



Kinder- und Jugend-
psychiatrie / Psychotherapie
Universitätsklinikum Ulm

Psychopharmakologie des Kindes- und Jugendalters

5. März 2009





Kinder- und Jugend-
psychiatrie / Psychotherapie

Universitätsklinikum Ulm

Neues zur medikamentösen Therapie der ADHS





Offenlegung möglicher Interessenskonflikte

Forschungsunterstützung von UCB, Medice und Universität Ulm

Vortragshonoraria von UCB, Janssen Cilag und Medice

Reiseunterstützung von DFG, NIMH und American Society of Clinical Psychopharmacology

Klinische Studie mit Böhringer Ingelheim





Gliederung

I. Psychostimulanzien

II. Atomoxetin

III. Neuere Studien



Methylphenidat





Kurzer historischer Überblick

- 1937 Charles Bradley, Arzt in Providence, Rhode Island, beobachtete, dass Benzedrin (D- und L-Amphetamin) einen beruhigenden Effekt auf das Verhalten von Kindern in einer Behandlungseinrichtung hatte
- 1971 Paul Wender postulierte in seinem Buch "Minimal Brain Dysfunction", dass die therapeutischen Effekte der Stimulanzen bei der ADHD auf Alterationen in der Neurotransmission der Katecholamine zurückzuführen sind.
- 1978 "Idea of a paradoxical effect was finally laid to rest"
Judith Rapoport (Science 1978) zeigte in einer Studie am NIMH, dass sowohl normale Kinder, normale Erwachsene als auch Kinder mit ADHD **alle** mit erhöhter Aufmerksamkeit und Reduktion von Impulsivität und Hyperaktivität auf Amphetamin reagierten.

ABER...





HISTORIE

The Behavior of Children Receiving Benzedrine

- **30 patients suffering from a variety of behavior problems hospitalized in the Emma Pendleton Bradley Home**
- **21 boys, 9 girls, age range 5 to 14 years**
- **dosage of 20 mg per day**

„Fourteen children responded in a spectacular fashion.“

„I start to make my bed and, before I know it, it is done.“

„I feel fine and can't seem to do things fast enough today.“

Charles Bradley,
American Journal of Psychiatry, 94, 577-585, 1937





Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance study.

Vaidya CJ, Austin G, Kirkorian G, Ridlehuber HW, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD.

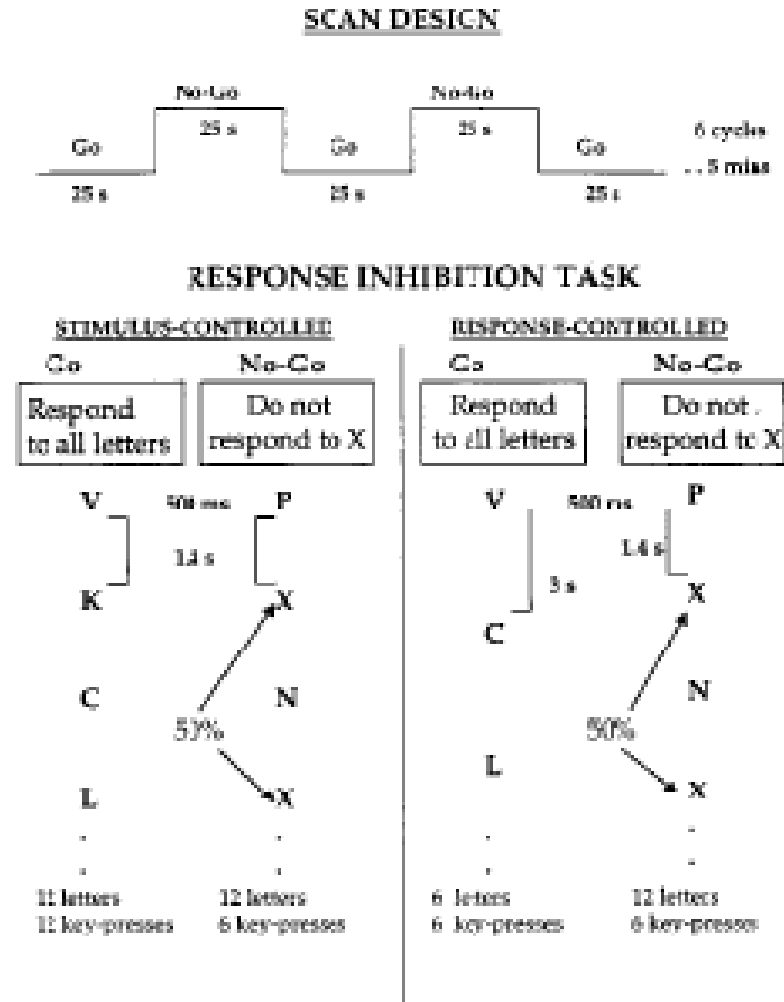


FIG. 1. Characteristics of scan design and response inhibition tasks.



Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance study.

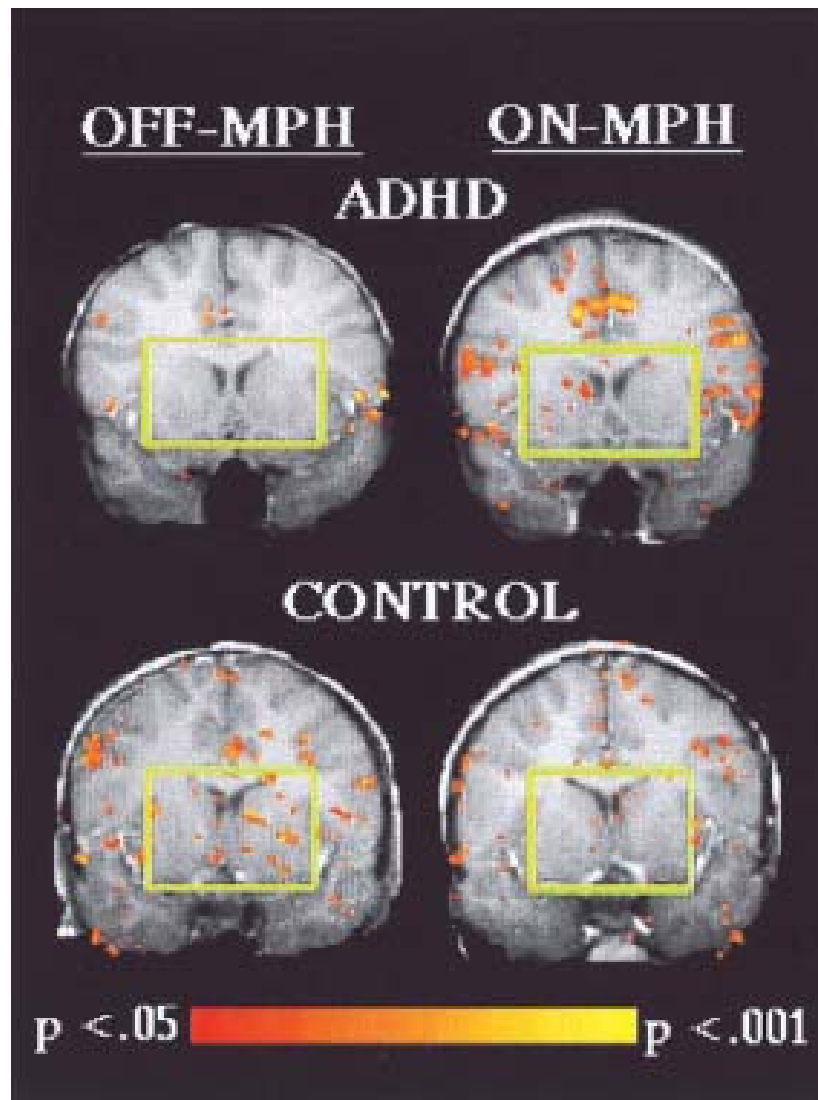
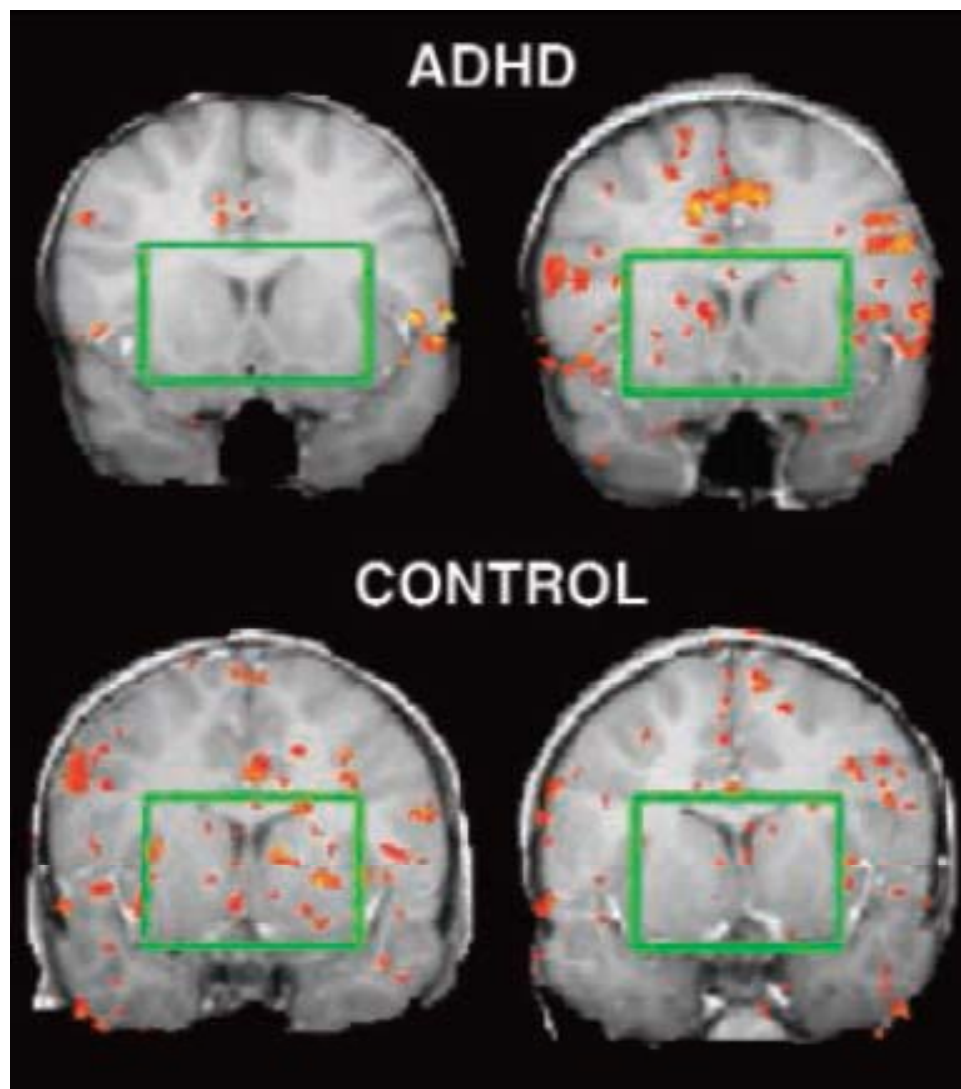


FIG. 6. Activation during response inhibition on the stimulus-controlled task in a coronal slice located 12 mm anterior to the anterior commissure for an ADHD and a control child. Green squares highlight the opposite effect of MPH in the head of the caudate and putamen in the ADHD and control child.

Proc Natl Acad Sci USA
1998 Nov 24;95(24):
14494-9.





Lighting up disparities. A controversial NIH study hopes to replicate much of this 1998 experiment, in which healthy and ADHD children received brain scans both while on Ritalin (right column) and off it (left column).



HISTORIE

Leandro Panizzon
geb 1907
synthetisierte
Methylphenidat
1944,
Auf dem Markt seit
1954



„Effekt ist milder and
länger als die Wirkung
von Coffein“
CIBA 1957

The Panizzons

Marguerite

=

Rita



RITALIN®





Eine kurze Geschichte des kognitiven Enhancements

Von vor 5.000 Jahren gibt es Aufzeichnungen chinesischer Ärzte über den Gebrauch von *Ephedra vulgaris* zur Produktion von Ma Huang. Der aktive Wirkstoff *Ephedrin* wurde 1880 chemisch isoliert, aber erst 1920 charakterisiert.

Schon seit über 2000 Jahren kauten die “Amerikanischen Indianer” die *Koka Pflanze Erythroxylon coca*. Der aktive Inhaltsstoff Kokain wurde um 1800 isoliert. Kokain ist heutzutage in verschiedenen Formen, z. B. als Pulver oder als Crack eine der am häufigsten benutzten illegalen Drogen in der westlichen Gesellschaft und hat gerade mit den Partydrogen in Deutschland eine große Renaissance erlebt.

In Ostafrika und dem Mittleren Osten wurden schon seit über 700 Jahren die blätter des *Khat Strauches Catha edulis* wegen ihrer stimulierenden Effekte gekaut und auch heute noch ist in diesen Regionen diese Praxis weit verbreitet. Der aktive Wirkstoff Cathinone wurde erst in den 70er Jahren isoliert.



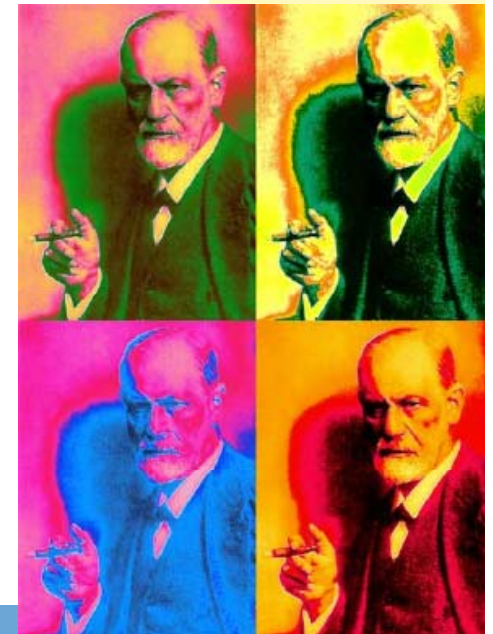


Freud und Kokain

Die Anwendung von Kokain für medizinische Indikationen wurde von Sigmund Freud propagiert (um 1880). Er suggerierte, dass es sich um eine psychiatrische Wunderdroge handelte, die sowohl zur Lokalanästhesie, die Behandlung von

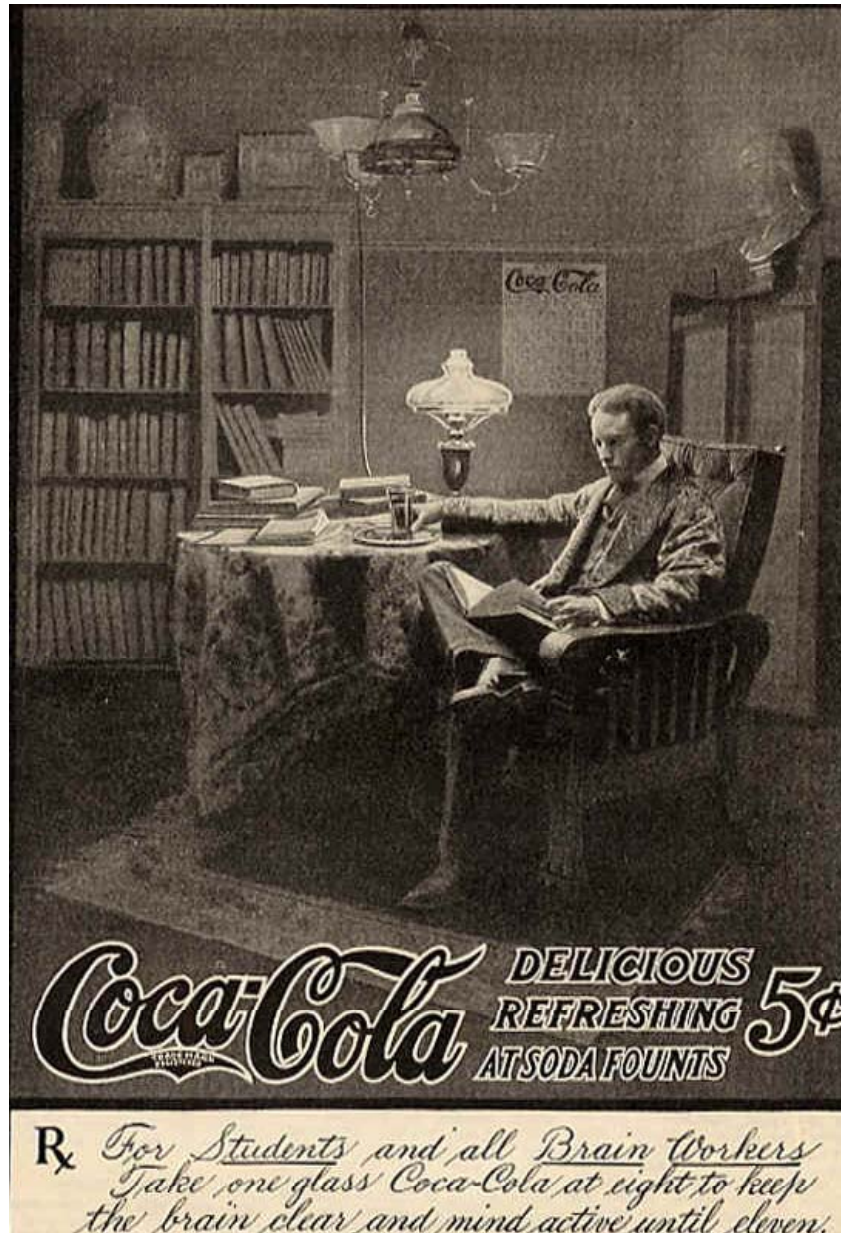
- Depression
- Verdauungsstörungen,
- Asthma
- verschiedener Neurosen
- Syphilis und der
- Drogen- und Alkoholsucht

angewandt werden könne. Er selbst hat dies in einer kleinen Schrift über Kokain dargestellt und auch seine Selbstversuche werden z. B. in einem Brief an seine Frau deutlich.





HISTORIE



Ende des 19., Anfang des 20. Jahrhunderts wurde der Gebrauch von Kokain sehr populär. Es wurde von Ärzten breit verschrieben und tauchte sogar in Limonaden auf, z. B. in Coca Cola. Derzeit ist die einzig anerkannte medizinische Anwendung die in der Anästhesie.



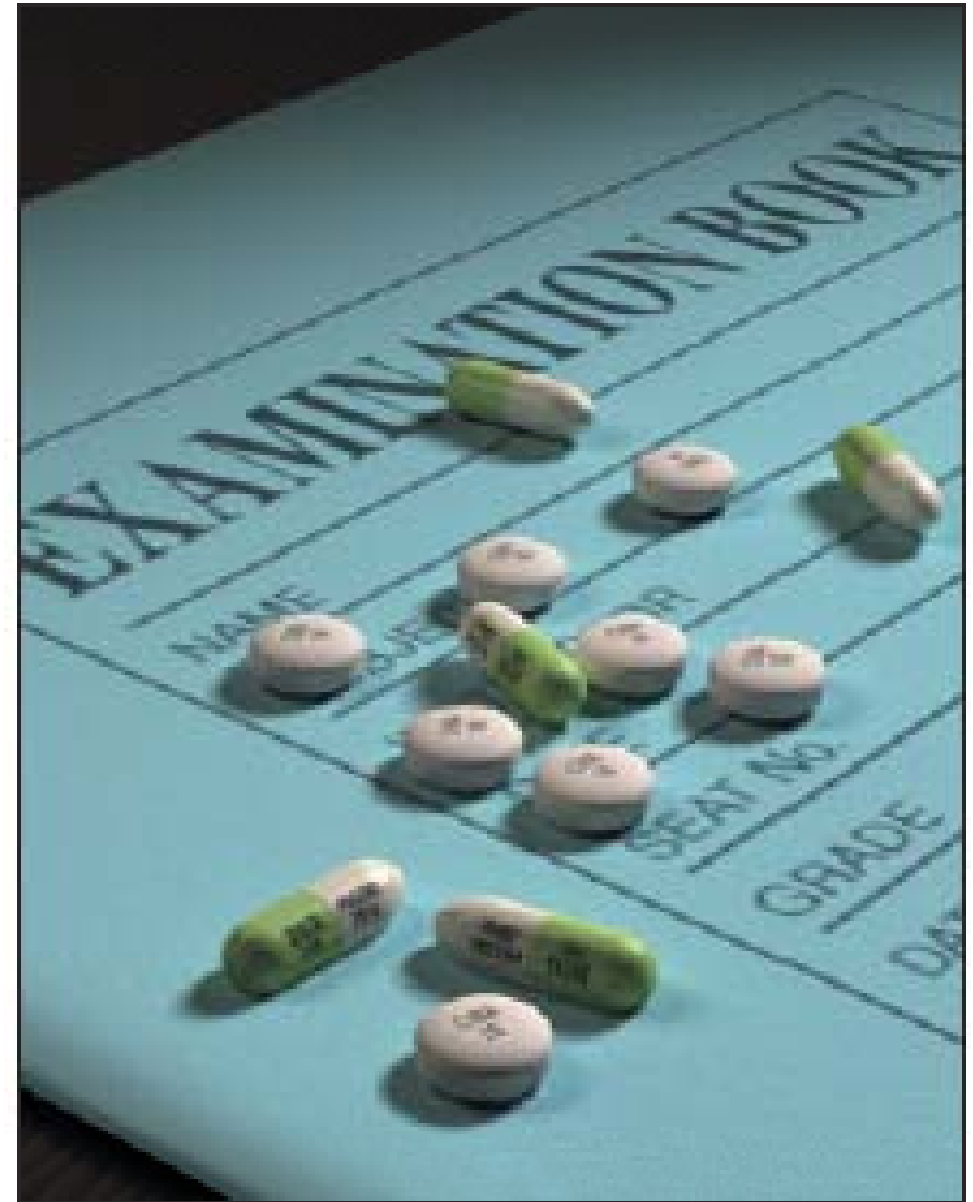
Kognitives Enhancement

Nikotin und Alkohol?

Stimulanzien

Modafinil

Ampakine





Age-dependent and age-independent human memory persistence is enhanced by delayed poststraining methylphenidate administration

105 gesunde Kontrollprobanden, 50 Männer, 55 Frauen

Alter 16-82 Jahre

Einteilung in drei Altersgruppen

16–30 Jahre

31- 40 Jahre

41–50 Jahre

51- 60 Jahre

> 61 Jahre

Alle Probanden hatten einen mindestens 10jährigen Schulbesuch.





1. Versuch

Frage:

„Haben Sie vor 2 Tagen einen TV Film gesehen? Und vor 7 Tagen? Wenn ja, können Sie sich an den Titel des Filmes und an die Namen von 2 Schauspielern erinnern?“

Ergebnis:

Erinnerungsscores waren in allen Altersgruppen für 2 Tage gleich.
Nach 7 Tagen sank der Score signifikant und progressiv in Relation zum Alter in den drei älteren Gruppen

→ reduzierte Persistenz bei dieser Art von Erinnerungsaufgaben
beginnend im Alter von 41-50 Jahren und zunehmend mit höherem Alter



Retention scores in the movies task in subjects treated with placebo (children's aspirin) or methylphenidate (10 mg) p.o. 12 hours before or 12 hours after having watched a movie 7 days before testing

Treatment ^(hours from training)	Score ⁽ⁿ⁾
Placebo (+12)	0.7 ± 0.3 ⁽¹¹⁾
Placebo (-12)	0.6 ± 0.3 ⁽⁵⁾
MPH (+12)	*2.9 ± 0.1⁽¹⁰⁾
MPH (-12)	0.6 ± 0.3 ⁽⁶⁾

MPH, methylphenidate.

*Different from all other groups at P 0.02.





2. Versuch: formale Erinnerungsaufgabe

15zeiliger Text über Fakten zur Fussballweltmeisterschaft 1954 wurde.

2 oder 7 Tage später wurden zu diesem Text 10 Fragen beantwortet.



Retention scores in the World Cup of Soccer tests carried out 2 and again 7 days after having studied the text

Age group	2 days(<i>n</i>)	7 days(<i>n</i>)
16–40 years	7.3 0.3(17)	*3.3 0.5(17)
41–60 years	6.7 0.3(13)	*2.8 0.5(13)
61 years or more	7.4 0.4(12)	*2.9 0.2(12)

*Different from 2 days score of same group at P 0.01.





**Retention scores in the World Cup of Soccer tests
carried out 2 and again 7 days after having studied the text in
subjects who received placebo or methylphenidate (10 mg) 12 h
after studying the text**

(20 Probanden, 11 Männer, 9 Frauen, Alter 35-74 Jahre)

Treatment	2 days(<i>n</i>)	7 days(<i>n</i>)
Placebo	7.1 ± 0.2(10)	*2.9 ± 0.2(10)
MPH	7.3 ± 0.2(10)	*7.9 ± 0.2(10)

MPH, methylphenidate.

*Different from all other groups at *P* 0.01.





Langzeitdaten zu Methylphenidat



Molina BS, Hinshaw SP, Swanson JM, Arnold LE,
Vitiello B, Jensen PS *et al.*

The MTA at 8 Years: Prospective Follow-Up of Children
Treated for Combined Type ADHD in a Multisite Study.

J Am Acad Child Adol Psychiatry 2009; *in press.*





8 Jahres Follow up der MTA Studie

Altersdurchschnitt 16,8 Jahre

Nach 36 Monaten wurde signifikant mehr Substanzkonsum („any use at all“) unter den MTA Teilnehmern im Vergleich zu der Vergleichsgruppe LNCG (= local normal comparison group) gefunden.

96 Monaten: keine Veränderungen zu 36 Monaten

Zigarettenkonsum höher im Vergleich zu LNCG

Alkohol -----

Marihuana höher (?)

Für Medikation mit MPH zeigte sich keinerlei protektiver oder prädisponierender Effekt für

-Alkohol

- Tabak

- Marihuana

Molina et al, JAACAP, in press





Nebenwirkungen im Langzeitverlauf

In der MTA Studie führte die Exposition über 6 Jahre bis in die frühe Adoleszenz

- **nicht zu Effekten auf Puls und Blutdruck**
- **Das Gewicht war im 3 Jahresverlauf geringer aber nicht mehr am Ende des 6 Jahres Zeitraums**
- **zu einem Wachstumsverminderungseffekt**



Neues zu Methylphenidat

Diskussion zur Suchtentwicklung: Führt eine Stimulanzienbehandlung zur Neuroadaptation im dopaminergen System und sensitiviert für späteren Substanzkonsum?

Prospektive Follow-up Studie

(Alter 6-12, späte Adoleszenz 18 Jahre, Erwachsenenalter 25 Jahre)

176 Jungen

Beginn der Stimulanzientherapie mit 6 Jahren (14%), mit 7 Jahren (28%), mit 8 Jahren (16%), 9 Jahren (16%), 10 Jahren (13%), 11 Jahren (11%), 12 Jahren (2%).

Durchschnittl. Tagesdosis 41,7 mg, mittlere Behandlungsdauer 23,2 Monate

45% erfüllten irgendwann in ihrem Leben die Kriterien für eine SUD

Deutlicher Zusammenhang mit : Alter des Behandlungsbeginn (je später, desto häufiger u. Entwicklung einer dissozialen PS, darüber der Zusammenhang)



Atomoxetin

- Selektiver Noradrenalinwiederaufnahmehemmer
Blockade des NERTs sofort, Wirkeintritt dauert bis zu 8 Wochen
- unterscheidet sich in der chemischen Struktur kaum von Fluoxetin
- war primär ebenfalls als Antidepressivum entwickelt
- dann als Mittel für ADHS im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter getestet und zugelassen
- Gravierendste NW ähnlich wie SSRIs: Suizidalität
- Gute Alternative zu Methylphenidat bei komorbiden Ticstörungen und natürlich auch bei emotionalen Störungen des Kindesalters



Neues zu Atomoxetin I

Niedrig dosierte Erhaltungstherapie nach 7-9wöchiger Akutphase
und Response:

Alter 6-16 Jahre, Beobachtungszeitraum 8 Monate

Beibehaltung der alten Dosis (1,2-1,8 mg/kg KG tägl., N=116)

Fortführung mit niedriger Dosis (0,5 mg/kg KG tägl., N=113)

Primäres Messkriterium:

Rückfall (entspr $\geq 90\%$ ADHD Rating Scale-IV-Parent Version des
Ausgangswert)

Ergebnis: kein Unterschied in den Gruppen bzgl der Rückfallqouten,
affektive Labilität war unter niedriger Dosis höher,

Erhöhung der Herzfrequenz war unter unverändert hoher Dosis höher,
Gewichtszunahme war höher in der Niedrigdosisgruppe.



Neues zu Atomoxetin II

A randomized, double-blind study of continuation treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder after 1 year.

Kinder und Jugendliche mit ADHS nach DSM IV Kriterien n=163

1 Jahr effektive Behandlung mit Atomoxetin im Doppel-Blind-Versuch

Doppelblinde Randomisierung. Entweder 6 Monate weiterhin Atomoxetin in derselben effektiven Dosis oder Placebo

ERGEBNIS: Atomoxetin war gegenüber Placebo überlegen in der

Rückfall-Prävention (Wilcoxon test, $p = .008$) und Symptombehandlung (ADHD Rating Scale IV score, $p < .001$).

Allerdings auch hier bei den Rückfällen unter Placebo geringer ausgeprägte Symptomatik als vor der Medikation mit Atomoxetin (erhebliche Variabilität)

SCHLUSSFOLGERUNG: Manche gut respondierende Individuen können nach einem Auslassversuch medikamentenfrei bleiben.





Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: acute comparison and differential response.

OBJECTIVE: Response to atomoxetine, a nonstimulant norepinephrine-specific reuptake inhibitor, was compared with the effect of osmotic-release oral methylphenidate, a long-acting methylphenidate preparation, in patients with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).

METHOD: In a large placebo-controlled, double-blind study, patients ages 6-16 with ADHD, any subtype, were randomly assigned to receive 0.8-1.8 mg/kg per day of atomoxetine (N=222), 18-54 mg/day of osmotically released methylphenidate (N=220), or placebo (N=74) for 6 weeks. The a priori specified primary analysis compared response (at least 40% decrease in ADHD Rating Scale total score) to osmotically released methylphenidate with response to atomoxetine and placebo. After 6 weeks, patients treated with methylphenidate were switched to atomoxetine under double-blind conditions.

Newcorn JH et al.,
Atomoxetine/Methylphenidate Comparative Study Group
AJP 2008





Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: acute comparison and differential response.

RESULTS: The response rates for both atomoxetine (45%) and methylphenidate (56%) were markedly superior to that for placebo (24%), but the response to osmotically released methylphenidate was superior to that for atomoxetine.

Each medication was well tolerated, with completion rates and discontinuations for adverse events not significantly different from those for placebo.

Of the 70 subjects who did not respond to methylphenidate, 30 (43%) subsequently responded to atomoxetine. Likewise, 29 (42%) of the 69 patients who did not respond to atomoxetine had previously responded to osmotically released methylphenidate.

CONCLUSION: Response was significantly greater with osmotically released methylphenidate than with atomoxetine. One-third of patients who received methylphenidate followed by atomoxetine responded better to one or the other, suggesting that there may be preferential responders.

Newcorn JH et al.,
Atomoxetine/Methylphenidate Comparative Study Group
AJP 2008





ADHS und Glutamatstoffwechsel

Memantine

Antidementivum

NMDA-Rezeptor-Antagonist

verstärkt die Wirkung von

Dopaminagonisten

open-label, 8wöchige Dosisfindungskurve,

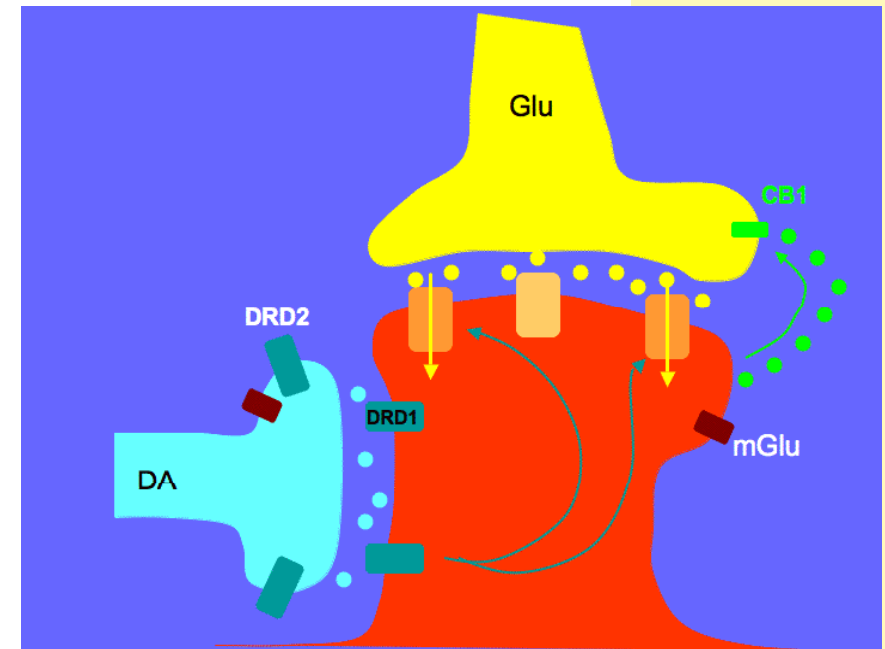
8-12jährige, Auftitrierung Saft (2mg/ml),

10mg/Tag (n=8) oder 20 mg/Tag (n=8),

höhere Dosis hatte bessere Wirkung auf Symptomreduktion

(ADHD Rating scale-IV, Clinical Global impression of Severity

(CGI-S)





ADHS: Bupropion

Selektiver Noradrenalin- und Dopamin- (geringfügig auch Serotonin-) Wiederaufnahmehemmer (NDRI). Antidepressivum.
Zur Raucherentwöhnung zugelassen.

Doppelblind, crossover Design

14 Tage ohne Medikation

15 ADHS Patienten (7-17 Jahre alt)

6 Wochen Methylphenidat (0,4-1,3 mg/kg tägl) oder Bupropion
(1,4-5,7 mg/kg tägl)

Washout Phase 2 Wochen

„crossed over“ zum anderen Medikament

Beide Behandlungen zeigten eine signifikante und gleichwertige
Verbesserung ($p < .001$) auf der Iowa-Conners Teacher's Rating Scale
(Eltern und Lehrerurteil).

Barrickman et al, J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1995)





ADHS: Nichtmedikamentöse Behandlungsoptionen - TMS

Transkranielle Magnetstimulation

(niedrige Frequenz (1Hz, 1200 stim/d für
5 Tage)

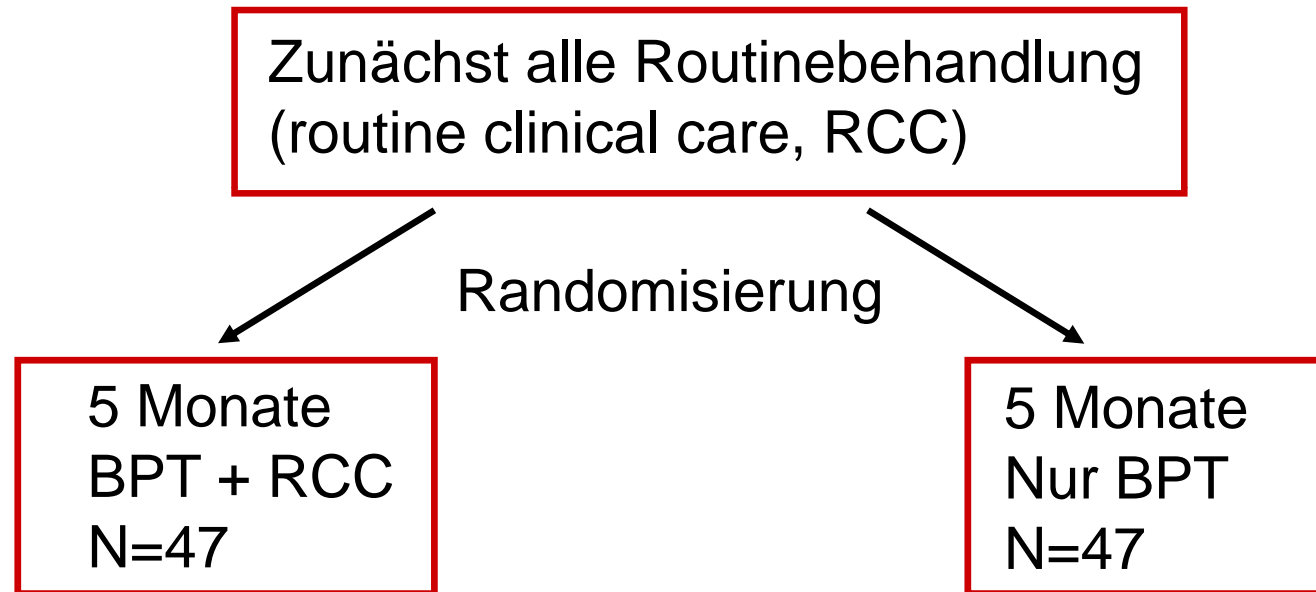
Signifikante Verbesserung, die über 4
Wochen anhielt.

N=1



ADHS: Nichtmedikamentöse Behandlungsoptionen: Elterntraining Behavioral parent training, BPT

94 niederländische Kinder mit ADHS im Alter von 4-12 Jahren



Messparameter 25 Wochen nach Beendigung des Elterntrainings:
Verhaltensprobleme, ADHS-Symptome, internalisierende Verhaltens-
Auffälligkeiten, Belastung der Eltern. Beide Gruppen zeigten deutliche
Verbesserungen in allen vier Bereichen, signifikante Unterschiede
Zugunsten BPT +RCC für Verhaltens- und internal. Probleme.





Zusammenfassung

Unverändert: MULTIMODALE THERAPIE

Je besser untersucht die beteiligten Gene sein werden,
desto mehr medikamentöse Therapieoptionen
wird es geben.

Medikation ist als Unterstützung gedacht.
„Der Gehstock, der zum selbstständigen Gehen
beiträgt.“





Kinder- und Jugend-
psychiatrie / Psychotherapie
Universitätsklinikum Ulm

*Vielen Dank
für Ihre
Aufmerksamkeit!*



Andrea G. Ludolph

e-mail: andrea.ludolph@uni-ulm.de

