eine Funktion bei der Synthese des Prostaglandins PGE 1, welches wiederum indirekt über die T-Lymphozyten auf das Immunsystem wirkt. Als Ausgangspunkt für die Mittlersubstanzen Leukotriene und Prostaglandine fungiert die mehrfach ungesättigte Fettsäure Arachidonsäure, die eine Komponente der Zellmembranlipide darstellt und durch Phospholipasen freigesetzt wird.

## Fettsäuren als primäre Therapie

Zwei Studien, in denen einerseits *Efamol*, ein Fertigpräparat mit einem hohen Anteil mehrfach ungesättigter Fettsäuren sowie Linol- und Gamma-Linolensäure (eine Quelle für Omega-6-Fettsäuren) und andererseits eine Kombination aus verschiedenen Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren mit Vitamin C eingesetzt wurde, stehen exemplarisch für die uneinheitlichen Resultate und damit die schwankende Effizienz, die eher als minimal einzustufen ist (Aman et al., 1987; Richardson & Puri, 2002). Die Studie von Richardson und Puri (2002) beendeten von insgesamt 41 eingeschlossenen Patienten 15 in der Interventionsgruppe und 14 in der Placebogruppe. Nach 12 Wochen zeigten sich in 7 von 14 Erfolgskriterien (darunter waren die von den Eltern beurteilte Unaufmerksamkeit, der globale ADHS-Index nach Connors und psychosomatische Symptome signifikant) Therapieeffekte. Die Effektstärke lag bei etwa 50% von MPH. In einer jüngst publizierten Studie zeigten Joshi et al. (2006) nach einer 3-monatigen Supplementierung mit tgl. 400 mg Alpha-Linolensäure und 50 mg Vit.C signifikante Verbesserungen im Elternurteil hinsichtlich Hyperaktivität, Impulsivität und Unaufmerksamkeit in der Verumgruppe (n = 30) gegenüber der Kontrollgruppe (n = 30).

## Fettsäuren als ergänzende Therapie

Während in einer älteren Studie von Voigt et al. (2001), die die Effekte der Supplementierung mit Docosahexaensäure über 4 Monate untersuchten, keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden wurden, konnten Stevens et al. (2003) in der Verumgruppe unter *Efamol* im Vergleich zur Placebogruppe, die Olivenöl erhielt, signifikante Effekte im Lehrerurteil bezüglich aggressivem Verhalten und Unaufmerksamkeit nachweisen. In der Oxford-Durham Studie von Richardson und Montgomery (2005) wurden über 3 Monate in der Verumgruppe 60 Kinder mit Koordinationsstörungen aus Schulen, darunter 55 mit LRS und 50 mit ADHD und in der Kontrollgruppe 57 Kinder mit LRS, darunter 52 mit ADHD untersucht. Die Behandlung bestand aus täglich 6 Kapseln, die jeweils 558 mg Eicosapentaensäure, 174 mg Docosapentaensäure, 60 mg Gamma-Linolensäure und 9,6 mg Vit. E enthielten. Nach 3 Monaten erfolgte ein einfaches Crossover. Die Crossover-Gruppe verbesserte sich hinsichtlich LRS und Verhaltensauffälligkeiten ebenfalls in den nachfolgenden 3 bis 6 Monaten. Die erreichten Effektstärken lagen bei rund 50% der von MPH. Im Lehrerurteil, ein Elternurteil floss in die Beurteilung nicht ein, wurden sowohl bei der LRS- als auch der ADHS-Symptomatik Effekte nachgewiesen. Zum Behandlungsende nach drei Monaten waren nur noch 23% der ADHD Kinder klinisch auffällig.

Fröhlich und Döpfner (2008) schlussfolgern aus den vorliegenden Studien, dass eine Nahrungsergänzung mit essentiellen Fettsäuren bei subklinischer oder moderater Symptomausprägung der ADHS einen signifikanten therapeutischen Nutzen erbringen kann.

Tabelle 3

*Alternativen in der Behandlung von ADHS bei Kindern und Jugendlichen (modifiziert nach Häbeler et al., 2007)*

Substanz	Kinder/Jugendliche Dosierung	Kommentar/Empfehlung
Imipramin	zugelassen für Kinder ab 6 Jahre, aber nicht für die Indikation ADHS 10–20 mg/Tag Kinder bis 8 J. bis 50 mg/Tag ältere Kinder u. Jugendliche	wirksam beim impulsiv-hyperaktiven Typ, keine Erfahrungen im Erwachsenenbereich, Kontrolle von EKG, RR, Puls, viele NW gilt für alle TCA's ADHD (+), bei komorbider Enuresis +
Amitriptylin	strenge Indikation unter 18 Jahren, keine Zulassung für ADHS, max. 1,5 mg/kg/Tag	ADHD (–)
Nortriptylin	keine Zulassung für ADHS, max. 2 mg/kg/Tag	Suizidalität! ADHD (–)
Desipramin	keine Zulassung für ADHS, max. 5 mg/kg/Tag	plötzlicher Herztod! ADHD (–) bei komorbiden Tics (+)
MAO-Hemmer Moclobemid	keine Zulassung für ADHS 75–450 mg/Tag	Gefahr der Überdosis, Arzneimittelwechselwirkungen! ADHD (+)
Fluoxetin	Zulassung ab 8 Jahre für Depression, nicht für ADHS, 5–60 mg/Tag	ADHD (–) bei komorbider Depression (+)
Venlafaxin	keine Zulassung für ADHS, Behandlung wird nicht empfohlen	ADHD –
Bupropion	keine Zulassung für ADHS max. 150 mg/Tag	Epilepsie und Tics! ADHD (+), bei komorbider bipolarer Störung und Substanzmissbrauch +
Carbamazepin	Zulassung ab 6 Jahre (Retardform) für Epilepsie, nicht für ADHS 100–600 mg/Tag	ADHD (+), viele NW und Arzneiwechselwirkungen!
Buspiron	keine Zulassung für ADHS, 15–30 mg/Tag	ADHD (+), bei komorbider Angststörung +
Clonidin	keine Zulassung für ADHS 3–5 µg/kg/Tag	ähnliche Effektstärken wie MPH bei hyperaktiv-impulsivem Verhalten, viele NW ADHD (+), bei komorbider Ticstörung +
Guanfacin	in Deutschland nicht verfügbar, 0,5–4 mg/Tag	ADHD +, NW: Müdigkeit
L-Dopa Levodopa	keine Zulassung für ADHS, max. 3 g/Tag	ADHD –
β-Blocker Pindolol Propranolol	keine Zulassung für ADHS keine Zulassung < 14 Jahren, bis 15 mg/Tag 20 mg/Tag	ADHS –, Impulskontrollstörung bei komorbider Intelligenzminderung (+)
Melatonin	keine Zulassung für ADHS, 3–12 mg/Tag	ADHD –
Pycnogenol®	In Deutschland nicht erhältlich, 1 mg/kg/KG/Tag	ADHD +
klassische Neuroleptika Dipiperon Haloperidol	keine Zulassung für ADHS  1–6 mg/Tag nicht < 3 Jahren, Kinder bis 5 mg/Tag Jugendliche bis max. 10 mg	EPMS! ADHS (–) ADHS –
atypische Neuroleptika Risperidon	keine Zulassung für ADHS nicht < 5 Jahren, 0,25–2 mg/Tag	Gewichtszunahme, Prolaktinanstieg! ADHS (+), bei komorbider Intelligenzminderung +
Zink	< 6 Jahren bis 50 mg/Tag, bis 16 Jahre bis 75 mg/Tag	ADHS (–)
Magnesium	6 mg/kg/KG/Tag	ADHS (+)
mehrfach ungesättigte Fettsäuren (Mix aus Omega-3- und 6-Fettsäuren)		ADHS (+)
Homöopathie Zappelin	< 12 Jahre bis zu alle 2 Std. 10 Streukügelchen	ADHS (–)
individuelle Medikation		ADHD (–)

+ empfehlenswert, (+) eingeschränkt empfehlenswert, (–) weniger empfehlenswert, – nicht empfehlenswert



## Homöopathie

In einer nicht verblindeten prospektiven zweiarmigen Kohortenstudie wurden über 3 Monate 206 Kinder mit dem Komplex-Hömoopathikum *Zappelin* und 149 mit *Ritalin* behandelt. 47,1% der mit *Zappelin* und 77,9% der mit *Ritalin* Behandelten wurden nach ärztlicher Beurteilung des klinischen Gesamteindrucks als verbessert eingeschätzt. Neben der eingeschränkten Aussagekraft aufgrund des offenen Designs mangelt es der Studie am Lehrer-/Elternurteil (Döpfner, 2006). In zwei doppel-blinden, plazebo-kontrollierten, randomisierten Studien wurden nur sehr schwache Effekte der eingesetzten Präparate nachgewiesen. Die besten Effekte traten in der von Frei et al. (2005) durchgeführten Studie (n = 83) in den offenen Phasen (58%) auf, während in der plazebo-kontrollierten Phase nur eine Verbesserung des Ausgangswertes um 9% erreicht werden konnte. Am Ende der Crossover-Untersuchung berichteten sowohl die Eltern als auch die Lehrer über Verbesserungen der ADHS-Symptomatik sowie komorbider Probleme. Die Autoren plädieren aufgrund einer durchgeführten Reanalyse für eine mindestens 12-monatige Untersuchungsdauer, um die Effizienz individueller homöopathischer Medikation mit höherer Signifikanz untermauern zu können (Frei et al., 2007). Jacobs et al. (2005) fanden in einer ebenfalls randomisierten kontrollierten Studie dagegen bei 43 Kindern keine deutlichen Verbesserungen unter Homöopathie. Eine ausführliche Analyse der Studien von Frei et al. (2005) und Jacobs et al. (2005) nahm Döpfner (2006) vor. Er schlussfolgerte, «Zwei plazebokontrollierte Studien zur Wirksamkeit homöopathischer Arzneimittel bei Kindern mit ADS haben keine oder allenfalls sehr geringe Effekte der Präparate nachgewiesen». Eine Cochrane Metanalyse kommt zu der Schlussfolgerung, dass Homöopathie zurzeit einen signifikanten Behandlungseffekt auf die ADHD Symptomatik bzw. die komorbide Angststörung schuldig bleibt (Coulter & Dean, 2007).

## Fazit

Da es auf die etablierten Psychopharmaka bei ADHS wie Stimulanzien und Atomoxetin bis zu 30% Nonresponder gibt, diese in Einzelfällen limitierende Nebenwirkungen aufweisen und unter vielen Ärzten nicht nur Skepsis gegenüber Leitlinien orientierten, Evidenz basierten Psychopharmakotherapien herrscht, sondern auch eine gewisse Experimentierfreudigkeit besteht, bedarf es im Interesse einer Patienten zentrierten störungsspezifischen Therapie sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägungen hinsichtlich alternativer Substanzen. Die Tabelle 3 gibt einen umfassenden Überblick zu alternativen Substanzen, deren Status als off- vs. on label Medikation, Dosierungen im Kindes- und Jugendalter, Risiken sowie dem Evidenz basierten Empfehlungsgrad. Keine der aufgeführten Substanzen ist hinsichtlich Effektstärke und Nebenwirkungsspektrum den über 50 Jahre etablierten Stimulanzien in der Therapie des ADHS eben-

bürtig. Mittel der ersten Wahl in der medikamentösen Behandlung von ADHS sind Stimulanzien und Atomoxetin. Dennoch können einige der aufgeführten Substanzen als Alternativen im Einzelfall empfohlen werden.

## Literatur

- Abikoff, H., McGough, J., Vitiello, B., McCracken, J., Davis, M. & Walkup, J. (2005). Sequential pharmacotherapy for children with comorbid attention-deficit/hyperactivity and anxiety disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 44, 418–427.
- Adler, L. A., Resnick, S., Kunz, M. & Devinsky, O. (1995). Open-label trial of venlafaxine in adults with attention deficit disorder. *Psychopharmacological Bulletin*, 31, 785–788.
- Akhondzadeh, S., Mohammadi, M. R. & Khademi, M. (2004). Zinc sulfate as adjunct to methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children: A double-blind and randomized trial. *BMC Psychiatry*, 4, 9–14.
- Aman, M. G., Mitchell, E. A. & Turbott, S. H. (1987). The effects of essential fatty acid supplementation by Efamol in hyperactive children. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 15, 75–90.
- Aman, M. G., De Smedt, G., Derivan, A. & Lyons, B., Risperidone disruptive behavior study group (2002). Double-blind, placebo-controlled study of risperidone for the treatment of disruptive behaviours in children with subaverage intelligence. *American Journal of Psychiatry*, 159, 1337–1346.
- Antkowiak, R. & Rajewski, A. (1998). Administration of moclobemide ++ in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatria Polska*, 32, 751–757.
- Arnold, L. E., Bozzolo, H., Hollway, J., Cook, A., DiSilvestro, R. A., Bozzolo, D. R., Crowl, L., Ramadan, Y. & Williams, C. (2005). Serum zinc correlates with parent- and teacher – rated inattention in children with attention – deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 15, 628–636.
- Barrickman, L., Perry, P., Allen, A., Kuperman, S., Arndt, S. V. & Hermann, K. J. (1995). Bupropion versus methylphenidate in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 34, 649–657.
- Bekaroglu, M., Yakup, A., Yusof, G., Orhan, D., Hilal, M., Erol, E. & Caner, K. (1996). Relationships between serum-free fatty acids and zinc and ADHD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 37, 225–227.
- Biederman, J., Melmed, R. D., McBurnett, K., Konow, J., Lyne, A., Scherer, N. & for the SPD503 Study Group (2008). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 121, 73e–e84.
- Bilici, M., Yildirim, F., Kandil, S., Bekaroglu, M., Yildirmis, S., Deger, O., Ülgen, M., Yildiran, A. & Aksu, H. (2004). Double-blind, placebo-controlled study of zinc sulfate in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 28, 181–190.
- Buitelaar, J. K., Van der Gaag, R. J., Swaab-Barneveld, H. & Kuiper, M. (1996). Pindolol and methylphenidate in children with attention-deficit hyperactivity disorder. Clinical efficacy and side-effects. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 37, 587–595.
- Burgess, J. R., Stevens, L. J., Zhang, W. & Peck, L. (2000). Long-chain polyunsaturated fatty acids in children with attention-

- deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Clinical Nutrition*, 71, 327–330.
- Cantwell, D. P., Swanson, J. & Connor, D. F. (1997). Case study: adverse response to clonidine. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 36, 539–544.
- Casat, C. D., Pleasants, D. Z. & Fleet, J. V. W. (1987). A double blind trial of bupropion in children with attention deficit disorder. *Psychopharmacological Bulletin*, 23, 120–122.
- Castillo, C., Ibarra, M. & Marquez, J. A. (1993). Pharmacological evidence for interaction between 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonists and subtypes of alpha-1-adrenoreceptors on rabbit aorta. *European Journal of Pharmacology*, 24, 141–148.
- Chen, J. R., Hsu, S. F., Hsu, C. D., Hwang, L. H. & Yang, S. C. (2004). Dietary patterns and blood fatty acid composition in children with attention-deficit hyperactivity disorder in Taiwan. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 15, 467–472.
- Conners, C. K., Casat, C. D., Gualtieri, C. T., Weller, E., Reader, M. & Reiss, A. (1996). Bupropion hydrochloride in attention deficit disorder with hyperactivity. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 35, 1314–1321.
- Connor, D. F. (1993). Beta blockers for aggression: A review of the pediatric experience. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2, 99–114.
- Connor, D. F., Fletcher, K. E. & Swanson, J. M. (1999). A meta-analysis of clonidine for symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 38, 1551–1559.
- Cosgrove, P. V. F. (1996). Risperidone added to methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 6 (suppl. 3), 11–12.
- Coulter, M. K. & Dean, M. E. (2007). *Homeopathy for attention deficit/hyperactivity disorder or hyperkinetic disorder*. Cochrane database of systematic reviews 2007; 4: Art. No.: CD005648.DOI:10.1002/1451858.CD005648.pub2.
- Croonenberghs, J., Fegert, J. M., Findling, R. L., De Smedt, G., Van Dongen, S. & the Risperidone Disruptive Behavior Study Group (2005). Risperidone in children with behavior disorders and subaverage intelligence: A 1-Year, open-label study of 504 patients. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 1, 64–72.
- Döpfner, M. (2006). Alternative Therapien. *ADHS-Report*, 23, 1–4.
- Döpfner, M., Lehmkuhl, G., Schepker, R. & Fröhlich, J. (2007). Hyperkinetische Störungen (F 90). In: Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Bundesarbeitsgemeinschaft Leitender Klinikärzte für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Berufsverband der Ärzte für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (Hrsg.) Köln, Deutscher Ärzteverlag, 239–254.
- Elia, J., Ambrosini, P. J. & Rapoport, J. L. (1999). Treatment of attention-deficit-hyperactivity disorder. *New England Journal of Medicine*, 340, 780–788.
- Engelberg, H. (1992). Low serum cholesterol and suicide. *Lancet*, 339, 727–729.
- Findling, R. L., Schwartz, M. A., Flannery, D. J. & Manos, M. J. (1996). Venlafaxine in adults with attention deficit/hyperactivity disorder: an open clinical trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 57, 184–189.
- Frei, H., Everts, R., von Ammon, K., Kaufmann, F., Walther, D., Hsu-Schmitz, S., Collenberg, M., Fuhrer, K., Hassink, R., Steinlein, M. & Thurneysen, A. (2005). Homeopathic treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder: a randomised double blind, placebo controlled crossover trial. *European Journal of Pediatrics*, 164, 758–767.
- Frei, H., Everts, R., von Ammon, K., Kaufmann, F., Walther, D., Schmitz, S. F., Collenberg, M., Steinlein, M., Lim, C. & Thurneysen, A. (2007). Randomised controlled trials of homeopathy in hyperactive children: treatment procedure leads to an unconventional study design. Experience with open-label homeopathic treatment preceding the Swiss ADHD placebo controlled, randomised, double-blind, cross-over trial. *Homeopathy*, 96, 35–41.
- Gittelman-Klein, R., Klein, D. F. & Katz, S. (1976). Comparative effects of methylphenidate and thioridazine in hyperactive children: I. Clinical results. *Archives of General Psychiatry*, 33, 1217–1231.
- Gross, M. D. (1995). Buspirone in ADHD with ODD (Letter). *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 34, 1260.
- Greenberg, L. M., Deem, M. A. & McMahon, S. (1972). Effects of dextroamphetamine, chlorpromazine, and hydroxyzine on behavior and performance in hyperactive children. *American Journal of Psychiatry*, 129, 532–539.
- Greydanus, D. (2005). Pharmacological treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *Indian Journal of Psychiatry*, 72, 953–960.
- Häbeler, F., Göhre, C. & Irmisch, G. (2003). Buspiron – eine Alternative zu Stimulanzien in der Therapie hyperkinetischer Störungen. In: Lehmkuhl, U. (Hrsg.): *Psychotherapie und Psychopharmakotherapie im Kindes- und Jugendalter*. Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht, 100–107.
- Häbeler, F., Buchmann, J. & Reis, O. (2005). Psychopharmaka und Polypharmazie. *Nervenheilkunde*, 24, 811–818.
- Häbeler, F., Dück, A., Reis, O. & Buchmann, J. (2007). «Alternative» pharmakologische Therapien bei ADHS. *Psychopharmakotherapie*, 14, 229–236.
- Hazell, P. L., McDowell, M. & Walton, J. (1996). Management of children prescribed psychostimulant medication for attention deficit hyperactivity disorder in the Hunter region of New South Wales. *Medical Journal of Australia*, 165, 477–480.
- Hazell, P. L. & Stuart, J. E. (2003). A randomized controlled trial of clonidine added to psychostimulant medication for hyperactive and aggressive children. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 42, 886–894.
- Hedges, D., Reimherr, F. W., Rogers, A. & Strong, R. et al. (1995). An open trial of venlafaxin in adult patients with attention hyperactivity disorder. *Psychopharmacological Bulletin*, 31, 779–783.
- Heijden van, K. B., Smits, M. G., Someren van, E. J. W., Ridderinkhof, K. R. & Gunning, W. B. (2007). Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 46, 233–241.
- Hibbeln, J. R., Linnoila, M., Umhau, J. C., Rawlings, R., George, D. T. & Salem, N. (1998). Essential Fatty Acids Predict Metabolites of Serotonin and Dopamine in Cerebrospinal Fluid among Healthy Control Subjects, and Early- and Late-Onset Alcoholics. *Biological Psychiatry*, 44, 235–242.
- Himpel, S., Banaschewski, T., Heise, C.A. & Rothenberger, A. (2005). The safety of non-stimulant agents for the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *Expert Opinion on Drug Safety*, 4, 311–321.
- Holtmann, M., Bölte, S., Wöckel, L. & Poustka, F. (2005). Antidepressive Therapie bei Kindern und Jugendlichen: Anwendung und Stellenwert der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. *Deutsches Ärzteblatt*, 226.
- Irmisch, G., Wiechert, P., Häbeler, F. & Langemann, I. (1992). Fatty acid patterns of serum lipids and the hypermotoric syndrome. *Neurosciences*, 18, 77–80.
- Jacobs, J., Williams, A. L., Girard, C., Njike, V. Y. & Katz, D. (2005). Homeopathy for attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot randomized controlled trial. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 11, 799–806.
- Johnston, J. A., Ye, W., Van Brunt, D. L., Pohl, G. & Sumner, C. R. (2006). Decreased use of clonidine following treatment with atomoxetine in children with ADHD. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 26, 389–395.

- Joshi, K., Lad, S., Kale, M., Patwardhan, B., Mahadik, S. P., Patni, B., Chaudhary, A., Bhawe, S. & Pandit, A. (2006). Supplementation with flax oil and vitamin C improves the outcome of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 74, 17–21.
- Langer, D. H., Rapoport, J. L., Brown, G. L., Ebert, M. H. & Bunney, W. E. (1982). Behavioral aspects of carbidopa/levodopa in hyperactive boys. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 21, 10–18.
- Malhotra, S. & Santosh, P. J. (1998). An open clinical trial of buspirone in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 37, 364–371.
- Mann, J. J. (1995). Violence and aggression. In: Bloom, F.E., Kupfer, D.J. (eds) *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Raven, New York, 1919–1928.
- Mattes, J. A. & Gittelman, R. (1979). A pilot trial of amantadine in hyperactive children. Paper presented at the NCDEU meeting. KEY Biscayne, Florida.
- Mattes, J. A. (1986). Propranolol for adults with temper outbursts and residual attention deficit disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 6, 299–302.
- Mitchell, E. A., Aman, M. G., Turbott, S. H. & Manku, M. (1987). Clinical characteristics and serum essential fatty acids levels in hyperactive children. *Clinical Pediatrics*, 26, 406–411.
- Mousin-Bosc, M., Roche, M., Rapin, J. & Bali, J. P. (2004). Magnesium VitB6 intake reduces central nervous system hyperexcitability in children. *Journal of the American College of Nutrition*, 23, 545–548.
- Overtoon, C. C., Verbaten, M. N., Kemner, C., Kenemans, J. L., van Engeland, H., Buitelaar, J. K., van der Molen, M. W., van der Gugten, J., Westenberg, H., Maes, R. A. & Koelega, H. S. (2003). Effects of methylphenidate, desipramine, and L-dopa on attention and inhibition in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Behavioral Brain Research*, 145, 7–15.
- Palumbo, D. R., Sallee, F. R., Pelham, W. E., Bukstein, O. G., Daviss, W. B., McDermott, M. P. & the CAT study team. (2008). Clonidine for attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Efficacy and tolerability outcomes. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 47, 180–188.
- Pliszka, S. & AACAP Work Group on Quality Issues. (2007). Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 46, 894–921.
- Popper, C. W. (1995). Combining methylphenidate and clonidine: pharmacological questions and news reports about sudden death. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 5, 157–166.
- Popper, C. W. (2000). Pharmacologic alternatives to psychostimulants for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 9, 605–646.
- Prince, J. B., Wilens, T. E., Biederman, J., Spencer, T. J., Millstein, R., Polsner, D. A. (2000). A controlled study of nortriptyline in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 10, 193–204.
- Richardson, A. J. & Puri, B. K. (2002). A randomized double-blind, placebo-controlled study of the effects of supplementation with highly unsaturated fatty acids on ADHD-related symptoms in children with specific learning difficulties. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 26, 233–239.
- Richardson, A. J. & Montgomery, P. (2005). The Oxford-Durham study: a randomized, controlled trial of dietary supplementation with fatty acids in children with developmental coordination disorder. *Pediatrics*, 115, 1360–1366.
- Schlack, R., Hölling, H., Kurth, B. M. & Huss, M. (2007). Die Prävalenz der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. *BGB*, 50, 827–835.
- Sobanski, E. & Alm, B. (2004). Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter. *Nervenarzt*, 75, 697–716.
- Solikhah, R., Wilens, T. E., Daly, J., Prince, J. B., Van Patten, S. L. & Biederman, J. (2005). Bupropion SR For the treatment of substance-abusing outpatient adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and mood disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 15, 777–786.
- Spencer, T. & Biederman, J. (2002). Non-stimulant treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Attention Disorders*, 6, 109–119.
- Starobrat-Hermelin, B. & Kozielc, T. (1997). The effects of magnesium physiological supplementation on hyperactivity in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Positive response to magnesium oral loading test. *Magnesium Research*, 10, 149–156.
- Stevens, L. J., Zentall, S. S., Deck, J. L., Abate, M. L., Watkins, B. A., Lipp, S. R. & Burgess, J. R. (1995). Essential fatty acid metabolism in boys with attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Clinical Nutrition*, 62, 761–768.
- Stevens, L., Zhang, W., Peck, L., Kuczek, T., Grevsted, N., Mahon, A., Zentall, S. S., Arnold, E. & Burgess, J. R. (2003). EFA supplementation in children with attention, hyperactivity, and other disruptive behaviours. *Lipids*, 38, 1007–1021.
- Trebaticka, J., Kopasova, S., Hradečna, Z., Cinovsky, K., Skodacek, I., Suba, J., Muchova, J., Zitnanova, I., Waczulikova, I., Rohdewald, P. & Durackova, Z. (2006). Treatment of ADHD with french maritime pine bark extract, Pycnogenol®. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 15, 329–335.
- Trott, G. E., Menzel, M., Friese, H. J. & Nissen, G. (1991). Wirksamkeit und Verträglichkeit des selektiven MAO-A-Inhibitors Moclobemid bei Kindern mit hyperkinetischem Syndrom. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 19, 248–253.
- Voigt, R. G., Llorente, A. M., Jensen, C. L., Fraley, J. K., Berretta, M. C. & Heird, W. C. (2001). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Pediatrics*, 139, 189–196.
- Vorstand der Bundesärztekammer. (2005). Stellungnahme zur «Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)». *Deutsches Ärzteblatt*, 102, 2562–2568.
- Ward, N. I. (1997). Assessment of chemical factors in relation to child hyperactivity. *Journal of Nutritional and Environmental Medicine (Abington)*, 7, 333–342.
- Werry, J., Aman, M. & Lampen, E. (1976). Haloperidol and methylphenidate in hyperactive children. *Acta Paediatrica*, 42, 6–40.
- Wilens, T. E., Spencer, T. J., Biederman, J., Girard, K., Doyle, R. & Prince, J. (2001). A controlled clinical trial of bupropion for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *American Journal of Psychiatry*, 158, 282–288.
- Wilens, T. E., Prince, J. B., Spencer, T., Van Patten, S. L., Doyle, R., Girard, K., Hammerness, P., Goldman, S., Brown, S. & Biederman, J. (2003). An open trial of bupropion for the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 54, 9–16.
- Wilens, T. (2006). Mechanism of action of agents used in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67 (suppl. 8), 32–37.
- Wood, J. G., Crager, J. L., Delap, C. M. & Heiskell, K. D. (2007). Beyond Methylphenidate. Nonstimulant medications for youth with ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 11, 341–350.



- Young, G. S., Maharaj, N. J. & Conquer, J. A. (2004). Blood phospholipids fatty acid analysis of adults with and without attention deficit/hyperactivity disorder. *Lipids*, 39, 117–123.
- Young, G. & Conquer, J. (2005). Omega-3-fatty acids and neuropsychiatric disorders. *Reproduction Nutrition Development*, 45, 1–28.

Prof. Dr. med. habil. Frank Häßler

Klinik für Psychiatrie, Neurologie, Psychosomatik und Psychotherapie im Kindes- und Jugendalter der Universität Rostock  
Gehlsheimer Straße 20  
DE-18147 Rostock  
haessler@med.uni-rostock.de

## Anhang



Multiple-Choice-Fragen zum Erwerb von CME-Punkten zum Artikel Häßler et al.: «Substanzgebundene Alternativen in der Therapie von ADHS» (nur eine Antwort pro Frage ist richtig):

1. Welche Aussage für die Behandlung des ADHS mit konventionellen Neuroleptika trifft nicht zu?

Konventionelle Neuroleptika

- a) haben einen antiaggressiven Effekt
- b) haben einen antriebsdämpfenden Effekt
- c) führen häufig zu einer Verbesserung der kognitiven Funktionen
- d) haben einen affektiv ausgleichenden Effekt
- e) haben im Vergleich zu den Stimulanzien in der Behandlung des ADHS eine untergeordnete Rolle

2. Welche Aussage trifft für die Behandlung des ADHS für Risperidon zu?

- a) die Wirkung ist vor allem durch den selektiven D<sub>2</sub>-Antagonismus zu erklären
- b) ist als einziges atypisches Neuroleptikum für die Behandlung von Verhaltensstörungen insbesondere Impulskontrollstörungen mit fremd- und/oder selbstverletzendem Verhalten bei Kindern mit Intelligenzminderung oder Intelligenz im unteren Normbereich ab 5 Jahren zugelassen
- c) die Kombination mit Methylphenidat ist aufgrund der Nebenwirkungen besonders kritisch
- d) hat einen günstigen Effekt insbesondere auf die Aufmerksamkeitsproblematik
- e) die empfohlene Dosierung liegt bei  $\geq 3$  mg/Tag

3. Welche Aussage trifft nicht zu?

Venlafaxin

- a) stellt eine gute Alternative zu den Stimulanzien in der Behandlung des ADHS dar
- b) ist ein Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer

- c) zeigt in offenen Studien bei Erwachsenen mit ADHS eine signifikante Symptomreduktion
- d) hat keine Zulassung in der Behandlung des ADHS für Kinder und Jugendliche
- e) hat bei Kindern und Jugendlichen ein signifikant erhöhtes Risiko für Suizidgedanken und suizidale Handlungen

4. Welche Aussage trifft zu?

- a) Der  $\beta$ -Blocker Pindolol bewirkt eine Abnahme von Hyperaktivität und aggressiven Verhaltens
- b) Pindolol wirkt vor allem über die Freisetzung von Serotonin
- c) Pindolol ist aufgrund seines guten Nebenwirkungsprofils eine gute Alternative zum Einsatz von Stimulanzien
- d) Bei Erwachsenen mit ADHS konnte eine Wirkung von Pindolol bisher nicht nachgewiesen werden
- e) Eine zusätzliche komorbide depressive Störung zum ADHS stellt eine Indikation zum Einsatz von  $\beta$ -Blockern dar

5. Eine der folgenden Aussagen zur Behandlung des ADHS ist falsch:

- a) MAO-Hemmer zeigen gute Effekte auf die Hyperaktivität
- b) Fluoxetin kann als add-on-Medikation bei komorbiden Angststörungen oder depressiven Störungen in Betracht gezogen werden
- c) Carbamazepin hat eine vergleichsweise gute Effektstärke
- d) Aufgrund des Nebenwirkungsprofils ist Carbamazepin nur beschränkt anwendbar in der Behandlung des ADHS
- e) Die Dopaminagonisten Amantadin und Levodopa bewirken eine signifikante Verbesserung der Hypermotorik, des Aufmerksamkeitsverhalten und der Impulsivität



Um Ihr CME-Zertifikat zu erhalten (mind. 3 richtige Antworten), schicken Sie bitte den ausgefüllten Fragebogen **mit einem frankierten Rückumschlag** bis zum 27. 2. 2009 an die nebenstehende Adresse. Später eintreffende Antworten können nicht berücksichtigt werden.

Herr Professor Dr. Gerd Lehmkuhl  
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
des Kindes- und Jugendalters der Universität zu Köln  
Robert Koch-Straße 10  
DE-50931 Köln

## FORTBILDUNGSZERTIFIKAT

Die Ärztekammer Niedersachsen erkennt hiermit 1 Fortbildungspunkt an.

Stempel

Zeitschrift für  
**Kinder- und Jugend-  
psychiatrie und  
Psychotherapie**  
1/2009

HUBER



DATUM

UNTERSCHRIFT

### «Substanzgebundene Alternativen in der Therapie von ADHS»

Die Antworten bitte deutlich ankreuzen!

- |    | 1                        | 2                        | 3                        | 4                        | 5                        |
|----|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| a) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| c) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| d) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| e) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Ich versichere, alle Fragen ohne fremde Hilfe beantwortet zu haben.

Name

Berufsbezeichnung, Titel

Straße, Nr.

PLZ, Ort