

■Recherchen

■Berichte

■Aktuelles aus Klinik und Praxis

Wissenschaftliche Leitung:

Prof. Dr. sc. hum. Manfred Döpfner, Köln

Prof. Dr. med. Gerd Lehmkuhl, Köln

Dr. rer. nat. Roland Fischer, Iserlohn

Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörungen · Referate für Klinik und Praxis

AD S-REPORT 24

Editorial 24A

Alternative Therapien: Mehrfach ungesättigte Fettsäuren

Manfred Döpfner

Grundlagen

Ungefähr 50 % bis 60 % des Gehirns eines Erwachsenen wird durch Lipide gebildet, wobei mehrfach ungesättigte Fettsäuren mit 35% einen hohen Anteil haben. Es gibt zwei Gruppen von mehrfach ungesättigten Fettsäuren, die Omega-6-Fettsäuren, hergeleitet aus der Linolsäure und die Omega-3-Fettsäure, die aus Alpha-Linolensäure gebildet wird. Linolsäure und Alpha-Linolensäure sind essenziell, d.h. können nicht selbst hergestellt, sondern müssen über die Nahrung zugeführt werden. Abb. 1 zeigt den Stoffwechselweg der mehrfach ungesättigten Fettsäuren, die im Körper durch Umwandlung der essenziellen Linolsäure bzw. der essenziellen Alpha-Linolensäure mit Hilfe des Enzyms Delta-6-Desaturase hergestellt werden. Arachidonsäure (AA) und Docosahexaensäure (DHA) sind in hoher Konzentration im Gehirn vorhanden; sie sind bei der Aufrechterhaltung von Funktionen der Nervenzellmembran wichtig und tragen zur neuronalen Signalübertragung bei. Mehrfach ungesättigte Fettsäuren sind zudem Vorstufen einer Gruppe höchst aktiver kurzlebiger Moleküle, der Prostaglandine, die unter anderem mit der dopaminergen Neurotransmission interagieren.

Ein DHA-Mangel konnte mit verschiedenen neuropsychologischen Defiziten einschließlich kognitiver Beeinträchtigungen (Birch et al., 2000) und reduzierter zerebraler Funktionen (Jamieson et al., 1999) vor allem bei Kleinkindern in Verbindung gebracht werden. Bei Erwachsenen ist eine optimale Balance zwischen Omega-3- und Omega-6 Fettsäuren für normale neuronale Funktionen wesentlich (vgl. Schachter et al., 2005).

Eine direkte Zufuhr von Gamma-Linolensäure, Docosahexaensäure, Eicosapentaensäure und Arachidonsäure ist über Fisch- und Pflanzenöle möglich (siehe Tab. 1). Fleisch und Milchprodukte enthalten Arachidonsäure. Mehrfach ungesättigte Fettsäuren können auch über Fertigpräparate, z.B. Efalex aufgenommen werden, das Arachidonsäure, Docosahexaensäure, Gamma-Linolensäure und Eicosapentaensäure enthält.

Fettsäuren und ADHS

In ihrem für die Agency for Healthcare Research and Quality beim U.S. Department of Health and Human Services erstellten systematischen Report zur Wirkung von Omega-3-Fettsäuren auf die seelische Gesundheit fanden Schachter et al. (2005) bis Ende 2003 insgesamt drei veröffentlichte Studien zum Zusammenhang zwischen ADHS-Symptomen und der Konzentrationen von Omega-3- oder Omega-6/Omega-3-Fettsäuren im Blut (Mitchell et al., 1983, 1987; Stevens et al., 1995). Während die Studie von Mitchell et al. (1985) keine eindeutigen Unterschiede in der Fettsäurekonzentration bei verhaltensauffälligen im Vergleich zu unauffälligen Kindern erbrachte, konnten die Autoren in ihrer zweiten Studie (Mitchell et al., 1987) bei 48 hyperaktiven Kindern signifikant erniedrigte Serum-Fettsäurekonzentrationen an Docosahexaensäure, Dihomo-Gammalinolensäure und Arachidonsäure im Vergleich zu 49 unauffälligen Kindern feststellen.

In der Studie von Stevens et al. (1995) wiesen 53 Studienteilnehmer mit ADHS signifikant niedrigere Konzentrationen an mehrfach ungesättigten Fettsäuren im Plasma (AA, EPA und DHA) und in Erythrozytenmembranen (AA und Adrensäure) auf als 43 Kontrollteilnehmer. Darüber hinaus lagen bei einer Untergruppe aus 21 Studienteilnehmern mit ADHS, die viele Symptome für Defizite an essentiellen Fettsäuren aufwiesen, die Plasmakonzentrationen für AA und DHA signifikant unter denjenigen von 32 Studienteilnehmern mit ADHS mit wenigen Symptomen für einen Mangel essentieller Fettsäuren. Die wenigen vorliegenden Studien weisen somit überwiegend auf einen Zusammenhang zwischen ADHS-Symptomen und reduzierten Konzentrationen mehrfach ungesättigter Fettsäuren im Blutplasma oder in Erythrozytenmembranen hin. Allerdings wurden in keiner der Studien die formalen Diagnose-Kriterien für ADHS / Hyperkinetische Störungen eingesetzt.

Fettsäuren als primäre Therapie

Interventionsstudien, die lediglich DHA (Voigt et al., 1999) oder Nachtkerzenöl (eine Quelle für Omega-6-Fettsäuren) verwendeten (Aman et al., 1987, Arnold et al., 1989, 1994), berichteten über schwankende, jedoch größtenteils erfolglose Resultate. In ihrem systematischen Report zur Wirksamkeit von Omega-3-Fettsäuren auf die seelische Gesundheit kommen Schachter et al. (2005) bei Analyse der bis Ende 2003/ Anfang 2004 veröffentlichten vier Studien zur Wirksamkeit ungesättigter Fettsäuren auf ADHS-Symptome überwiegend auf negative Ergebnisse. Die Autoren fassen die Ergebnisse der Studien zur Wirksamkeit ungesättigter Fettsäuren als primäre Therapie (Richardson et al., 2002; Hirayama et al., 2004; Brue et al., 2001, Harding et al. 2003) dahingehend zusammen, dass die Effekte bestenfalls als inkonsistent zu bezeichnen sind. Die Studien zeigen keine durchgängige Verbesserung in den klinischen Ergebnissen und keine der Studien nutzt die formalen Diagnosekriterien zur Identifikation von ADHS.

Die Studien von Hirayama et al. (2004) (Nahrungsmittel mit hohem Anteil von Fischöl, vor allem Docosahexaensäure und Eicosapentaensäure) und Harding et al. (2003) (Kombination aus mehreren Fettsäuren) konnten keine signifikanten Differenzen zwischen den Therapie- und Placebo-Gruppen nachweisen, wobei die Studie von Harding et al. (2003) auf Grund von Selektionsfehlern vermutlich unzuverlässig ist. Zwei Studien, in denen einige signifikante Effekte gefunden wurden, verwendeten eine Kombination aus verschiedenen Omega-3-Fettsäuren und Omega-6-Fettsäuren sowie teilweise anderen Substanzen (Richardson & Puri, 2002; Brue et al., 2001). Brue et al. (2001) konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der von Eltern und von Lehrern beurteilten Unaufmerksamkeit nachweisen. Die von den Lehrern beurteilte Hyperaktivität/Impulsivität verbesserte sich in der Interventionsgruppe stärker als in der Kontrollgruppe; allerdings wurden bezüglich der Eltern-Einschätzung gegenteilige Ergebnisse erzielt. In der Studie von Richardson & Puri (2002) erhielten die Kinder der Interventionsgruppe eine Kombination aus Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren. Von den 41 eingeschlossenen Patienten wurde die Studie von 15 Patienten in der Interventionsgruppe und von 14 Patienten in der Placebogruppe beendet. In der Interventionsgruppe konnten bei Behandlungsende auf 3 von 14 Erfolgsmaßen Therapieeffekte belegt werden: in der Therapiegruppe zeigten sich bei Therapieende im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant geringere Auffälligkeiten bezüglich der von den Eltern beurteilten Unaufmerksamkeit (DSM-IV), dem globalen ADHS-Index nach Conners und hinsichtlich psychosomatischer Symptome. Auf drei weiteren Skalen fanden sich statistische Trends. Durch die geringen Stichprobengrößen hat diese Studie eine geringe statistische Power; die signifikanten Effekte liegen im Bereich von etwa einer halben Standardabweichung, was auf eine Effektstärke hinweist, die etwa halb so groß ist wie bei Psychostimulanzien.

Fettsäuren als ergänzende Therapie

In ihrem systematischen Bericht beschreiben Schachter et al. (2005) drei Studien, welche die Wirksamkeit von mehrfach ungesättigten Fettsäuren als ergänzende Therapie zur Pharmakotherapie untersuchen, d.h. in Gruppen, die bereits pharmakologisch behandelt wurden (Brue et al., 2001; Voigt et al., 2001; Stevens et al., 2003). Die Ergebnisse dieser Studien sind tendenziell noch ungünstiger als die Ergebnisse zu Fettsäuren als primäre Therapieformen. Voigt et al. (2001) untersuchten die Supplementierung von DHA bei n=63 Kindern im Alter von 6-12 Jahren mit der Diagnose ADHS, die bereits erfolgreich mit Stimulanzien behandelt wurden. Die Autoren fanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf neuropsychologischen Tests zur Unaufmerksamkeit und bei den erhaltensbeurteilungen der Eltern. Sie fanden allerdings nicht-signifikante klinische Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, die mit DHA-Plasmaspiegeln korrespondierten.

Stevens et al. (2003) fanden fast keine Hinweise auf einen klinischen Nutzen der Kombination von Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren im Vergleich zu Olivenöl-Placebo bei Kindern mit ADHS-Symptomatik und Durst-Symptomen sowie Hautproblemen, die auf Omega-3-Defizite hinweisen. Nur vier Patienten der Gruppe erhielten keine ADHSSpezifische Medikation. Signifikante Therapieeffekte konnten nur auf 2 von 16 Erfolgsmaßen belegt werden (aggressives Verhalten im Urteil der Eltern und Aufmerksamkeitsprobleme im Urteil der Lehrer). Die Supplementierung führe nicht zu einer deutlichen Verminderung der Durst-/Haut-Symptome. Bezüglich der Veränderungen der Blutplasmakonzentrationen der Fettsäuren fanden sich ebenfalls keine Unterschiede. In der Studie von Brue et al. (2001) in Stichproben, die bereits medikamentös behandelt wurden, konnten Therapieeffekte durch die Nahrungsmittelergänzung bezüglich der Verminderung der Unaufmerksamkeit nach dem Urteil der Lehrer festgestellt werden. Hinsichtlich der Hyperaktivität-Impulsivität und hinsichtlich der Einschätzung der Eltern ließen sich keine Effekte nachweisen.

Oxford-Durham Study

In die systematische Übersicht von Schachter et al. (2005) ist eine sehr interessante aktuelle Studie, die Oxford-Durham Study nicht eingegangen, die Richardson & Montgomery (2006) in Pediatrics publizierten (siehe auch: Für Sie gelesen). In dieser Studie wurde die Behandlung von Kindern im Alter von 5 bis 12 Jahren mit der Diagnose einer Koordinationsstörung untersucht, wobei die Mehrzahl der Kinder zusätzlich zu den Koordinationsstörungen ausgeprägte Lese- und Rechtschreibstörungen sowie ADHSSymptome aufwies: von den 60 Kindern der Interventionsgruppe zeigten 55 Kinder deutliche Lese- / Rechtschreibschwächen und 50 Kinder ausgeprägte ADHSSymptome; von den 57 Kindern der Placebo Gruppe wurden bei allen deutliche Lese-/ Rechtschreibprobleme sowie bei 52 Kindern ausgeprägte ADHS-Symptome festgestellt. Das durchschnittliche Lese- und Rechtschreibalter lag etwa ein Jahr unter dem chronologischen Alter und auf dem Conners-Lehrerfragebogen zur Erfassung von ADHS-Symptomen lagen die Fragebogen-Werte durchschnittlich etwa eine Standardabweichung über den entsprechenden Populationsnormen.

Die Behandlung bestand aus einer Kombination von Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren (täglich 6 Kapseln mit 80% Fischöl und 20% Nachtkerzenöl = 558 mg Eicosapentaensäure, 174 mg Docosahexaensäure (DHA), 60 mg Gamma-Linolensäure, 9.6 mg Vitamin E) über einen Zeitraum von drei Monaten. Hinsichtlich der motorischen Funktionen konnten keine Behandlungseffekte nachgewiesen werden, wohl aber hinsichtlich der Lese- und Rechtschreibfertigkeiten sowie der ADHS-Symptomatik und anderer emotionaler und Verhaltensprobleme im Urteil der Lehrer. Die Effekte zeigten sich auf allen Skalen zur Erfassung von ADHS-Symptomen sowie von aggressiven Verhaltensauffälligkeiten und ängstlichem Verhalten. Lediglich auf 2 von 13 Erfolgsmaßen konnte kein Effekte nachgewiesen werden (Perfektionismus und soziale Probleme). Auf der globalen ADHS-Skala wurde eine Reduktion von 0,5 Standardabweichung festgestellt – nur noch 23 % der Kinder waren bei Behandlungsende in der klinisch auffälligen Gruppe. Nach Beendigung der dreimonatigen Intervention wurde die Placebogruppe ebenfalls auf die Nahrungsergänzung umgestellt (einseitiges Crossover). Diese Crossover-Gruppe verbesserte sich in den nachfolgenden 3 bis 6 Monaten ebenfalls hinsichtlich der Verhaltensauffälligkeiten und der Lese- und Rechtschreibleistung.

Abbildung 2 (nicht in dieser Version) zeigt die Ergebnisse der Studie auf dem ADHS-Index nach DSM-IV der Conners-Skala in der ersten Phase (randomisierte Parallelgruppe: Verum versus Placebo) und in der zweiten Phase mit einseitigem Crossover der Placobogruppe in Verum. Diese Studie ist - sowohl was die methodische Durchführung als auch die Ergebnisse betrifft - recht beeindruckend. In einer Gruppe von Kindern mit Koordinationsstörungen und deutlichen ADHS-Symptomen sowie überwiegend geringen Lese- und Rechtschreibfähigkeiten lässt sich die ADHS-Symptomatik nach dem Urteil der Lehrer durch die Kombination von Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren deutlich vermindern. Die Effektstärken entsprechen dabei gut der Hälfte jener Effekte, die üblicherweise mit Methylphenidat erreicht werden. Allerdings wurde die Stichprobe systematisch über Schulen gewonnen, sie stellt also keine klinische Inanspruchnahme-Stichprobe dar und es wurden keine formalen Diagnosen auf der Basis von DSM-IV ermittelt. Die Beurteilungen der Kinder durch die Lehrer zeigen jedoch, dass die Kinder mehrheitlich eine überdurchschnittlich ausgeprägte ADHS-Symptomatik hatten. Ein weiterer Nachteil der Studie sind fehlende Beurteilungen durch die Eltern.

Schlussfolgerungen

Insgesamt sind die Ergebnisse der vorliegenden Studien zur Wirksamkeit von mehrfach ungesättigten Fettsäuren uneinheitlich. Nimmt man die neueste Studie von Richardson & Montgomery (2006) mit in eine

Gesamtbewertung auf, so kann sich ein vorsichtiger Optimismus einstellen, der sich jedoch erst nach weiteren positiven Studien (die auch von anderen Studiengruppen durchgeführt werden müssten) in eine Behandlungsempfehlung verwandeln kann. Vor allem fehlen Studien an klinischen Gruppen mit diagnostizierter ADHS. Wenn Effekte vorliegen, dann scheinen sie unter denen von Methylphenidat zu liegen und die Effekte lassen sich erst nach etwa 3 Monaten belegen. Für Patienten mit ausgeprägter ADHSSymptomatik, bei denen ein dringender Interventionsbedarf vorliegt, kann nach dem gegenwärtigen Stand der Forschung eine Nahrungssupplementierung nicht empfohlen werden, da notwendige pharmakologische oder verhaltenstherapeutische Intervention nicht zu Gunsten des fraglichen Erfolges einer Ernährungstherapie hinausgezögert werden können. Eine Anwendung bei weniger stark ausgeprägter Symptomatik und eventuell auch im subklinischen Bereich ist vorstellbar. Wie bei allen Therapien sollten jedoch auch hier die individuellen Effekte genau geprüft werden; da bei dieser Therapieform insgesamt von eher geringeren Effekten auszugehen ist, sind solche individuellen Prüfungen noch wichtiger. Die vorliegenden Studien zur Wirksamkeit mehrfach ungesättigter Fettsäuren als ergänzende Therapie bei Patienten, die bereits erfolgreich auf Pharmakotherapie eingestellt sind (und eventuell noch eine Restsymptomatik aufweisen), lassen kaum Hoffnung auf zusätzliche Effekte aufkommen, wobei die methodische Qualität dieser Studien auch sehr begrenzt ist. Bei Patienten, die ausgeprägt auf Pharmakotherapie respondieren, ist es jedoch prinzipiell schwer, zusätzliche Effekte von alternativen Therapien, auch beispielsweise von Verhaltenstherapie, zu belegen. Interessanter wären Studien an solchen Patientengruppen, die nicht oder nur in geringem Maße von Pharmakotherapie profitieren. Eine Kombination von Ernährungstherapien mit Verhaltenstherapie könnte interessant sein, es liegen dazu jedoch noch keine Studien vor. Beim gegenwärtigen Stand der Erkenntnisse ist eine direkte Kombination von Ernährungstherapie mit anderen Therapieformen wenig zu empfehlen, da bei paralleler Anwendung die Wirksamkeit der einzelnen Therapien nicht geprüft und so nicht erkannt werden kann, wenn eine Therapiekomponente überflüssig ist. Prinzipiell sind sequenzielle, zeitlich versetzte Kombinationen hilfreicher, weil dann auch die Effekte der einzelnen Therapien eher abzuschätzen sind.

Literatur

- Arnold, L.E., Kleykamp, D., Votolato, N.A., Taylor, W.A., Kontras, S.B., Tobin, K. (1989). Gamma-linolic for attention deficit hyperactivity disorder: placebo-controlled comparison to D-amphetamine. *Biol. Psychiatry* 25, 222-228.
- Aman, M.G., Milichell, E.A., Turbott, S.H. (1987). The effects of essential fatty-acid supplementation by Efanol in hyperactive children. *J. Abnorm. Child Psychol.* 15, 75-90.
- Arnold, L.E., Kleykamp, D., Votolato, N.A., Gibson, R.A., Horrocks, L. (1994). Potential link between dietary-intake of fatty-acids and behavior: pilot exploration of serum-lipids in attention-deficit hyperactivity disorder. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 4, 171-182.
- Birch EE, Garfield S, Hoffman DR et al. A randomized controlled trial of early dietary supply of long-chain polyunsaturated fatty acids and mental development in term infants. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42(3):174-181.
- Brue AW, Oakland TD, Evans RA. The use of a dietary supplement combination and an essential fatty acid as an alternative and complementary treatment for children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Sci Rev Altern Med* 2001; 5(4):187-194.
- Burgess, Stevens, Zhang, Peck: Long-chain polyunsaturated fatty acids in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71, 327-330.
- Hirayama S, Hamazaki T, Terasawa K. Effect of docosahexaenoic acid-containing food administration on symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder - A placebo-controlled double-blind study. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58(3):467-473.
- Jamieson EC, Farquharson J, Logan RW et al. Infant cerebellar gray and white matter fatty acids in relation to age and diet. *Lipids* 1999; 34(10):1065-1071. (33) Simopoulos AP. Importance of Omega-3 Fatty Acids in Mental Health. *Clinical Characteristics and Serum Essential Fatty Acid Levels in Hyperactive Children. Clinical Pediatrics* Vol. 26, No. 8, 406-411, 1987.
- 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(2):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
- Schachter H, Kourad K, Merali Z, Lumb A, Tran K, Miguez M, et al. Effects of Omega-3 Fatty Acids on Mental Health. Evidence Report/ Technology Assessment No. 116. (Prepared by the University of Ottawa Evidence-based Practice Center, Under Contract No. 290-02-0021.) AHRQ Publication No. 05-E022-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. July 2005.
- Stevens L, Zhang W, Peck L et al. EFA supplementation in children with inattention, hyperactivity, and other disruptive behaviors. *Lipids* 2003; 38(10):1007-1021.
- Stevens, Zentall, Deck, Abate, Watkins, Lipp, Burgess: Essential fatty acid metabolism in boys with attention deficit hyperactivity disorder. *American J. Clin. Nutr.* 62 (4): 761-768, 1995
- Voigt RG, Llorente AM, Jensen CL et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr* 2001; 139(2):189-196.

Diagnostik 24B

Das Kinder-Diagnostik-System (KIDS): ADHS

Hans-Christoph Steinhausen und Manfred Döpfner

Das Kinder-Diagnostik-System (KIDS) hat sich zum Ziel gesetzt, in einzelnen Bänden diagnostische Methoden zur Erfassung psychischer Störungen zusammenzufassen und zu integrieren. Neben *störungsübergreifenden Verfahren* (Breitbandverfahren), die ein breites Spektrum psychischer Auffälligkeiten abdecken, werden *Diagnosen generierende Checklisten und Interviews* dargestellt, die das klinische Urteil erfassen und die auf der Grundlage der Klassifikationssysteme von ICD-10 und DSM-IV entwickelt wurden. *Explorationsschemata und spezifische Beurteilungssysteme* dienen der weiteren differenzierten Erfassung umschriebener Störungen. *Störungsspezifische Fragebogenverfahren* sollen ein differenziertes Bild einzelner Störungen liefern. Sie können sich eng an die Klassifikationssysteme anlehnen; müssen sich aber nicht zwangsläufig auf die Diagnosekriterien beziehen, sondern können in differenzierter Weise einzelne Störungsbilder oder Aspekte dieser Störungsbilder erfassen. Der erste Band des Kinder-Diagnostik-Systems stellt die Verfahren für Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörungen zusammen (Döpfner et al., 2006). Teilweise sind die Verfahren als Kopiervorlagen im Band abgedruckt. Abbildung 3 gibt eine Übersicht über die Diagnostik von Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) und die im Kinder-Diagnostik-System zusammengefassten Verfahren. Ausgangspunkte für die Einleitung einer diagnostischen Untersuchung sind Hinweise auf das Vorliegen einer ADHS. Der Untersucher erhält solche Hinweise aufgrund der spontan berichteten Probleme des Patienten oder aus einer systematischen allgemeinen diagnostischen Untersuchung auf psychische Störungen.

In einem ersten Schritt kann der Untersucher ein schnelles **ADHS-Screening** durchführen. Dazu eignet sich der *Screening-Bogen für Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (ADHS-Bogen)*, mit dem anhand von wenigen Fragen der Hinweis auf Vorliegen einer ADHS erhärtet werden kann.

Die **Eingangsdiagnostik** stützt sich erstens auf eine ausführliche klinische Exploration des Patienten und vor allem seiner Bezugspersonen und auf eine klinische Beurteilung der so gewonnenen Informationen sowie zweitens auf Fragebogenverfahren, in denen die Beurteilungen von Eltern, Erziehern oder Lehrern und auch die Einschätzung des Patienten selbst (etwa ab dem Alter von 10 Jahren) erhoben werden. Für die klinische Exploration können das halbstrukturierte *Explorationsschema für Hyperkinetische und Oppositionelle Verhaltensstörungen (ES-HOV)* oder der entsprechende *Elternfragebogen für hyperkinetische und oppositionelle Verhaltensprobleme (EF-HOV)* herangezogen werden. Alternativ kann das umfangreichere und höher strukturierte *ADHS-Elterninterview* durchgeführt werden. Die klinische Diagnose erfolgt anhand der *Diagnose-Checkliste für Hyperkinetische Störungen bzw. für Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (DCL-HKS; DCL-ADHS)*. Bei den standardisierten Fragebogenverfahren eignen sich vor allem der *Fremdbeurteilungsbogen für Hyperkinetische Störungen (FBB-HKS)* bzw. *für Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (FBB-ADHS)*, der von Eltern und von Lehrern bzw. Erziehern beantwortet werden kann und die Symptome von ADHS entsprechend den Kriterien von ICD-10 und DSM-IV erfasst. Ab dem Alter von 10 Jahren kann auch das Urteil des Patienten selbst anhand des *Selbstbeurteilungsbogens für Hyperkinetische Störungen (SBB-HKS)* bzw. *für Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörungen (SBB-ADHS)* erhoben werden. Die Eingangsdiagnostik sowie weitere ergänzende Verfahren ermöglichen die Diagnose einer ADHS (siehe Abb. 3). In Abhängigkeit von den geplanten therapeutischen Schritten sind dann meist weitere diagnostische Verfahren indiziert.

Zur Durchführung von **Psychoedukation, Beratung und Verhaltenstherapie** sind das *Elterninterview über Problemsituationen in der Familie (EI-PF)* mit dem dazu parallelen *Elternfragebogen über Problemsituationen in der Familie (EF-PF)* hilfreich, weil diese Instrumente differenziertere Informationen über spezifische Probleme in umschriebenen familiären Situationen liefern. Der *Fragebogen über Verhaltensprobleme bei den Hausaufgaben (FVH)* beschreibt die in Hausaufgaben-situationen auftretenden spezifischen Verhaltensprobleme. Zur differenzierten Beurteilung des Verhaltens im Unterricht kann der *Fragebogen zur Verhaltensbeurteilung im Unterricht (FVU)* herangezogen werden.

Zur weitergehenden **Diagnostik für eine medikamentöse Therapie** dienen die halbstrukturierte Checkliste zur organischen Abklärung und medikamentösen Therapie von Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (CM-ADHS), sowie der *Fragebogen über mögliche Nebenwirkungen von Medikamenten (NW-ADHS)* und der *Beurteilungsbogen zur Austestung medikamentöser Therapie bei ADHS (BM-ADHS)*. Die beiden *ADHS-Tagesprofilbögen für Eltern (ADHS-TAP-Eltern)* und für Lehrer (*ADHS-TAP-Lehrer*) können ebenfalls bei der medikamentösen Austestung und Dosisanpassung eingesetzt werden und sind besonders hilfreich bei der Überprüfung der Wirkdauer medikamentöser Therapie.

In Abbildung 2 sind keine **Verfahren für spezifische Altersgruppen** aufgeführt, die ebenfalls in diesem Band enthalten sind. Für Vorschulkinder liegt der *Fremdbeurteilungsbogen für Vorschulkinder mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (FBB-ADHS-V)* vor, in dem die Diagnosekriterien nach ICD-10 bzw. DSM-IV für Vorschulkinder adaptiert erhoben werden. Da Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen bei Erwachsenen zunehmend in den Fokus des Interesses rücken, sind in diesem Band auch Verfahren zur Erfassung der Symptomatik im Erwachsenenalter aufgenommen worden. Die Diagnose einer ADHS im Erwachsenenalter setzt voraus, dass die Problematik bereits im Kindesalter aufgetreten ist und auch aktuell die Diagnosekriterien erfüllt sind. Dabei ist es hilfreich, nicht nur das Selbsturteil des Patienten, sondern auch die Fremdeinschätzung von Bezugspersonen zu erfassen. Dies wird in vier *Fragebogen zur Erfassung von ADHS im Erwachsenenalter (FEA)* erfasst, welche die aktuellen und die früheren (im Kindesalter aufgetretenen) Probleme in der Selbsteinschätzung (*FEA-ASB, FEA-FSB*) und in der Fremdeinschätzung (*FEA-AFB, FEA-FFB*) erheben. Zwei weitere Verfahren zur Erfassung von ADHS-Symptomatik sind die *Selbstbeurteilungs-Skala zur Diagnostik der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung im Erwachsenenalter (ADHS-SB)*, die dem *ADHS-E/AS* sehr ähnlich ist und ebenfalls die Symptomkriterien von ADHS erhebt.

Zur **Verlaufskontrolle** der Symptomatik während der Behandlung können verschiedene Verfahren der Eingangsdagnostik eingesetzt werden (siehe Abb. 1), z.B. der *ADHS-Bogen* oder auch der *Fremdbeurteilungsbogen für Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (FBBADHS)*. Spezifische Verfahren zur Verlaufskontrolle, die auch eine Überprüfung der Veränderung individueller Probleme zulässt, sind die *ADHS-Klinische Gesamteinschätzung (ADHS-KGE)*, der *Problembogen*, der *Zielbogen* und für Kinder der *Detektivbogen*. Eine Verlaufskontrolle ist auch im entsprechenden Bereich des Explorationsschemas ES-HOV möglich. Bei medikamentöser Therapie können zusätzlich der *Fragebogen über mögliche Nebenwirkungen von Medikamenten (NW-ADHS)* und der Bereich Verlaufskontrolle in der *Checkliste zur medikamentösen Therapie (CM-ADHS)* Anwendung finden.

Therapie 24C

Kardiale Risiken bei Pharmakotherapie

Gerd Lehmkuhl, Manfred Döpfner & Klaus Skrodzki

In den letzten Monaten wurden in verschiedenen Medien (z.B. Die Süddeutsche Zeitung 11.02. 06; Deutsches Ärzteblatt vom 10.2.2006: <http://www.aerzteblatt.de/v4/news/newsdruck.asp?id=23086>) über kardiovaskuläre Risiken der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit ADHS mit Amphetamin, Dextroamphetamin oder Methylphenidat berichtet. Ein Beratergremium der US-Zulassungsbehörde (FDA) beschloss am 9.2.2006 der FDA zu empfehlen, dass den Psychostimulanzienpräparaten schriftliche Warnungen (black box warning) beizulegen seien, dass diese Medikationen das Risiko für Schlaganfall, Herzinfarkt und schwerwiegende kardiale Arrhythmien bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen erhöhen können. Dieses mögliche Risiko hat eine vorläufige Durchsicht von 22 Millionen Gesundheitsakten ergeben. Dabei sind 25 plötzliche unerklärte Todesfälle bei Patienten aufgetreten, die Psychostimulanzien einnahmen. Davon waren 18 Patienten mit Amphetaminsalzen behandelt worden, 8 mit Methylphenidat (eine Doppelgabe). Von den 19 Kindern und Jugendlichen erhielten 12 Jungen (im Alter von über 5 Jahren) Amphetamine und 7 Kinder Methylphenidat (3 retardiertes und 4 unretardiertes Methylphenidat). Komedikationen wurden nicht systematisch erfasst und diskutiert. Da in den USA mittlerweile 2,5 Millionen Kinder und 1,5 Millionen Erwachsene regelmäßig ADHS-Medikamente einnehmen – jährlich werden mehr als 30 Millionen Rezepte ausgestellt – stufte die US-Behörde das Risiko als gering ein. Doch die Gruppe der eingeladenen Sachverständigen, überwiegend Kardiologen,

kamen zu einer anderen Bewertung. Mit 15 gegen 0 Stimmen bei einer Enthaltung wurde die FDA aufgefordert, einen „medication guide“ verfügbar zu machen. Es handelt sich dabei um ein kürzlich von der FDA neu eingeführtes Informationsmaterial, das den Packungen neben dem Beipackzettel beigelegt oder von Apotheker abgegeben wird. Weiterhin sprachen sich die Experten mit 8 gegen 7 Stimmen bei einer Enthaltung für eine „black-box“-Warnung aller Medikamente aus, die für die Behandlung mit ADHS zugelassen sind. Dieser Warnhinweis zu Beginn der Fachinformation wird von der FDA in der Regel nur bei schwerwiegenden Risiken verlangt. Die Kommission Entwicklungspsychopharmakologie der deutschen kinder- und jugendpsychiatrischen Fachgesellschaften weist in ihrer Stellungnahme vom 2.3.2006 (<http://www.bkjpp.de/stn-stimulanzien-risiko.htm>) darauf hin dass die Rate der plötzlichen unerklärten Todesfälle bei Kindern und Jugendlichen, die mit Psychostimulanzien behandelt wurden, nie die Prävalenz von 1: 1.000.000 überschritt. Diese Rate ist somit niedriger als in der Allgemeinbevölkerung. Plizska (2005) stellt in einer Übersicht zu Methylphenidat Ereignisraten von 0,19 plötzlichen Todesfällen auf 100.000 Patientenjahren fest, im Vergleich zu 1,3 – 8,5 : 100.000 Patientenjahre in unausgelesenen, altersgemischten Stichproben. Am 22.3.06 entschied das Beratungsgremium der FDA, dass eine black box warning wegen kardiologischer Risiken nicht notwendig ist (<http://www.fdaadvisorycommittee.com/FDC/AdvisoryCommittee/TOC.htm>). In der Begründung dieser Entscheidung erklärt die Kommission, dass kardiovaskuläre Risiken bei Kindern mit ADHS nicht so hoch seien, wie das bei Erwachsenen der Fall sei, ausgenommen bei Kindern mit kardiovaskulären Auffälligkeiten. Die bereits bestehenden Warnhinweise in den Fachinformationen für Amphetamine sollten auf alle zugelassenen Medikamente zur Behandlung von ADHS ausgedehnt werden. Außerdem empfahl auch diese Kommission, einen medication guide zu entwickeln, in dem die Risiken zur Entwicklung von psychischen Störungen, Aggressivität und kardiovaskulären Problemen beschrieben werden. Sowohl die Warnhinweise in den Fachinformationen als auch die Informationen in dem medication guide sollten auf alle Medikamente zur Behandlung von ADHS, einschließlich Strattera (Atomoxetin), Adderall (Amphetamin) und Methylphenidat-Produkte wie Concerta oder Ritalin bezogen sein.

Empfehlungen der Fachgesellschaften und Leitlinienkommissionen

Die amerikanische Fachgesellschaft (AACAP) empfiehlt, Kinder vor einer Behandlung mit Psychostimulanzien körperlich zu untersuchen. Eine Blutdruck- und Pulsmessung sowie eine gründliche Anamneseerhebung, die explizit nach körperlicher Belastbarkeit fragt, nach Episoden von Müdigkeit und Erschöpfung oder Brustschmerzen unter Belastung wird ausdrücklich angeraten. Ebenfalls soll die Familienanamnese nach plötzlich ungeklärten Todesfällen, Herzerkrankungen oder eigenen Herzerkrankungen des Patienten erfragt werden. Erst wenn eine anamnestische Angabe diesbezüglich positiv ist, soll die Überweisung zu einem Kinderkardiologen erfolgen. Die bislang gültigen Leitlinien der deutschen kinderpsychiatrischen Fachgesellschaften zur Behandlung von hyperkinetischen Störungen (Döpfner & Lehmkuhl, 2003) empfehlen vor Beginn einer Therapie mit Psychostimulanzien eine sorgfältige kinder- und jugendpsychiatrische sowie eine internistische und neurologische Untersuchung. Blutdruck und Puls sollten kontrolliert werden. Im Verlauf sollten auch Körpergröße und Gewicht erfasst werden. In der in diesem Jahr noch erscheinenden überarbeiteten Version wird vermutlich ein spezifischer Hinweis entsprechend den genannten Empfehlungen der amerikanischen Fachgesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie aufgenommen werden. Vergleichbare Empfehlungen gibt die Arbeitsgemeinschaft Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung der Kinder- und Jugendärzte in ihrer Stellungnahme zu fraglichen kardiovaskulären Risikofaktoren unter der Behandlung mit Stimulanzien (<http://www.agadhs.de>): Grundsätzlich sollte bei jedem Patienten Größe, Gewicht, RR und Herzfrequenz initial und im Verlauf regelmäßig kontrolliert werden und eine sorgfältige körperliche und neurologische Untersuchung erfolgen, wie es auch in der Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin (Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e.V. & Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, 2003) empfohlen wird. Die Empfehlungen einer europäischen Leitliniengruppe zur Diagnostik und Therapie von hyperkinetischen Störungen (Taylor et al., 2002) und die im Druck befindlichen Empfehlungen dieser Gruppe zur medikamentösen Therapie mit länger wirksamen Präparaten machen vergleichbare Aussagen. Die Mitglieder der Kommission Entwicklungspsychopharmakologie der kinder- und jugendpsychiatrischen Fachverbände empfehlen, bei jedem mit Stimulanzien behandelten Patienten, auch bei negativen Anamneseangaben, ein EEG und EKG durchzuführen. Ebenfalls sollten Laboruntersuchungen von Blutbild, Transaminasen, Bilirubin und Kreatinin erfolgen. Bei komplikationsloser Therapie in jährlichen Abständen routinemäßig EKG- und RR-Kontrollen (<http://www.bkjpp.de/stn-stimulanzien-risiko.htm>).

Eine solche weitgehende Empfehlung ist bislang weder national noch international von einer Leitliniengruppe aufgenommen worden und die zu diesem Thema geführten Diskussionen sprechen auch nicht dafür, dass eine solche Empfehlungen in die gerade in Überarbeitung befindlichen deutschen Leitlinien der Fachgesellschaften für Kinder- und Jugendmedizin und für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie aufgenommen werden. Die Stellungnahme der Bundesärztekammer zur Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS). (Kurzfassung: Bundesärztekammer, 2005; Langfassung: <http://www.bundesaerztekammer.de/30/Richtlinien/Wb/index.html>) geht auf die kardialen Wirkungen bei Methylphenidat oder Amphetamin nicht ein und bezüglich der EEG-Kontrolle empfiehlt die Expertenkommission der Bundesärztekammer die Ableitung eines EEGs, wenn es Hinweise auf mögliche Anfallsäquivalente oder eine familiäre Epilepsiebelastung gibt.

Schlussfolgerung

Es gibt bislang keine Hinweise auf eindeutig erhöhte kardiale Risiken bei der medikamentösen Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit ADHS mit Psychostimulanzien (Methylphenidat, Amphetamin) oder mit Atomoxetin. Bei Kindern mit Hinweisen auf kardiale Beeinträchtigungen (Anamnese, körperliche Untersuchung) werden die Empfehlungen der amerikanischen Fachgesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie als besonders hilfreich erachtet. Vor einer medikamentösen Behandlung sollten Kinder und Jugendliche mit ADHS körperlich untersucht werden, einschließlich Blutdruck- und Pulsmessung, sowie einer gründlichen Anamnese erhoben werden, die explizit nach körperlicher Belastbarkeit fragt, nach Episoden von Müdigkeit und Erschöpfung oder Brustschmerzen unter Belastung, Herzerkrankungen des Patienten. In der Familienanamnese sollten plötzliche und ungeklärte Todesfälle, Herzerkrankungen erfragt werden. Erst wenn Hinweiszeichen auf ein kardiales Risiko vorliegen, sollten weitergehende Untersuchungen bzw. eine Überweisung zu einem Kinderkardiologen erfolgen.

Literatur

Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e.V., Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (2003): Leitlinien Kinderheilkunde und Jugendmedizin – R7 Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) [erstellt von: Grosse KP, Skrodzki K, 2001]. München: Urban & Fischer.

Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e.V., Stellungnahme zu fraglichen kardiovaskulären Risikofaktoren unter der Behandlung mit Stimulanzien, <http://www.ag-adhs.de/public/index.php> von Skrodzki K; Gromball J; 2006

Bundesärztekammer. (2005a). Stellungnahme zur „Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) – Kurzfassung. Deutsches Ärzteblatt, 102, A 3609 - A 3616.

Bundesärztekammer (2005b). Stellungnahme zur „Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) – Langfassung, von <http://www.bundesaerztekammer.de/30/Richtlinien/Empfidx/ADHS/Lang/index.html>

Döpfner, M., & Lehmkühl, G. (2003). Hyperkinetische Störungen (F90). In Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, Berufsverband der Ärzte für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie in Deutschland & Bundesarbeitsgemeinschaft der leitenden Klinikärzte für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie (Hrsg.), Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter (2. Aufl., S. 237-249). Köln: Deutscher Ärzte Verlag.

Taylor, E., Döpfner, M., Sergeant, J., Asherson, P., Banaschewski, T., Buitelaar, J., Coghill, D., Danckaerts, M., Rothenberger, A., Sonuga-Barke, E., Steinhausen, H.-C., & Zuddas, A. (2004). Clinical guidelines for hyperkinetic disorder- first upgrade. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 13, supplement 1, I/7 - I/30

Für Sie gelesen: 24D

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

Zusammenfassung

Die Studie wurde in dieser Ausgabe des ADHS-Report bereits vorgestellt. Daher an dieser Stelle das englische Original-abstract:

Background. Developmental coordination disorder (DCD) affects 5% of school-aged children. In addition to the core deficits in motor function, this condition is associated commonly with difficulties in learning,

behavior, and psychosocial adjustment that persist into adulthood. Mounting evidence suggests that a relative lack of certain polyunsaturated fatty acids may contribute to related neurodevelopmental and psychiatric disorders such as dyslexia and attention-deficit/hyperactivity disorder. Given the current lack of effective, evidence-based treatment options for DCD, the use of fatty acid supplements merits investigation. Methods. A randomized, controlled trial of dietary supplementation with -3 and -6 fatty acids, compared with placebo, was conducted with 117 children with DCD (5–12 years of age). Treatment for 3 months in parallel groups was followed by a 1-way crossover from placebo to active treatment for an additional 3 months.

Results. No effect of treatment on motor skills was apparent, but significant improvements for active treatment versus placebo were found in reading, spelling, and behavior over 3 months of treatment in parallel groups. After the crossover, similar changes were seen in the placebo-active group, whereas children continuing with active treatment maintained or improved their progress.

Conclusions. Fatty acid supplementation may offer a safe efficacious treatment option for educational and behavioral problems among children with DCD. Additional work is needed to investigate whether our inability to detect any improvement in motor skills reflects the measures used and to assess the durability of treatment effects on behavior and academic progress.

Kommentar:

Diese neueste, methodisch sehr sauber durchgeführte Studie stellt den bisher stärksten Beleg für die Wirksamkeit mehrfach ungesättigter Fettsäuren bei der Verminderung von ADHS-Symptomen dar. Die Hauptschwäche der Studie ist die Tatsache, dass es sich nicht um eine klinische Inanspruchnahmestichprobe handelt und die Diagnose ADHS nicht überprüft worden ist, sondern dass die Stichprobe sich aus Kindern mit motorischen Koordinationsproblemen, meist auch Lese- und Rechtschreibschwierigkeiten und deutlich erhöhter ADHS-Symptomatik nach Einschätzung der Lehrer zusammensetzt, die über Schulen für diese Studie rekrutiert wurden. Außerdem wurden die Effekte auf das Verhalten ausschließlich nach dem Urteil der Lehrer überprüft und das Elternurteil wurde nicht einbezogen. Dennoch gibt diese Studie Anlass zu einem vorsichtigen Optimismus, was die Behandlung von ADHS mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren betrifft. Allerdings sind weitere Studien nötig, um eine eindeutige Behandlungsempfehlung auszusprechen.