

Die medikamentöse Therapie und ihre Grenzen

K. Stollhoff
Institut für Neuropädiatrie
20149 Hamburg

Einleitung

Die Behandlung der Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) orientiert sich an den Evidenz basierten Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte sowie der Kinder- und Jugendpsychiater (1,2). Sie beinhaltet eine multimodale Therapie, zu der umfassende Aufklärung und Beratung der Betroffenen und möglichst auch der Erzieher gehören, ferner psychoedukative Maßnahmen, z.B. in Form eines verhaltenstherapeutisch orientierten Elterntrainings. Reichen diese Maßnahmen nicht aus, sollte eine zusätzliche medikamentöse Therapie eingeleitet werden. Wichtig ist darüber hinaus auch die gesonderte Behandlung der Komorbiditäten.

Die MTA-Studie

Das oben erwähnte therapeutische Konzept hat sich in der 1999 veröffentlichten MTA- Studie bewährt (3). Über einen Zeitraum von 14 Monaten wurden 579 Kinder mit ADHS prospektiv in 4 Therapiegruppen untersucht:

Die **erste Gruppe** erhielt neben einer ausführlichen Beratung eine individuell titrierte medikamentöse Therapie mit Methylphenidat (MP).

Die **zweite Gruppe** wurde mit einer sehr aufwendigen Verhaltenstherapie in Form von zunächst wöchentlichen Elterninstruktionen, Sommercamps für die Kinder und Lehrertrainings mit einem Kostenaufwand von 8000 Dollar / Kind behandelt.

Bei der **dritten Gruppe** wurden die Maßnahmen aus 1 und 2 kombiniert.

Die **vierte Gruppe** erhielt lediglich hausärztliche Versorgung, die z.T. auch Medikamente einschloß; die Kinder wurden aber nicht regelmäßig kontrolliert.

Das **Ergebnis** war überraschend: Die Gruppe mit rein medikamentöser Therapie schnitt genauso gut ab wie die Gruppe, die kombiniert behandelt worden war. Die Gruppe, die ausschließlich verhaltenstherapeutisch betreut worden war, zeigte deutlich schlechtere Ergebnisse als die ersten beiden

Gruppen. Am unteren Ende der Erfolgsleiter befand sich die Gruppe mit der rein hausärztlichen Versorgung.

Eine Analyse der Untergruppen zeigte eine leichte Überlegenheit der kombinierten gegenüber der ausschließlich medikamentösen Therapie, wenn bestimmte Komorbiditäten vorlagen, z.B. Angststörungen und/oder aggressives Verhalten.

Inzwischen liegen die Ergebnisse der 24 Monate-Auswertung vor, wenn auch noch nicht in schriftlicher Form. Auch hier zeigt sich, dass bei einer reinen ADHS eine medikamentöse Therapie mit ausführlicher Beratung ausreicht. Lediglich bei Komorbiditäten, vor allem bei Angststörungen, erzielt die kombinierte Therapie etwas bessere Ergebnisse. In Anbetracht der mangelnden Angebote in Verhaltenstherapie und der enormen wirtschaftlichen Kosten ist das eine sehr wichtige Erkenntnis.

Medikamentöse Therapie

Als Medikamente der ersten Wahl gelten immer noch die Stimulanzien. Sie wurden bereits in den 30er Jahren von Charles Bradley (4) in Form des Amphetaminsulfats Bensedrin mit Erfolg zur Behandlung hyperaktiver Kinder eingesetzt. 1942 wurde von Panizzon das Methylphenidat (MP) synthetisiert in der Hoffnung, ein zentral wirksames Stimulans ohne die Nebenwirkungen der Amphetamine zu erhalten. Er nannte es nach dem Vornamen seiner Frau Rita „Ritalin“. Seither wird Methylphenidat in den USA eingesetzt, seit 1971 auch in Deutschland. Inzwischen gibt es > 200 randomisierte Studien (5,6), die den Wirksamkeitsnachweis der Stimulanzientherapie bei einer ADHS im Jugend- und Erwachsenenalter erbracht bzw. bestätigt haben.

Wirkungsweise der Stimulanzien

Da über Methylphenidat (MP) die meisten Untersuchungen vorliegen und dieses Präparat auch am häufigsten eingesetzt wird, werde ich mich auf die Wirkungsweise von MP beschränken.

MP hat mit den Neurotransmittern Dopamin und Noradrenalin die Struktur Phenylethylamin gemein. Vor allem tierexperimentelle Untersuchungen zeigten, dass MP in das Dopaminsystem eingreift, indem es die präsynaptische Wiederaufnahme des Transmitters durch eine Blockade der Dopamintransporter verhindert und zusätzlich Dopamin aus reserpin-sensitiven Granula freisetzt. Erst in sehr hohen Dosen (>80mg) führt es zu einer Entleerung der präsynaptischen Speicher – ein Effekt, den es in Überdosierung mit dem Kokain gemein hat und der möglicherweise zur

Suchtsymptomatik führen kann (10). MP wirkt außerdem als indirekter Noradrenalin-Agonist.

Mit Hilfe bildgebender funktioneller Untersuchungsmethoden (SPECT, PET) wurde die Wirkung des MP auch beim Menschen untersucht: Bei Patienten mit einer ADHS nimmt die erhöhte Dopamintransporterdichte unter MP-Gabe im Striatum ab (7). Ebenso normalisiert sich die Hypoaktivität des Frontallappens und des Striatums. Bei Patienten ohne ADHS hingegen konnte ebenfalls eine Abnahme der Dopamintransporterdichte beobachtet werden, es kam jedoch zu einer Hyperaktivität im Bereich des Frontallappens und interessanterweise zu einer Hypoaktivität des Striatums (8). Bei Kindern mit ADHS verbessert MP die intrakortikale Inhibition, ohne die intrakortikale Fascilitation zu beeinflussen. Bei Erwachsenen ohne ADHS verstärkt es hingegen die intrakortikale Fascilitation, nicht aber die intrakortikale Inhibition (9).

Pharmokokinetik

MP wird fast vollständig im Dünndarm resorbiert und passiert rasch die Blut-Hirnschranke. Die Halbwertszeit im Serum beträgt 2 Std. MP wird teilweise in der Leber metabolisiert und dann mit dem Urin ausgeschieden. Die Konzentration im Gehirn ist um das achtfache höher als im Serum, so daß sich eine Serumbestimmung erübrigt. Die Nahrungsaufnahme hat keinen wesentlichen Einfluss auf die Resorption; lediglich bei sehr fetter Nahrung findet sich eine Verzögerung. Praxisrelevante Interaktionen mit anderen Medikamenten bestehen nur für andere Sympathomimetika, Trizyklika, MAO-Hemmer und Hypnotika, deren Wirkung verstärkt werden kann. Die Absorption der Antikonvulsiva Phenobarbital, Phenytoin und Ethosuccimid kann durch MP vermindert werden (10).

Klinische Wirkung des MP

In 80-90 % führt eine Stimulanzientherapie zu einer deutlichen Besserung der Symptomatik.

Die Stimulanzien verlängern die Aufmerksamkeitsspanne, verbessern die Impulskontrolle, mindern die motorische Unruhe und bessern die auditive Wahrnehmung. Über Wirkung des Sympathicus kommt es zu einer Tonuserhöhung der Sphincteren – möglicherweise der Grund, warum einige der Kinder nach Beginn der Therapie nicht mehr einnässen. Außerdem führt MP zu einer peripheren Vasokonstriktion, die manchmal für blasse Haut und kalte Hände verantwortlich ist. Eine Erhöhung der Herzfrequenz und ein Blutdruckanstieg werden nur sehr selten beobachtet.

Nebenwirkungen

Als häufigste Nebenwirkungen sind Appetitmangel und Einschlafstörungen zu nennen, wobei meistens schon vorher bestehende Schwierigkeiten verstärkt werden. Übergewichtige Patienten klagen in aller Regel nicht über Appetitlosigkeit. Vereinzelt wird - vor allem zu Beginn der Therapie und dosisabhängig - eine klinisch irrelevante Erhöhung der Herzfrequenz beobachtet, die aber bei Persistieren kardiologisch abgeklärt werden sollte. Weitere Nebenwirkungen sowie Symptome, die irrtümlicherweise als MP-Nebenwirkungen angesehen werden, sind in Tabelle 1 und Tabelle 2 aufgeführt.

Physische oder psychische Abhängigkeit

In einer Metaanalyse untersuchte Wilens (11) im Rahmen von 6 Studien insgesamt 674 medikamentös behandelte Kinder über mehr als 4 Jahre. Dabei fand er erfreulicherweise eine deutliche Reduktion des Risikos für Alkohol- und Drogenmissbrauch. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch Barkley et al. (12).

Wachstumsstörung

Vor allem in den ersten zwei Behandlungsjahren wurde eine leichte Verzögerung des Längenwachstums beobachtet, die aber nicht zu einer signifikanten Minderung der Körpergröße im Erwachsenenalter führte (13). Die Autoren interpretieren dieses Phänomen hypothetisch mit dem möglichen Vorliegen einer ADHS-bedingten konstitutionellen Wachstumsverzögerung.

Organische Schädigung, z.B. Parkinson.

Klinisch gibt es keine Anhaltspunkte dafür, dass sich infolge einer MP-Medikation ein Morbus Parkinson entwickelt. Die Stimulanzien werden seit über 60 Jahren klinisch eingesetzt; ein solcher Langzeitschaden wäre also inzwischen bekannt. Auch neuropathologisch sind die Hypothesen des Göttinger Neurobiologen Huether wenig nachvollziehbar und äußerst spekulativ, wenn man bedenkt, dass seine Aussagen aus den Versuchen mit 10 Ratten resultieren, von denen 5 zur Kontrollgruppe gehörten (14).

Kontraindikationen zur Stimulanzientherapie

Bei folgenden Störungen sollten Stimulanzien nicht als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden:

- Bei schizophrenen Psychosen,
- bei Herzerkrankungen oder arterieller Hypertonie (Tab. 3).

Reagiert ein Kind paradox auf Stimulanzien, ist ebenfalls auf eine weitere Therapie zu verzichten. Problematisch gestaltet sich eine Stimulanzientherapie, wenn Drogenmissbrauch in der Familie bekannt ist.

Hier besteht die Gefahr, dass die Medikamente zweckentfremdet werden. In diesen Fällen ist eine Therapie nur unter besonderer Kontrolle möglich.

Keine Kontraindikation hingegen stellen die Tic-Erkrankungen einschließlich des Gil de la Tourette-Syndroms dar. Ebenso besteht bei gut eingestellten Epileptikern **keine Gefahr von Anfällen** durch eine Stimulanzientherapie (Tab. 4). (15).

Medikamentöse Einstellung mit MP

Die Dosierung sollte individuell erfolgen, auch wenn dabei die in der Literatur als Standarddosis angegebene Menge von 1-1,5 mg/kg Körpergewicht überschritten wird. Größere Kinder und Erwachsene benötigen häufig niedrigere Mengen/kg als jüngere Kinder. Möglicherweise spielt hier eine Rolle, dass sich die Wirkung des Medikamentes überwiegend im Gehirn entfaltet. Das Gewicht des Gehirns vervielfacht sich beim Heranwachsen aber nicht in gleicher Weise wie das Körpergewicht. In der Regel erreicht man bei einer Dosierung von 1 mg/kg KG/Tag eine zufriedenstellende Wirkung.

Allgemeine Übereinstimmung besteht darin, mit einer niedrigen Dosis zu beginnen, z.B. 2x 5mg MP, und dann in 5mg-Schritten aufzudosieren, bis eine ausreichende Wirkung erreicht ist. Bei schnell wirksamen Präparaten ist auf Grund der kurzen Halbwertszeit häufig eine 3- bis 4-malige Gabe über den Tag verteilt erforderlich. Aber auch hier ist individuell vorzugehen. Die Regel, MP nicht mehr nach 14 Uhr zu verabreichen, um Einschlafstörungen zu verhindern, ist obsolet. Häufig können Schlafstörungen sogar durch eine abendliche Gabe vermieden bzw. vorbestehende gebessert werden.

Kontrovers wird diskutiert, ob Medikamentenpausen erlaubt resp. sinnvoll sind. Während bis zu den 90er Jahren die Ferien- und möglichst auch die Wochenendpausen dringend empfohlen wurden, auch wenn diese Pausen zu Alpträumen für die Betroffenen und ihre Eltern ausarteten, neigt man heute zum anderen Extrem. Jetzt fordern viele Kinderärzte, die MP-Therapie ohne jegliche Pausen zu verabreichen. Auch hier würde ich einen individuellen Umgang empfehlen. Es gibt keine Studie, die belegt, dass sich durch Kontinuität der Gabe die Prognose bessert. Aus meiner Erfahrung setzen die Eltern - insbesondere bei Kindern, die ausschließlich an Konzentrationsstörungen leiden und keine sozialen Verhaltensstörungen aufweisen -, die Medikation auch ohne „Erlaubnis“ des Arztes zwischendurch problemlos ab.

Dauer der Therapie

Auch hier muß man sich von nicht Evidenz basierten Empfehlungen verabschieden, insbesondere der, dass Stimulanzen während der Pubertät abgesetzt werden müssten. Inzwischen wissen wir, dass die ADHS bei mindestens 50% der Betroffenen noch im Erwachsenenalter persistiert. Auch wenn die motorische Unruhe in den Hintergrund tritt, ist der Jugendliche weiterhin durch die innere Unruhe, die Aufmerksamkeitsstörung und vor allem die Impulskontrollschwäche, die durch die Stimulanzen gemindert werden können, erheblich belastet. Auch wenn die Studienlage über Stimulanzientherapie im Jugendlichenalter noch dürftig ist, zeigt die praktische Erfahrung, dass sich keine Medikamentenabhängigkeit entwickelt. Im Gegenteil, oft wird in diesem Alter die Stimulanzientherapie vom Jugendlichen verweigert.

Schnellfreisetzende Stimulanzenpräparate

- Als MP-Präparate sind Ritalin 10mg, Medikinet 10, 20mg und Equasym 5, 10, 20mg auf dem Markt. Die Wirkung beginnt in der Regel nach 30 Minuten und lässt nach 2-4 Stunden nach.
- D-L-Amphetaminsulfat (AS) steht nicht als Fertigpräparat zur Verfügung, kann aber als Saft oder Kapsel rezeptiert werden. Die Wirkung tritt ebenfalls innerhalb der ersten halben Stunde auf, sie hält ca. 3-5 Stunden an. AS wirkt ähnlich wie MP und weist auch ähnliche Nebenwirkungen auf. Möglicherweise ist die therapeutische Breite geringer – bei chronischer Zufuhr hoher Dosen kann es zu toxisch bedingten, paranoid-halluzinatorischen Psychosen kommen.

Retardierte Stimulanzenpräparate

Zur Zeit sind auf dem Markt zwei retardierte MP-Präparate erhältlich:

- Ritalin SR (20 mg), das in der Regel nach 1-2 Stunden zu wirken beginnt und nach 4 - 6 Stunden in seiner Wirkung nachlässt. Um den verspäteten Wirkungseintritt zu kompensieren, ist häufig die Kombination mit der schnell wirksamen Form erforderlich. Das Präparat ist in Deutschland nicht zugelassen.
- Concerta (18 mg, 36 mg), dessen Wirkung nach 30 Minuten beginnt und nach 12 Std. beendet ist. 22% der Dosis werden innerhalb der ersten Stunde freigesetzt, der Rest – osmotisch kontrolliert - durch eine genau definierte Pore in der semipermeablen Membran aus der Kapselhülle geschleust. Die unverdauliche Membran der Kapsel wird mit dem Stuhl ausgeschieden. Eine einmalige Gabe morgens ist ausreichend und erhöht damit die Zuverlässigkeit der Einnahme. Vor

allem Schulkinder, die bis nachmittags Unterricht haben, profitieren von der Langzeitwirkung. Nachteil ist die wenig individuelle Dosierung. Vereinzelt hat sich auch hier die Kombination mit kurz wirksamen Formen bewährt. Das Präparat ist seit Ende 2002 in Deutschland zugelassen.

- Wahrscheinlich noch in diesem Jahr wird ein weiteres Retard-MP zugelassen: das Medikinet-retard (10mg, 20mg). In zwei Schüben wird die Substanz freigesetzt, da die Hälfte der Dosis magensaftresistent ist und erst im Dünndarm resorbiert wird. Die Wirkung tritt innerhalb der ersten Stunde ein und lässt nach 6-8 Stunden nach.

Andere medikamentöse Substanzen

Auch wenn zur Zeit die Stimulanzien am häufigsten eingesetzt werden, gibt es weitere medikamentöse Alternativen, die nicht zu den Stimulanzien zählen:

Pemolin

Pemolin zeigt im zentralen Nervensystem ähnliche Wirkungen wie MP und AS, hat aber nur geringe sympatomimetische Effekte. Die Wirkung tritt in der Regel nach 1-2 Wochen ein. Die Plasmahalbwertszeit wird nach 8-12 Stunden erreicht. In der Regel reicht eine Einmalgabe pro Tag. Vorteil des Medikamentes ist, dass es nicht auf BTM-Rezept verordnet werden muß, der Nachteil, dass es hepatotoxisch wirken kann und selten zu z.T. irreversiblen Leberschäden führt. Daher sind die Leberwerte regelmäßig zu kontrollieren.

Antidepressiva

Die Wirksamkeit von Imipramin oder Desipramin bei hyperkinetischen Störungen wurde in Studien belegt. Die Präparate sind aber deutlich weniger wirksam als Stimulanzien und haben mehr Nebenwirkungen; sie sollten daher nur eingesetzt werden, wenn Stimulanzien sich als unwirksam erwiesen haben.

Selektive Noradrenalin-Reuptake-Hemmer

In der USA seit 2002 zugelassen und bei uns voraussichtlich ab 2005 erhältlich ist das Atomoxetin (Strattera®). Studien belegten eine gute Wirksamkeit bei Kindern und Erwachsenen mit ADHS. In Deutschland bereits erhältlich ist der Noradrenalin-Reuptake-Hemmer Reboxetin (Edronax). Für dieses Präparat liegen jedoch keine Daten für Kinder vor, während bei Erwachsenen Miktions- und Potenzstörungen beobachtet

wurden. Vorteil der selektiven Noradrenalin-Reuptake-Hemmer ist, dass sie nicht dem BTM-Gesetz unterliegen. Der Nachteil ist die noch fehlende klinische Langzeiterfahrung.

Zusammenfassung

Zum jetzigen Zeitpunkt stellen die Stimulanzien das Medikament der Wahl für die Behandlung der ADHS dar. Sie sind indiziert, wenn die ADHS Störungswert erreicht und psychoedukative Maßnahmen nicht ausreichen. **Sie stellen jedoch keinen Ersatz für eine angemessene Erziehung dar.**

Summary

Treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) follows evidence based guidelines worked out by pediatrics and child psychiatrists (1,2). ADHD therapy means a multimodal procedure including thorough information and counseling of parents and – if possible – teachers as well as psychoeducational measures, e.g. parent training and behaviour training.

When these measures do not lead to success, an additional pharmacological therapy is indicated. The adequate treatment of comorbidities is of high importance.

Schlüsselwörter: ADHS, Aufmerksamkeitshyperaktivitätsstörung, medikamentöse Therapie, Stimulantien,

Key-words: ADHD. Attention-deficit hyperactivity disorder, pharmacological therapy, stimulants

Tabelle 1

NEBENWIRKUNGEN DES METHYLPHENIDAT

	MP	Placebo
Appetitmangel	56%	15%
Einschlafstörungen	70%	40%
Tic (nur vorübergehend)	18%	18%
Zu Beginn der Therapie		
Weinerlichkeit	59%	49%
Kopfschmerzen	26%	11%
Gastrointestinale Störungen	39%	18%
Schwindel	10%	4%
Reizbarkeit	65%	72%
Euphorie	34%	41%

Nägelkauen, Ängstlichkeit, Alpträume, zu ruhig:
in beiden Gruppen identisch

nach Barkley 1990, 83 Kinder mit ADHS

Tab. 2

BEFÜRCHTETE NEBENWIRKUNGEN DES METHYLPHENIDAT,
DIE NICHT AUFTRETEN

- Wachstumsangel
- Physische Abhängigkeit
- Psychische Abhängigkeit
- Neurologische Schädigungen wie Parkinson

Tab.3

KONTRAINDIKATION FÜR EINE STIMULANZIENTHERAPIE

- Kardiovaskuläre Erkrankungen mit Herzinsuffizienz
- Herzrhythmusstörungen
- Drogenmissbrauch (nur unter Kontrolle)
- Psychosen

KEINE KONTRAINDIKATION FÜR EINE
STIMULANZIENTHERAPIE

- Ticerkrankung (z.B. Gilles de la Tourette)
- Epilepsie
- Mentale Behinderung

Tab. 4 Dosierung

Generic	Tagesdosis
Methylphenidat	10-60mg
D-L-Amphetaminsulfat	10-40mg
Pemolin	20-60mg

Literatur

- 1 Leitlinien der AG ADHS der Kinder- und Jugendärzte www.ag-adhs.de
2. Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter; Deutscher Ärzteverlag, Köln 2000
3. The MTA-cooperative group Multimodal treatment study of children with ADHD Arch.Gen Psychiatry 1999, 56:1073-1086
4. Bradley,C. The behavior of children receiving Benzedrine. American journal of psychiatry 1939,94:577-585
5. Spencer T et al Pharmacotherapy of attention deficit hyperactivity disorder across the life cycle. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1996, 35:409-32
6. Gilbert C et al Long term stimulant treatment of children with ADHD. Arch Gen Psychiatry 1997,54,857-64
7. Krause KH et al Neurobiologie der Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstörung Neurosci-letter 2000, 285:107-110
- 8 Vayda CJ et al selective effects of methylphenidate in ADHD ,Proc natl. ACAD. Sci. 1998, 95:14494-14499
9. Moll GH et al Methylphenidate and intracortical excitability Acta psychiatr scand 2003,107: 69-72
10. Markowitz JS et al Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interaction in the Treatment of ADHD Clin Pharmacokinet 2001,40(10) 753-772
11. Wilens TE et al Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. Pediatrics 2003, 111(1):178-185
12. Barkley RA et al Does the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder with stimulants contribute to drug use/abuse? A 13-year prospective study. Pediatrics 2003, 111 (1): 97-109
13. Spencer T et al Pediatrics suppl. 1998, 102 : 501-50
14. Rothenberger A. 2002 [www. Universitaet goettingen kinderjugendpsychiatrie.de](http://www.Universitaet-goettingen-kinderjugendpsychiatrie.de)
15. Krause KH et al Ist die Gabe von Methylphenidat bei Komorbidität von Epilepsie und ADHD kontraindiziert oder nicht? Akt Neurol 2000 ,27 :72-76