

# 14 Substanzgebundene Alternativen in der Therapie von ADHS

Frank Häbler

ADHS zählt mit einer Prävalenz von 2 bis 6% zu den häufigsten psychischen 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 Stimlanzen als auch den Nichtstimulanzen in einem engen Zusammenhang zur Wirksamkeit zu stehen. Zwischen den einzelnen alternativen Substanzen wie Antidepressiva, Antiepileptika, Neuroleptika,  $\alpha$ -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.

## 14.1 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 und 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 Prävalenz von ADHS bei 4,8% und die der Verdachtsfälle bei 4,9% (Schlack et al. 2007). Aufgrund einer Dysregulation des dopaminergen und noradrenergen Neurotransmittersystems in verschiedensten Hirnstrukturen kommt einer entsprechenden medikamentösen Therapie der ADHS eine fundamentale Bedeutung zu. 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 nicht ausreichend profitieren (Elia et al. 1999, Pliszka et al. 2007), Stimulanzien und Atomoxetin im Einzelfall die Akzeptanz limitierende Nebenwirkungen aufweisen und im versorgungsrelevanten Praxisalltag eine Vielzahl alternativer Substanzen zum Einsatz kommt, soll auf diese „Alternativen“ wie Antidepressiva, Antiepileptika, Neuroleptika,  $\alpha$ -Agonisten,  $\beta$ -Blocker, Buspiron, Zink, Magnesium, Fettsäurensubstitution, L-Dopa, Melatonin, Pycnogenol und Homöopathie im Folgenden näher eingegangen werden.

### 14.2 Antidepressiva

#### Trizyklische Antidepressiva (TCA)

Trizyklische Antidepressiva zählen zwar nicht zu den Mitteln der ersten Wahl bei ADHS, haben aber in zahlreichen doppel-blinden, 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 Dosisfindung unterhalb der Maximaläquivalentdosis von *Imipramin* (5 mg/kg/KG/Tag) über zwei Wochen angezeigt. TCA's stellen eine Option bei komorbiden Störun-

gen 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, Blutdrucksenkung 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 Abhängigkeitspotenzial (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 und 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.

### 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 im Erwachsenenalter sein. Eine erste Studie legt eine solche Annahme nahe. Wilens et al. (2003) untersuchten 36 erwachsene Patienten mit ADHD und bipolaren Störungen vom Typ I und II (Ø Alter 34 Jahre) über 6 Wochen (Dosis bis 2x100 mg/Tag). Es konnte eine Reduktion auf der ADHD Symptom Checkliste um bis zu 55 %, ( $p < 0.001$ ) und auf der CGI-S ADHD um bis zu 40 % ( $p < 0.001$ ) erreicht werden (Wilens et al. 2003). An Nebenwirkungen standen Kopfschmerzen (36 %), Schlafstörungen (31 %), Mundtrockenheit (25 %), Schwindel (14 %), Muskelschmerzen (14 %) und Appetitverlust (11 %) im Vordergrund. Auch bei der Doppeldiagnose ADHS und Substanzmissbrauch hat sich *Bupropion* als effizient und nebenwirkungsarm 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.

### 14.3 Antiepileptika

In älteren doppel-blinden, plazebo-kontrollierten Studien profitierten rund 70 % der ADHD Patienten von Carbamazepin, 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 ADHD.

## 14.4 Buspiron

*Buspiron*, ein Anxiolytikum aus der Reihe der Azaspirodecandione, ist ein kompletter Agonist präsynaptischer 5-HT<sub>1A</sub>- Rezeptoren und ein partieller Agonist 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 Responseraten zwischen 70 und 90 % (Gross 1995; Malhotra und Santosh 1998; Häßler et al. 2003). Wenn überhaupt, dann werden geringe Nebenwirkungen wie Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Gewichtszunahme beschrieben.

## 14.5 $\alpha$ -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 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). *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). *Clonidin* wird häufig in Kombination mit Methylphenidat eingesetzt (Hazell und 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 Aufmerksam-

samkeitsdefizite. In einer jüngst publizierten Studie fanden Biederman et al. (2008) mit der ADHD-RS-IV höhere Effektstärken der Therapie mit *Guanfacin extended release* 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).

### 14.6 $\beta$ -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 ADHD 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.

## 14.7 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 und 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 Overtoon et al. (2003) keinerlei Effekt von L-Dopa auf die Aufmerksamkeit, Inhibitionsverhalten bzw. die Prozesse der Informationsverarbeitung bei 16 Kindern mit ADHD nachweisen.

## 14.8 Melatonin

In einer randomisierten, doppel-blinden, placebo-kontrollierten Studie (105 Medikamenten naive Kinder 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.

## 14.9 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 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. 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.

## 14.10 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. Neuroleptika besitzen in tranqulisierenden Dosen 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  $D_2$ -/ $5\text{-HT}_2$ -Antagonisten handelt. Über eine kortikale  $5\text{-HT}_2$ -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  $5\text{-HT}_2$ -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 zugelassen. Die empfohlene Dosierung liegt zwischen 0,25 und maximal 4 mg/Tag. Unter den Nebenwirkungen des Atypikums *Risperidon* dominieren in der Titrationsphase Müdigkeit oder Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen und Prolaktinanstieg 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.

### 14.11 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 (Responserate 30–100 %) nachgewiesen werden (Starobrat-Hermelin

und Koziielec 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.

## 14.12 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 13 gibt einen Überblick über zwei neuere Studien, in denen Zink alleine oder in Kombination mit Methylphenidat eingesetzt wurde.

Tab. 13 Studien zur Wirksamkeit von Zink bei ADHS

ADHDS: Attention Deficit Hyperactivity Disorder Scale, CTQ: Conners Teacher Questionnaire, ADHD PRS: Attention Deficit Hyperactivity Disorder Parent Rating Scale

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%
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%

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 Prostaglandinsynthese 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).

## 14.13 Fettsäuren

Essentielle Fettsäuren wie Linolsäure und Alpha-Linolensäure können nicht selbst synthetisiert werden, sondern müssen über die Nahrung aufgenommen

werden. Abbildung 32 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 Fettsäurezusammensetzungen einiger Lipide sind vielversprechender als die Analyse der Lipide selbst (Irmisch et al. 1992). Eigene Ergebnisse, die mit denen aus der Literatur korrespondieren (s. Tab. 14), 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 n-3-Fettsäuren führt zu einem Anstieg der Serotonin-2A-Rezeptor-Dichte im frontalen Kortex. Darüber hinaus bedingt 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 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 (s. Abb. 32 und Tab. 14).

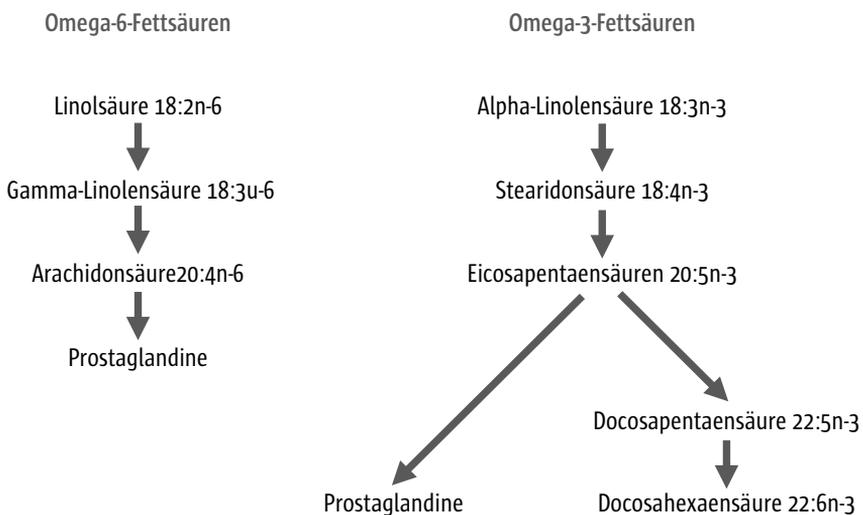


Abb. 32 Synthese der mehrfach ungesättigten Fettsäuren

Tab. 14 Fettsäurenbefunde bei ADHS im Vergleich zu Kontrollen (signifikante Befunde)

Mitchell et al. 1987	ADHS (n = 48)/Kontrolle (n = 49) erniedrigt: 22:6n-3, 20:4n-6
Irmisch et al. 1992	ADHS (n = 30)/Kontrolle (n = 30) erniedrigt: 20:4n-6 erhöht: 16:0
Stevens et al. 1995	ADHS (n = 53)/Kontrolle (n = 43) erniedrigt: 20:4n-6; 20:5n-3; 22:6n-3
Burgess et al. 2000	ADHS (n = 53)/Kontrolle (n = 43) erniedrigt: 20:4n-6; 20:5n-3; 22:6n-3
Chen et al. 2004	ADHS (n = 58)/Kontrolle (n = 52) erniedrigt: 18:2n-6; 20:4n-6; 22:6n-3 erhöht: 18:3n-6,
Young et al. 2004 (Erw.)	ADHS (n = 37)/Kontrolle (n = 35) im Serum-Phospholipid: erniedrigt: 22:6n-3 erhöht: 22:5n-3

### 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 und 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 Conners 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) (Joshi et al. 2006).

### 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.

Sowohl Omega-3- als auch Omega-6-Fettsäuren scheinen bei optimistischer Interpretation der vorliegenden Studien-Ergebnisse positive Effekte auf ADHS zu haben, ohne in der Effizienz an MPH heranzureichen (Young und Conquer 2005).

### 14.14 Homöopathie

In einer offenen 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, placebo-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 placebo-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 dagegen bei 43 Kindern keine deutlichen Verbesserungen unter Homöopathie. Eine ausführliche Analyse der Studien und ihrer Ergebnisse nahm Döpfner (2006) vor. Eine Cochrane Metanalyse kommt zu der Schlussfolgerung, dass Homöopathie zurzeit einen signifikanten Behandlungseffekt auf die ADHD Symptomatik bzw. die komorbide Angststörung schuldig bleibt (Coulter und Dean 2007).

## Zusammenfassung

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 15 gibt einen umfassenden Überblick zu alternativen Substanzen, deren Status als off vs. on label Medikation, Dosierungen im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter, 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 ebenbürtig. Dennoch können einige der aufgeführten Substanzen als Alternativen im Einzelfall empfohlen werden.

Tab. 15 Alternativen in der Behandlung von ADHS bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen (modifiziert nach Häßler et al. 2007)  
+ empfehlenswert, (+) eingeschränkt empfehlenswert, (-) weniger empfehlenswert,  
- nicht empfehlenswert

Substanz	Kinder/Jugendliche Dosierung	Erwachsene Dosierung	Kommentar/Empfehlung
Imipramin	zugelassen für Kinder ab 6 Jahre 10–20 mg/Tag Kinder bis 8 J. bis 50 mg/Tag ältere Kinder u. Jugendliche	25 bis 300 mg/Tag	wirksam beim impulsiv-hyperaktiven Typ, keine Erfahrungen im Erwachsenenbereich Kontrolle von EKG, RR, Puls, viele NW <i>gilt für alle TCA's</i> ADHD (+), bei komorbider Enuresis +
Amitriptylin	strenge Indikation unter 18 Jahren, max. 1,5 mg/kg/ Tag	75–150 mg/Tag	ADHD (-)
Nortriptylin	keine Zulassung max. 2 mg/ kg/Tag	20–225 mg/Tag	Suizidalität! ADHD (-)
Desipramin	keine Zulassung, max. 5 mg/ kg/Tag	50–250 mg/Tag	plötzlicher Herztod! ADHD (-) bei komorbiden Tics (+)
MAO-Hemmer Moclobemid	keine Zulassung 75–450 mg/ Tag	450–600 mg/Tag	Gefahr der Überdosis, Arzneimittelwechselwirkungen! ADHD (+)
Fluoxetin	Zulassung ab 8 Jahre für Depression, 5–60 mg/Tag	20–80 mg/Tag	ADHD (-) bei komorbider Depression (+)
Venlafaxin	keine Zulassung, Behandlung wird nicht empfohlen	25–225 mg/Tag	ADHD -
Bupropion	keine Zulassung max. 150 mg/Tag	max. 300 mg/Tag	Epilepsie und Tics! ADHD (+), bei komorbider bipolarer Störung und Substanzmiss- brauch +

## 14 Substanzgebundene Alternativen in der Therapie von ADHS

Substanz	Kinder/Jugendliche Dosierung	Erwachsene Dosierung	Kommentar/Empfehlung
Carbamazepin	Zulassung ab 6 Jahre (Retardform) für Epilepsie 100–600 mg/Tag	100–1200 mg/Tag	ADHD (+), viele NW und Arzneiwechselwirkungen!
Buspiron	keine Zulassung 15–30 mg/Tag	15–30 mg/Tag	ADHD (+), bei komorbider Angststörung +
Clonidin	3–5 µg/kg/Tag	5–8 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 max. 3 g/Tag	max. 4 g/Tag	ADHD (-)
β-Blocker Pindolol	keine Zulassung <14 Jahren, bis 15 mg/Tag	max. 15 mg/Tag	ADHS (-) Impulskontrollstörung bei komorbider Intelligenzminderung (+)
Propranolol	20 mg/Tag	max. 320 mg/Tag	
Melatonin	Keine Zulassung 3–12 mg/Tag		ADHD (-)
Pycnogenol®	In Deutschland nicht erhältlich, 1 mg/kg/KG/Tag		ADHD (+)
klassische Neuroleptika Dipiperon Haloperidol	1–6 mg/Tag nicht <3 Jahren Kinder bis 5 mg/Tag Jugendliche bis max. 10 mg	40–360 mg/Tag 3–15 mg/Tag	EPMS! ADHS (-) ADHS (-)
atypische Neuroleptika Risperidon	nicht < 5 Jahren, 0,25–2 mg/Tag	0,5–4 mg/Tag	Gewichtszunahme, Prolaktinanstieg! ADHS (+), bei komorbider Intelligenzminderung +
Zink	< 6 Jahren bis 50 mg/Tag bis 16 Jahre bis 75 mg/Tag	bis 150 mg/Tag	ADHS (-)
Magnesium	6 mg/kg/KG/Tag	bis 300 mg/Tag	ADHS (+)
mehrfach ungesättigte Fettsäuren (Mix aus Omega-3- und 6-Fettsäuren)			ADHS (+)

Substanz	Kinder/Jugendliche Dosierung	Erwachsene Dosierung	Kommentar/Empfehlung
Homöopathie			
Zappelin	<12 Jahre bis zu alle 2 Std. 10 Streukügelchen	bis stündlich 20 Streukügelchen	ADHS (-)
individuelle Medikation			ADHD (-)

## Literatur

- Abikoff H, McGough J, Vitiello B, McCracken J, Davis M, Walkup J. Sequential pharmacotherapy for children with comorbid attention-deficit/hyperactivity and anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44:418-427.
- Adler LA, Resnick S, Kunz M, Devinsky O. Open-label trial of venlafaxine in adults with attention deficit disorder. *Psychopharmacol Bull* 1995; 31:785-788.
- Akhondzadeh S, Mohammadi MR, Khademi M. Zinc sulfate as adjunct to methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children: A double-blind and randomized trial. *BMC Psychiatry* 2004; 4:9-14.
- Aman MG, Mitchell EA, Turbott SH. The effects of essential fatty acid supplementation by Efamol in hyperactive children. *J Abnorm Child Psychol* 1987; 15:75-90.
- Aman MG, De Smedt G, Derivan A, Lyons B, et al.. Risperidone disruptive behavior study group. Double-blind, placebo-controlled study of risperidone for the treatment of disruptive behaviours in children with subaverage intelligence. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1337-46.
- Antkowiak R, Rajewski A. Administration of moclobemide ++ in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Pol* 1998; 32:751-757.
- Arnold LE, Bozzolo H, Hollway J, Cook A, DiSilvestro RA, Bozzolo DR, Crowl L, Ramadan Y, Williams C. Serum zinc correlates with parent- and teacher - rated inattention in children with attention - deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacology* 2005, 15:628-636.
- Barrickman L, Perry P, Allen A, Kuperman S, Arndt SV, Herrmann KJ. Bupropion versus methylphenidate in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34:649-657.
- Bekaroglu M, Yakup A, Yusof G, Orhan D, Hilal M, Erol E, Caner K. Relationships between serum-free fatty acids and zinc and ADHD. *J Child Psychol Psychiatry* 1996; 37: 225-227.
- Biederman J, Melmed RD, McBurnett K, Konow J, Lyne A, Scherer N and for the SPD503 Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2008; 121:73e-e84.
- Bilici M, Yildirim F, Kandil S, Bekaroglu M, Yildirmis S, Deger O, Ülgen M, Yildiran A, Aksu H. Double-blind, placebo-controlled study of zinc sulfate in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28:181-190.
- Buitelaar JK, Van der Gaag RJ, Swaab-Barneveld H, Kuiper M. Pindolol and methylphenidate in children with attention-deficit hyperactivity disorder. Clinical efficacy and side-effects. *J Child Psychol Psychiatr* 1996; 37:587-595.
- Burgess JR, Stevens LJ, Zhang W, Peck L. Long-chain polyunsaturated fatty acids in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:327-330.
- Cantwell DP, Swanson J, Connor DF. Case study: adverse response to clonidine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36:539-544.
- Casat CD, Pleasants DZ, Fleet JW. A double blind trial of bupropion in children with attention deficit disorder. *Psychopharmacol Bull* 1987; 23:120-122.

- Castillo C, Ibarra M, Marquez JA. Pharmacological evidence for interaction between 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonists and subtypes of alpha-1-adrenoreceptors on rabbit aorta. *Eur J Pharmacol* 1993; 24:141–148.
- Chen JR, Hsu SF, Hsu CD, Hwang LH, Yang SC. Dietary patterns and blood fatty acid composition in children with attention-deficit hyperactivity disorder in Taiwan. *J Nutr Biochemistry* 2004; 15:467–472.
- Conners CK, Casat CD, Gualtieri CT, Weller E, Reader M, Reiss A. Bupropion hydrochloride in attention deficit disorder with hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35:1314–1321.
- Connor DF. Beta blockers for aggression: A review of the pediatric experience. *J Child Adolesc Psychopharmacology* 1993; 2:99–114.
- Connor DF, Fletcher KE, Swanson JM. A meta-analysis of clonidine for symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *A Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38:1551–1559.
- Cosgrove PVF. Risperidone added to methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder. *European Neuropsychopharmacology* 1996; 6 (suppl.3):11–12.
- Coulter MK, Dean ME. 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 JM, Findling RL, De Smedt G, et al.. Risperidone in children with disruptive behavior disorders and subaverage intelligence: 1-year, open-label study of 504 patients. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005, 44(1):64–72.
- Döpfner M. Alternative Therapien. *ADHS-Report*. 2006; 23:1–4.
- Döpfner M, Lehmkuhl G, Schepker R, Fröhlich J. 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, 2007, 239–254.
- Elia J, Ambrosini PJ, Rapoport JL. Treatment of attention-deficit-hyperactivity disorder. *New Engl J Med* 1999;340:780–788.
- Engelberg H. Low serum cholesterol and suicide. *Lancet* 1992; 339:727–729.
- Findling RL, Schwartz MA, Flannery DJ, Manos MJ. Venlafaxine in adults with attention deficit/hyperactivity disorder: an open clinical trial. *J Clin Psychiatry* 1996; 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. Homeopathic treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder: a randomised double blind, placebo controlled crossover trial. *Eur J Pediatrics*. 2005; 164:758–767.
- Frei H, Everts R, von Ammon K, Kaufmann F, Walther D, Schmitz SF, Collenberg M, Steinlein M, Lim C, Thurneysen A. 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* 2007; 96:35–41.
- Gittelman-Klein R, Klein DF, Katz S. Comparative effects of methylphenidate and thioridazine in hyperactive children: I. Clinical results. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33:1217–1231.
- Gross MD. Bupirone in ADHD with ODD [Letter]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34:1260.
- Greenberg LM, Deem MA, McMahon S. Effects of dextroamphetamine, chlorpromazine, and hydroxyzine on behavior and performance in hyperactive children. *Am J Psychiatry* 1972; 129:532–539.
- Greydanus D. Pharmacological treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *Indian J Pediatr* 2005; 72:953–960.
- Häßler F, Göhre C, Irmisch G. Bupiron – eine Alternative zu Stimulanzien in der Therapie hyperkinetischer Störungen. In: Lehmkuhl U. (Hg.) *Psychotherapie und Psychopharmakotherapie im Kindes- und Jugendalter*. Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht 2003, 100–107.
- Häßler F, Buchmann J, Reis O. *Psychopharmaka und Polypharmazie*. Nervenheilkunde 2005; 24:811–818.
- Häßler F, Dück A, Reis O, Buchmann J. „Alternative“ pharmakologische Therapien bei ADHS. *Psychopharmakotherapie* 2007; 14:229–236.
- Hazell PL, McDowell M, Walton J. Management of children prescribed psychostimulant medication for attention deficit hyperactivity disorder in the Hunter region of New South Wales. *Med J Aust* 1996; 165:477–480.

- Hazell PL, Stuart JE. A randomized controlled trial of clonidine added to psychostimulant medication for hyperactive and aggressive children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42:886–894.
- Hedges D, Reimherr FW, Rogers A, Strong R, et al. An open trial of venlafaxin in adult patients with attention hyperactivity disorder. *Psychopharmacol Bull* 1995; 31:779–783.
- Heijden van KB, Smits MG, Someren van EJW, Ridderinkhof KR, Gunning WB. Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46:233–241.
- Hibbeln JR, Linnoila M, Umhau JC, Rawlings R, George DT, Salem N. Essential Fatty Acids Predict Metabolites of Serotonin and Dopamine in Cerebrospinal Fluid among Healthy Control Subjects, and Early – and Late – Onset alcoholics. *Biol Psychiatry* 1998; 44:235–242.
- Himpel S, Banaschewski T, Heise CA, Rothenberger A. The safety of non-stimulant agents for the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4:311–321.
- Irmisch G, Wiechert P, Häßler F, Langemann I. Fatty acid patterns of serum lipids and the hypermotoric syndrome. *Neurosciences* 1992; 18:77–80.
- Jacobs J, Williams AL, Girard C, Njike VY, Katz D. Homeopathy for attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot randomized controlled trial. *J Alternat Complementary Med* 2005; 11:799–806.
- Johnston JA, Ye W, Van Brunt DL, Pohl G, Sumner CR. Decreased use of clonidine following treatment with atomoxetine in children with ADHD. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26:389–395.
- Joshi K, Lad S, Kale M, Patwardhan B, Mahadik SP, Patni B, Chaudhary A, Bhawe S, Pandit A. Supplementation with flax oil and vitamin C improves the outcome of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006; 74:17–21.
- Langer DH, Rapoport JL, Brown GL, Ebert MH, Bunney WE. Behavioral aspects of carbidopa/levodopa in hyperactive boys. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1982;21:10–18.
- Malhotra S, Santosh PJ. An open clinical trial of buspirone in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37:364–371.
- Mann JJ (1995) Violence and aggression. In: Bloom FE, Kupfer DJ (eds) *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Raven, New York, pp 1919–1928.
- Mattes JA, Gittelman R. A pilot trial of amantadine in hyperactive children. Paper presented at the NCDEU meeting. 1979, KEY Biscayne, Florida.
- Mattes JA. Propranolol for adults with temper outbursts and residual attention deficit disorder. *J Clin Psychopharmacology* 1986; 6:299–302.
- Mitchell EA, Aman MG, Turbott SH, Manku M. Clinical characteristics and serum essential fatty acids levels in hyperactive children. *Clin Pediatr* 1987; 26:406–411.
- Mousin-Bosc M, Roche M, Rapin J, Bali JP. Magnesium VitB6 intake reduces central nervous system hyperexcitability in children. *J Am Coll Nutr* 2004; 23:545–548.
- Overtone CC, Verbaten MN, Kemner C, Kenemans JL, van Engeland H, Buitelaar JK, van der Molen MW, van der Gugten J, Westenberg H, Maes RA, Koelega HS. Effects of methylphenidate, desipramine, and L-dopa on attention and inhibition in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Res* 2003; 145:7–15.
- Pliszka S, AACAP Work Group on Quality Issues. Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46:894–921.
- Popper CW. Combining methylphenidate and clonidine: pharmacological questions and news reports about sudden death. *J Child Adolesc Psychopharm* 1995; 5:157–166.
- Popper CW. Pharmacologic alternatives to psychostimulants for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatric Clin North Am* 2000;9:605–646.
- Prince JB, Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ, Millstein R, Polsner DA. A controlled study of nortriptyline in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000; 10:193–204.
- Richardson AJ, Puri BK. 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. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26:233–239.

- Richardson AJ, Montgomery P. The Oxford-Durham study: a randomized, controlled trial of dietary supplementation with fatty acids in children with developmental coordination disorder. *Pediatrics* 2005; 115:1360–1366.
- Schlack R, Hölling H, Kurth BM, Huss M. Die Prävalenz der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. *BGB* 2007; 50:827–835.
- Sobanski E, Alm B. Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter. *Nervenarzt* 2004;75:697–716.
- Solkhah R, Wilens TE, Daly J, Prince JB, Van Patten SL, Biederman J. Bupropion SR For the treatment of substance-abusing outpatient adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and mood disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005; 15:777–786.
- Spencer T, Biederman J. Non-stimulant treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Att Dis* 2002; 6:109–119.
- Starobrat-Hermelin B, Koziolec T. The effects of magnesium physiological supplementation on hyperactivity in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Positive response to magnesium oral loading test. *Mag Res* 1997; 10:149–156.
- Stevens LJ, Zentall SS, Deck JL, Abate ML, Watkins BA, Lipp SR, Burgess JR. Essential fatty acid metabolism in boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Clin Nutr* 1995; 62:761–768.
- Stevens L, Zhang W, Peck L, Kuczek T, Grevsted N, Mahon A, Zentall SS, Arnold E, Burgess JR. EFA supplementation in children with attention, hyperactivity, and other disruptive behaviours. *Lipids* 2003; 38:1007–1021.
- Trebaticka J, Kopasova S, Hradecna Z, Cinovsky K, Skodacek I, Suba J, Muchova J, Zitnanova I, Waczulikova I, Rohdewald P, Durackova Z. Treatment of ADHD with french maritime pine bark extract, Pycnogenol®. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006; 15:329–335.
- Trott GE, Menzel M, Friese HJ, Nissen G. Wirksamkeit und Verträglichkeit des selektiven MAO-A-Inhibitors Moclobemid bei Kindern mit hyperkinetischem Syndrom. *Z Kinder-Jugendpsychiat* 1991; 19:248–253.
- Voigt RG, Llorente AM, Jensen CL, Fraley JK, Berretta MC, Heird WC. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr* 2001; 139:189–196.
- Vorstand der Bundesärztekammer. Stellungnahme zur „Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)“. *Deutsches Ärzteblatt* 2005;102: 2562–2568.
- Ward NI. Assessment of chemical factors in relation to child hyperactivity. *J Nutr Environ Med (Abington)* 1997; 7:333–342.
- Werry J, Aman M, Lampen E. Haloperidol and methylphenidate in hyperactive children. *Acta Paedopsychiatr* 1976; 42:26–40.
- Wilens TE, Spencer TJ, Biederman J, Girard K, Doyle R, Prince J. A controlled clinical trial of bupropion for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Am J Psychiatry* 2001; 158:282–288.
- Wilens TE, Prince JB, Spencer T, Van Patten SL, Doyle R, Girard K, Hammerness P, Goldman S, Brown S, Biederman J. An open trial of bupropion for the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2003; 54:9–16
- Wilens T. Mechanism of action of agents used in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67 (suppl.8): 32–37.
- Wood, JG, Crager JL, Delap CM, Heiskell KD. Beyond Methylphenidate. Nonstimulant medications for youth with ADHD. *J Att Dis* 2007; 11:341–350.
- Young GS, Maharaj NJ, Conquer JA. Blood phospholipids fatty acid analysis of adults with and without attention deficit/hyperactivity disorder. *Lipids* 2004; 39:117–123.
- Young G, Conquer J. Omega-3-fatty acids and neuropsychiatric disorders. *Reprod Nutr Dev* 2005; 45:1–28.