



Frank Beer

Pharmakotherapie komorbider Störungen:

# Tics, Zwänge, ADHS, affektive Störungen

Frank Beer, Dieter Schlamp, Franz Joseph Freisleder  
Heckscher-Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, München

psycho<sup>neuro</sup> 2004; 30 (5): 263–269

**W**ährend hinsichtlich neurobiologischer Grundlagen und der medikamentösen Behandlung isolierter psychiatrischer Störungsbilder auf relativ breites Wissen zurückgegriffen werden kann, findet der Aspekt des gemeinsamen Auftretens verschiedener psychiatrischer Erkrankungen (Korbidität) erst in den letzten Jahren zunehmende Beachtung. Im klinischen Alltag stellt die Pharmakotherapie komorbider Störungen ein häufiges praktisches Problem dar. Im Folgenden soll eine praxisbezogene Übersicht zur medikamentösen Behandlung relevanter komorbider Störungsbilder aus dem Bereich der Kinder- und Jugendpsychiatrie, vor dem Hintergrund neurobiologischer Grundlagen, verfügbarer Literatur und eigener klinischer Erfahrung gegeben werden.

## ■ Epidemiologie

Erste systematische quantitative Erhebungen zur Korbidität im Fachbereich der Kinder- und Jugendpsychiatrie stammen aus der zweiten Hälfte der 80er-Jahre, seither steigt die Zahl der Publikationen sprunghaft an (1). Die Betonung des Korbiditätsprinzips mit Einführung der ICD-10 bzw. DSM-IV spielt möglicherweise eine Rolle. Zu beachten ist der zeitliche Verlauf des Auftretens (simultan vs. sukzessiv), der oft nicht ausreichend differenziert wird.

Die Angaben zur Prävalenz komorbider Störungen unterliegen einer hohen Streubreite. Für das ge-

*Bei der Pharmakotherapie komorbider Störungen wird i.d.R. die im Vordergrund stehende Störung zunächst isoliert behandelt. Eine Monotherapie ist zu bevorzugen, bei Kombinationsbehandlungen sind mögliche Interaktionen zu berücksichtigen. Unter Ausnutzung zugrundeliegender neurobiologischer Mechanismen kann z.T. die Symptomatik beider Störungen durch die Gabe einer Substanz gebessert werden. Dies gilt z.B. für Antidepressiva mit noradrenerger Wirkkomponente (Moclobemid, Atomoxetin, Reboxetin) bei ADHS und depressiven Störungen. Bei Ticstörungen und komorbider hyperkinetischer Störung können durch Neuroleptika (z.B. Risperidon) günstige Effekte auf die Ticsymptomatik, Impulsivität und Hyperaktivität erwartet werden, während sich Aufmerksamkeitsdefizite unter Umständen verschlechtern. Stimulanzien können zu einer Exazerbation einer Ticsymptomatik führen, weshalb bei hyperkinetischen Störungen und komorbider Ticstörung Zurückhaltung bei der Gabe von Stimulanzien geboten ist, jedoch keine Kontraindikation besteht.*

meinsame Auftreten von ADHS mit affektiven Störungen wird eine Häufigkeit von 15–75% angegeben (18), eines Tourette-Syndroms mit ADHS 25–85% (6), von Zwangsstörungen mit ADHS 6–33% (5), von Zwangsstörungen und Tourette-Syndrom/Ticstörungen 13–26% (9). Zumeist sind psychische Störungen bei Kindern und Jugendlichen in ihrer Ätiologie und Klinik heterogen. Aus diesem Grund werden höhere Korbiditätsraten als im Bereich der Erwachsenenpsychiatrie gefunden (1, 17). Multimodale Behandlungskonzepte werden daher bei fast allen psychischen Störungen des Kindes- und Jugendalters empfohlen.

## ■ Klinik

Zur Klinik der Zwangs- und Ticstörungen dürfen wir auf die Beiträge von Mehler-Wex und Kratz in diesem Heft verweisen. Hyperkinetische Störungen (ADHS) sind durch ein durchgehendes Muster von Un-

aufmerksamkeit, Überaktivität und Impulsivität gekennzeichnet. Die Symptomatik muss situationsübergreifend auftreten und im Vorschulalter beginnen. Eine Persistenz der Störung im Erwachsenenalter wird heute in einem bis zwei Drittel der Fälle angenommen (12).

Affektive bzw. emotionale Störungen bei Kindern und Jugendlichen umfassen i.W. depressive Störungen, Angststörungen, Phobien und im weiteren Sinne auch Zwangsstörungen. Depressionen werden in ihrer Häufigkeit oft unterschätzt. Nach einer neueren Metaanalyse der Literatur werden Prävalenzraten bei Kindern zwischen 0,4% und 2,5%, für Jugendliche zwischen 0,4% und 8,3% angegeben. Für die Dysthymie liegen die entsprechenden Zahlen bei 0,6% bis 1,7% für Kinder und 1,5% bis 8% für Jugendliche (3, 4). Vor der Pubertät erkranken Jungen häufiger, nach der Pubertät überwiegt das weibliche Geschlecht (11). Zu unterscheiden ist

**Tab. 1 Neurobiologische Störungsmechanismen**

Störungsbild	Neurotransmitterstörung	Lokalisation
ADHS	DA↓, NA↓	frontostriataler Regelkreis
Ticstörung	DA↑	Basalganglien
Zwangsstörung	5HT/DA-Ungleichgewicht 5HT↓ (Modulation)	orbitofrontal-subkortikaler Regelkreis
Depressive Störung	5HT↓, NA↓	?

ADHS=Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, DA=Dopamin, NA=Noradrenalin, 5HT=Serotonin

eine primäre affektive Störung von sekundären Belastungs- und Anpassungsstörungen. Komorbidität, insbesondere mit Angststörungen, ist häufig. Typische Merkmale emotionaler Störungen sind Ängstlichkeit, Verstimmtheit, sozialer Rückzug, Empfindsamkeit oder Beziehungsstörungen. Im Gegensatz zum Jugendalter, in dem sich die Symptomatik der des Erwachsenenalters angleicht, sind die klinischen Erscheinungsmuster bei Kindern oft weniger spezifisch. Eine genaue fachärztliche Diagnostik ist daher wesentlich.

Im Unterschied zu Europa werden im US-amerikanischen Raum häufiger manische und bipolare affektive Störungen im Kindesalter diagnostiziert und spezifisch pharmakologisch behandelt. Möglicherweise findet das Krankheitsbild bipolarer affektiver Störungen im Kindesalter im europäischen Raum noch zu wenig Beachtung.

### Neurobiologie einiger dopaminerg bzw. serotonerg Störungen Zwänge/Tics

Eine genetische Vulnerabilität wird bei beiden Störungen angenommen. Bei der Zwangserkrankung umfassen die neurobiologischen Störungen, im Unterschied zur Ticstörung, auch Frontalhirn-sensitive exekutive Funktionen. Im Wesentlichen wird eine Dysfunktion des orbitofrontal-subkortikalen Schaltkreises i.S. einer neuronalen Überaktivität im kognitiv-emotionalen Regulationssystem angenommen. Resultierend aus einer verringerten Hemmung des Thalamus durch den Globus pallidus wird eine verstärkte thalamokortikale Erregung postuliert. Neben weiteren Neurotransmittern wird einem serotonerg/dopaminerg Ungleichgewicht mit verminderter Serotoninak-

tivität eine besondere Rolle zugeschrieben, wofür insbesondere die Symptomsuppression durch serotonerg wirksame Antidepressiva spricht (13). Eine besondere Rolle des Dopamins bei einer Subgruppe mit Tics oder schizotypischen Persönlichkeitsmerkmalen wird diskutiert.

Bei den Ticstörungen wird eine Dysfunktion im sensomotorischen System i.S. einer mangelhaften motorischen Hemmung in den Basalganglien vermutet. Möglicherweise liegt dabei eine Überempfindlichkeit von Dopaminrezeptoren oder ein Überschuss Dopamin vor, wofür auch das Ansprechen der Symptomatik auf Neuroleptika spricht (13).

### Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitäts-Störung (ADHS)

Der ADHS liegt zumeist eine genetische Komponente zugrunde. Neben diesen vorwiegend konstitutionellen Formen gibt es eine wesentlich geringere Anzahl symptomatischer hyperkinetischer Störungen als Folge von Frontalhirnaffektionen oder anderer hirnganischer Beeinträchtigungen. Letztere sprechen häufig schlechter auf Psychopharmaka an. Die ADHS basiert auf einer Störung sogenannter exekutiver Funktionen als Folge einer Dysfunktion neuronaler Netzwerke frontokortiko-striataler Regelsysteme. In neurophysiologischen Studien konnte ein zentralnervöses Unerarousal und Inhibitionsdefizit v.a. im kognitiven und motorischen Regelsystem aufgezeigt werden. Neuroanatomisch finden sich umschriebene Volumenverminderungen, was für eine Abweichung in der Neurogenese spricht (14). Auf der Neurotransmitterebene kann eine verminderte Aktivität dopaminerg und noradrenerg frontostriataler Regelkreise angenommen werden. Diskutiert werden eine Dys-

### STALEVO® 50 STALEVO® 100 STALEVO® 150

STALEVO® 50 mg/12,5 mg/200 mg Filmtabletten  
STALEVO® 100 mg/25 mg/200 mg Filmtabletten  
STALEVO® 150 mg/37,5 mg/200 mg Filmtabletten

**Zusammensetzung:** STALEVO® 50 mg/12,5 mg/200 mg. Arzneilich wirksame Bestandteile: 50 mg Levodopa, 12,5 mg Carbidopa, 200 mg Entacapon. STALEVO® 100 mg/25 mg/200 mg. Arzneilich wirksame Bestandteile: 100 mg Levodopa, 25 mg Carbidopa, 200 mg Entacapon. STALEVO® 150 mg/37,5 mg/200 mg. Arzneilich wirksame Bestandteile: 150 mg Levodopa, 37,5 mg Carbidopa, 200 mg Entacapon. Sonstige Bestandteile der 3 Dosisstärken: Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Maisstärke, Mannitol (E421), Povidon K30 (E1201), Glycerol (E422), Hypromellose, Polysorbat 80, Eisen(III)-oxid (E172), Saccharose, Titandioxid (E171), Eisenoxidhydrat x H<sub>2</sub>O (E172). **Anwendungsgebiete:** STALEVO® wird bei Patienten mit Morbus Parkinson eingesetzt, bei denen „End-of-dose“-Fluktuationen im Krankheitsbild auftreten, die durch eine Behandlung mit Levodopa und einem Dopadecarboxylase-Hemmer nicht ausreichend stabilisiert sind. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegenüber Levodopa, Carbidopa, Entacapon oder einem sonstigen Bestandteil von STALEVO®. Engwinkelglaukom. Tumor der Nebenniere. Gleichzeitige Einnahme selektiver MAO-A- und MAO-B-Hemmer bzw. Einnahme nichtselektiver MAO-Hemmer. Malignes neuroleptisches Syndrom oder atraumatische Rhabdomyolyse in der Anamnese. Schwere Funktionsstörung der Leber. Patienten unter 18 Jahren. Schwangerschaft und Stillzeit. Besondere Vorsicht bei der Einnahme von STALEVO® ist erforderlich: Falls der Pat. schon einmal eine Herzattacke, Asthma oder andere Erkrankungen des Herzens, der Blutgefäße oder der Lunge gehabt hat. Falls Probleme mit der Leber vorliegen. Die Dosis muss möglicherweise angepasst werden. Falls der Pat. schon einmal eine Erkrankung der Nieren, der Leber, eine Hormonstörung, ein Magengeschwür, Krampfanfälle oder eine schwere psychische Erkrankung gehabt hat. Falls der Pat. sich depressiv verstimmt fühlt, Selbstmordgedanken hegt oder untypische Verhaltensänderungen an sich bemerkt. Falls ein chronisches Weitwinkelglaukom vorliegt; die Dosis muss möglicherweise angepasst und der Augeninnendruck überwacht werden. Falls andere Arzneimittel eingenommen werden, die den Blutdruck senken können; STALEVO® kann diese Reaktion verstärken. Falls es bei dem Patienten zu plötzlich einsetzenden Schlafepisodes kommt oder er starke Schläfrigkeit verspürt. Falls es nach Einleitung der Behandlung mit STALEVO® zu unwillkürlichen Bewegungen kommt oder sich diese verschlimmern. Falls sich schwere Muskelsteifigkeit, starke Muskelzuckungen, Zittern, Erregung, Verwirrtheit, Fieber, beschleunigter Herzschlag oder erhebliche Schwankungen des Blutdrucks einstellen. Falls die Behandlung mit STALEVO® abgebrochen werden muss, sollte STALEVO® möglichst stufenweise abgesetzt und die weitere Antiparkinson-Medikation angepasst werden. **Nebenwirkungen:** Die häufigsten Nebenwirkungen sind: unwillkürliche Bewegungen, Übelkeit, psychische Veränderungen einschließlich paranoider und psychotischer Symptome, Depression (möglicherweise mit Selbstmordgedanken) sowie Probleme mit dem Erinnerungsvermögen oder gezieltem Nachdenken, hämorrhagische rötlich-braune Verfärbung des Urins. Weniger häufige Nebenwirkungen sind: unregelmäßiger Herzschlag und Herzrhythmus; Schwindel oder Ohnmacht aufgrund niedrigen Blutdrucks; Benommenheit; ungewöhnliche Schläfrigkeit; plötzliche Verschlimmerung von Parkinson-Symptomen; Appetitverlust; Erbrechen; Blutungen im Magen-Darm-Trakt; Entwicklung eines Zwölffingerdarmgeschwürs; Bauchschmerzen; Mundtrockenheit; Verstopfung; Durchfall; Bluthochdruck; Entzündung der Beine; Schläfrigkeit; Halluzinationen; Verwirrtheit, unangenehme Träume; Müdigkeit; Muskelkrämpfe; vermehrte Schwitzen; häufigere Stürze; Veränderungen der Blutzellen und ihrer Bestandteile, was zu Müdigkeit, Ohnmacht, Infektionen führen kann. Blutungen; Brustschmerzen; Kurzatmigkeit; Kribbeln oder Taubheitsgefühl; Krampfanfälle. Seltene oder sehr seltene Nebenwirkungen sind: Erregung, Juckreiz und Hautausschläge, Abnahme oder Zunahme des Körpergewichts, Sehstörungen. **Verschreibungspflichtig.** Zulassungsinhaber: Orion Corporation, Orionintie 1, FIN-02200 Espoo, Finnland. Für Informationen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an den lokalen Vertreter des Zulassungsinhabers: Orion Pharma GmbH, Notkestraße 9, D-22607 Hamburg, Tel: 040/899689-0. Handelsformen: 30 Filmtabletten (N1), 100 Filmtabletten (N3), Stand der Information: Oktober 2003

funktion striataler postsynaptischer D<sub>4</sub>-Rezeptoren und präsynaptischer Dopamintransporter (DAT). SPECT-Untersuchungen konnten eine um etwa 70% erhöhte Dichte präsynaptischer striataler DAT bei erwachsenen ADHS-Patienten nachweisen. Noradrenalin spielt eine zentrale Rolle in der Modulation visueller, auditiver, somatosensorischer und motorischer Funktionen. Kognitive noradrenerge Funktionen wie Aufmerksamkeit und Vigilanz werden wahrscheinlich über  $\alpha_{2A}$ -adrenerge Rezeptoren im Kortex entfaltet (2, 12, 14). Für eine Beteiligung des noradrenergen Systems an der Pathophysiologie der ADHS sprechen die positiven Effekte noradrenerg wirksamer Antidepressiva auf die Symptomatik, wie auch die aktuelle Einführung der (in Deutschland noch nicht zugelassenen) noradrenergen Substanz Atomoxetin in die ADHS-Behandlung zeigt. Stimulanzien entfalten ihre Wirksamkeit wahrscheinlich über eine Erhöhung der Verfügbarkeit biogener Amine im synaptischen Spalt. Diskutiert wird eine DAT-Blockade für Methylphenidat. Amphetamin wirkt wahrscheinlich weniger spezifisch und entfaltet zusätzlich direkt dopaminerge und noradrenerge Effekte.

### ■ Affektive Störungen

Trotz intensiver Forschung gibt es bislang kein überzeugendes biologisches Erklärungsmodell der Depression. Eine multifaktorielle genetisch bedingte Vulnerabilität ist gesichert. Hervorzuheben ist die pathogenetische Heterogenität. Auf Dysfunktionen des serotonergen und noradrenergen Systems i.S. einer Minderaktivität beruht die Wirksamkeit von Antidepressiva. In beiden Fällen handelt es sich um neuromodulatorische Systeme umschriebener Kerngruppen mit vergleichsweise kleiner Zahl von Neuronen, die jedoch einen hohen Verzweigungsgrad aufweisen. Demnach ist von einem eher unspezifischen Wirkmechanismus herkömmlicher Antidepressiva auszugehen. Einige Untersuchungen sprechen für eine Beteiligung des mesokortiko-limbischen dopaminergen Systems, insbesondere hinsichtlich Teilaspekten wie Anhedonie und psychomotorischer Hemmung.

Auch eine Rolle des cholinergen Systems wird diskutiert. Spezielles Interesse gilt neuroendokrino-logischen Aspekten und intrazellulären Signaltransduktionskaskaden. Die antidepressive Wirksamkeit von CRH- und Substanz-P-Rezeptorantagonisten wird in klinischen Studien getestet. Inwieweit bei Kindern und Jugendlichen spezielle Pathomechanismen zugrunde liegen, ist unklar. Die bei Erwachsenen gut belegte Wirksamkeit von Antidepressiva ist in dieser Altersgruppe nur z.T. wissenschaftlich belegt (11).

### ■ Pharmakotherapie

Die Auswirkungen von Psychopharmaka auf Reifungsprozesse des kindlichen Gehirns sind noch unzureichend erforscht. Zudem sind pharmakokinetische Kenngrößen häufig nicht aus dem Erwachsenenalter übertragbar, so dass in dieser Altersgruppe mit unvorhergesehenen Neben- und Wechselwirkungen gerechnet werden muss. Im Vorschulalter ist daher große Zurückhaltung, generell bei Kindern und Jugendlichen eine sorgfältige Indikationsstellung geboten. Dennoch spielt die medikamentöse Behandlung psychischer Störungen im Kindes- und Jugendalter eine wichtige Rolle. Zahlreiche Substanzen besitzen in Deutschland keine Zulassung für Minderjährige und/oder spezielle Indikationsbereiche („Off-Label-Use“). Sie können aber nach der gegenwärtigen deutschen Rechtslage im Rahmen eines sog. individuellen Heilversuchs, unter Berücksichtigung besonderer Vorgaben, mit Einverständnis der Sorgeberechtigten

vom Arzt verordnet werden. In letzter Zeit gab es Warnhinweise zur möglichen Provokation suizidaler Impulse bei der Anwendung von SSRI und Venlafaxin im Kindes- und Jugendalter. Der Einsatz dieser Substanzen bedarf daher einer gründlicheren Abwägung als bisher und einer ausdrücklichen Information der Betroffenen und ihrer Eltern. Unter diesen Bedingungen ist eine Verschreibung bei entsprechender Indikation aktuell auch weiterhin gerechtfertigt (7). Für die Behandlung komorbider Störungen gelten einige grundsätzliche Überlegungen. Sinnvollerweise sollten bekannte neurobiologische Mechanismen ausgenutzt werden um die Symptomatik, wenn möglich beider Störungen, zu verbessern. Zumindest sollte die komorbide Erkrankung aber nicht verschlechtert werden. Wichtig ist, zu entscheiden, welche Störung den Patienten wie stark beeinträchtigt und vorzugsweise zu behandeln ist. Oft genügt es, diese Störung dann isoliert zu therapieren. Falls ausreichend, ist eine Monotherapie zu bevorzugen. Zum Teil sind aber auch Kombinationsbehandlungen, unter Berücksichtigung möglicher Interaktionen, angezeigt.

### ■ ADHS/Tic-Störung

Mittel der Wahl zur Behandlung einer isolierten ADHS sind Stimulanzien, deren Wirksamkeit und Verträglichkeit in kontrollierten Studien gut belegt sind. Bei gleichzeitigem Vorliegen beider Störungsbilder ist wegen einer möglichen Exazerbation der Ticsymptomatik Zurückhaltung bei deren Anwendung geboten.

**Tab. 2 Übersicht Pharmakotherapie**

Komorbide Störungsbilder	Pharmakotherapie
ADHS / Tic-Störung	ADHS: Antidepressiva mit noradrenerger Wirkkomponente Stimulanzien unter Zurückhaltung (mögliche Exazerbation der Tic-Störung), ggf. Kombination mit Neuroleptika Tic-Störung: Neuroleptika
Tic-Störung / Zwangsstörung	jeweils isoliert: Neuroleptika bzw. SSRI, Clomipramin, ggf. Kombination
ADHS / Zwangsstörung	jeweils isoliert: Stimulanzien bzw. SSRI, Clomipramin, ggf. Kombination
ADHS / Depressive Störung	Antidepressiva mit noradrenerger Wirkkomponente

In der Literatur werden aber vereinzelt auch günstige Effekte mit Stimulanzien auf die Ticsymptomatik beschrieben (6, 8). Prädiktive Kriterien, wann mit einer Exazerbation der Ticstörung zu rechnen ist, gibt es jedoch nicht. Aus unserer Sicht ist bei einer komorbiden, nicht zu ausgeprägten Ticstörung, nach Aufklärung der Sorgeberechtigten und soweit möglich des Kindes, ein Behandlungsversuch mit Stimulanzien gerechtfertigt. Gegebenenfalls kann eine Kombinationsbehandlung mit einem Neuroleptikum, z.B. Tiaprid, erfolgen. Alternativ zu Stimulanzien können Antidepressiva mit noradrenerger Wirkkomponente wie Atomoxetin, Reboxetin oder Moclobemid hilfreich sein. Eine Exazerbation der Ticstörung ist dabei weniger wahrscheinlich.

Steht die Ticstörung im Vordergrund, sollte deren Behandlung nach den üblichen Richtlinien erfolgen. Mittel der ersten Wahl ist Tiaprid, welches sich als wirksam und gut verträglich erwiesen hat, was jedoch nicht durch methodisch adäquate Studien belegt ist. Mittel der zweiten Wahl sind Risperidon oder eventuell Olanzapin, die wegen geringerer Nebenwirkungsraten gegenüber Pimozid und Haloperidol den Vorzug erhalten sollten. Der Effekt von Risperidon ist durch Studien, u.a. einer Doppelblindstudie gegen Pimozid, gut belegt (15). Clonidin stellt als zentraler  $\alpha_2$ -Rezeptoragonist ein Reservemedikament dar. Bei gleichzeitig vorliegenden Störungen des Sozialverhaltens und der Impulskontrolle kann aggressives Verhalten durch Neuroleptika günstig beeinflusst werden. Dies ist am besten für Risperidon belegt. Obwohl keine evidenzbasierten Daten vorliegen, werden niedrige Dosis Neuroleptika wie Pipamperon oder Melperon in der klinischen Praxis häufig zur Behandlung von Aggressionen, Impulskontrollstörungen und Unruhe bei hyperaktiven Kindern und Jugendlichen eingesetzt. Aufmerksamkeitsdefizite können durch Neuroleptika unter Umständen verstärkt werden. In der amerikanischen Literatur werden bei Komorbidität ADHS/Tics Clonidin, Guanfacin, Imipramin und

Desipramin empfohlen (6). Zentrale  $\alpha_2$ -Agonisten spielen hierzulande in der Kinder- und Jugendpsychiatrie mangels überzeugender Daten bei hoher Nebenwirkungsrate keine wesentliche Rolle (10). Clonidin wurde von uns nur selten eingesetzt. Imipramin ist bei Kindern gut untersucht und verträglich, die Wirksamkeit bei Ticstörungen aber nicht eindeutig belegt. Die Anwendung von Desipramin erscheint uns wegen vereinzelt berichteter Todesfälle aufgrund kardialer Komplikationen im Kindes- und Jugendalter obsolet.

### ■ Tic-Störung/Zwangsstörung

Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) oder Clomipramin sind Mittel der Wahl bei der Behandlung der Zwangsstörung. Diese Empfehlung gilt trotz vereinzelter Hinweise, dass Zwangsstörungen bei komorbiden Ticstörungen schlechter auf SSRI ansprechen (9, 17). Einzelfallberichte einer Exazerbation der Ticstörung unter bestimmten SSRI (z.B. Paroxetin) ändern ebenfalls nicht die bisherige Empfehlung (9, 16). In der amerikanischen Literatur wird dem Clomipramin wegen seiner noradrenergen Wirkkomponente zumindest ein theoretischer Vorteil i.S. modulierender Effekte auf das dopaminerge System bei Ticstörungen zugeordnet (9). Erfordert eine schwere Ticstörung eine zusätzliche Behandlung, kann die Kombination eines SSRI oder von Clomipramin mit einem Neuroleptikum angeraten werden. Zu Risperidon gibt es kontrollierte Untersuchungen hinsichtlich der Augmentationsbehandlung der Zwangsstörung, speziell bei komorbiden Tics und schizotyper Störung (20). Aber auch andere Neuroleptika, z.B. Tiaprid, Olanzapin oder Pimozid kommen in Frage. Wegen möglicher Interaktionen über Cytochrom-P-450-Monooxygenasen wird eine Kombination mit Citalopram oder Sertralin empfohlen, die sich diesbezüglich weitgehend neutral verhalten. In der amerikanischen Literatur werden auch Kombinationen serotonerger Antidepressiva mit Clonidin oder Guanfacin empfohlen (9).

### ■ ADHS/Zwangsstörung

Zunächst sollte die vorrangige Störung isoliert behandelt werden. Den vorliegenden Daten und eigenen Erfahrungen nach kann jeweils auf Substanzen der ersten Wahl zurückgegriffen werden, d.h. Stimulanzien zur Behandlung einer Hyperkinetischen Störung und SSRI zur Therapie der Zwangsstörung. Beide Substanzgruppen scheinen die jeweils komorbide vorliegende Störung nicht zu verschlechtern. Allerdings sind auch keine positiven Effekte durch SSRI auf eine ADHS oder durch Stimulanzien auf eine Zwangssymptomatik zu erwarten. Ob Clomipramin durch den noradrenergischen aktiven Metaboliten Desmethylclomipramin günstige Eigenschaften hinsichtlich hyperkinetischer Symptome aufweist, ist bislang nicht belegt (9). Gleiches gilt für Venlafaxin als Antidepressivum mit dualem Wirkmechanismus (selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer, SSNRI). Erfordern beide Störungsbilder eine medikamentöse Behandlung, kann eine Kombination eines SSRI mit Stimulanzien erfolgen. Bisherige Untersuchungen und eigene Erfahrungen sprechen für eine gute Verträglichkeit. Bei zusätzlich behandlungsbedürftiger Ticstörung kann ein Neuroleptikum zugegeben werden. Mögliche Interaktionen sind dann zu berücksichtigen.

### ■ ADHS/affektive Störungen

Bei gleichzeitig vorliegender depressiver und hyperkinetischer Störung bietet sich an, auf Antidepressiva mit noradrenergem Wirkmechanismus zurückzugreifen, die bislang bei ADHS als Mittel der zweiten Wahl eingesetzt werden. Im Gegensatz zu Stimulanzien, die unmittelbar nach Einnahme ihre Wirkung entfalten, zeigen Antidepressiva, analog zu den affektiven Störungen, auch in ihrem Effekt auf die hyperkinetischen Kernsymptome eine Wirklatenz von etwa ein bis drei Wochen. Neben Imipramin ist Moclobemid hinsichtlich seiner Verträglichkeit bei Kindern- und Jugendlichen gut bewährt. Speziell zu Moclobemid, das ohne diätetische Einschränkung anwendbar ist, gibt es vielversprechende, allerdings nicht plazebokontrollierte Untersuchun-

gen, zu seiner Wirksamkeit bei ADHS (19). Von uns wird es mit überwiegend gutem Erfolg bei Kindern eingesetzt. Vor allem bei jüngeren Kindern (Grundschulalter) bietet sich die Substanz wegen ihrer guten Verträglichkeit an. Neben positiven Effekten auf die Stimmung ist meist eine Besserung der ADHS-Symptomatik festzustellen. Bei Jugendlichen mit ADHS und depressiver Störung bevorzugen wir Reboxetin oder Venlafaxin. Unter Venlafaxin konnten wir nur bei etwa der Hälfte der Patienten Besserungen der hyperkinetischen Symptomatik beobachten, möglicherweise, weil der noradrenerge Effekt erst bei höheren Dosierungen zum Tragen kommt (Warnhinweise des Herstellers von Venlafaxin zur möglichen Provokation suizidaler Impulse bei Kindern und Jugendlichen sind zu beachten). Mit Reboxetin konnten wir, bei bislang begrenzter Erfahrung, bei Jugendlichen recht gute Effekte auf die hyperkinetische Symptomatik erzielen. Zu möglichen Nebenwirkungen bei Kindern gibt es wenig Daten, wobei der verwandte Wirkstoff Atomoxetin offenbar gut verträglich ist. Erste Untersuchungen zu Bupropion bei Kindern mit ADHS sprechen für günstige Eigenschaften bei hyperkinetischen Kindern mit emotionalen Störungen (10). Erweist sich eine Monotherapie mit einer der diskutierten Substanzen als nicht ausreichend, können Stimulanzien oder andere Antidepressiva eingesetzt werden, falls notwendig auch in Kombination. Psychische Nebenwirkungen unter Stimulanzien sind möglich. Vereinzelt werden, zu meist dosisabhängig, depressive Reaktionen und/oder Apathie beobachtet. Zur Pharmakotherapie von Angststörungen im Kindes- und Jugendalter gibt es wenig gesicherte Daten. Eine plazebokontrollierte Studie bei einem gemischten Kollektiv (generalisierte Angststörung, soziale Phobie, Trennungsangst) fand eine signifikante Wirksamkeit von Fluvoxamin, zur generalisierten Angststörung gibt es nur eine kleine Studie, in der Sertralin signifikant gegenüber Plazebo überlegen war, zur Panikstörung gibt es in dieser Altersgruppe nur offene Studien (15). Bipolare oder manische Syndrome werden analog zu den Richtlinien im Erwachsenenbereich

behandelt. Bei emotionalen Störungen des Kindesalters stehen i.d.R. psychotherapeutische Interventionen im Vordergrund.

*The clinical predominant disorder in comorbidity is usually treated first. If possible, therapy with a single substance is preferred. In combination drug therapy interactions should be regarded. Considering neurobiological principles both disorders might be alleviated by a single substance, e.g. ADHD and depression by noradrenergic antidepressants (moclobemide, atomoxetine, reboxetine). In comorbid Tic-disorder and ADHD antipsychotics (e.g. risperidone) usually have positive effects on tic-symptoms, disruptive behavior and hyperactivity, while attention deficits might deteriorate. Stimulants might cause an exacerbation of tic symptoms. Therefore precaution is necessary, however there is no contraindication.*

**Key words:** Tic Disorder– OCD – ADHD – Mood Disorders – Comorbidity – Pharmacotherapy

#### Literatur

1. Angold A, Costello EJ, Erkanli A. Comorbidity. *J Child Psychol Psychiatr* 1999; 40: 57–87
2. Biederman J, Spencer T. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) as a Noradrenergic Disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 234–242
3. Birmaher B, Ryan ND, Williamson DE, Brent DA. Childhood and Adolescent Depression: A Review of the Past 10 Years. Part I. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 1427–1439
4. Birmaher B, Ryan ND, Williamson DE, Brent DA, Kaufman J. Childhood and Adolescent Depression: A Review of the Past 10 Years. Part II. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 1575–1583
5. Brown TE. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder with Obsessive-Compulsive Disorder. In: Brown TE (Ed.). *Attention-Deficit Disorders and Comorbidities in Children, Adolescents and Adults*. Washington, DC, American Psychiatric Press, 2000: 209–230
6. Comings DE. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder with Tourette Syndrome. In: Brown TE (Ed.). *Attention-Deficit Disorders and Comorbidities in Children, Adolescents and Adults*. Washington, DC, American Psychiatric Press, 2000: 363–391
7. Fegert JM. Depressionsbehandlung mit SSRI in der Kinder- und Jugendpsychiatrie – Ein Forschungs- oder ein Informationsdebakel? *Nervenheilkunde* 2004; 23: 60–64
8. Gadow KD, Sverd J, Sprafkin J, Nolan EE,

Grossman S. Long-term Methylphenidate Therapy in Children with Comorbid Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and Chronic Multiple Tic Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 330–336

9. Geller DA, Spencer T. Obsessive-compulsive disorder. In: Martin A, Scahill L et al. (Ed.). *Pediatric Psychopharmacology*. New York, Oxford University Press, 2003: 511–525

10. Häßler F, Buchmann J, Göhre C, Fegert JM. Hyperkinetische Störungen – Pharmakotherapeutische Alternativen zu Stimulanzien. *Psychopharmakotherapie* 2001; 8: 63–70

11. Hegerl U. Neurobiologie der Depression (Somatische Ätiologie-Modelle). In: Braun-Scharm H (Hrsg.). *Depressionen und komorbide Störungen bei Kindern und Jugendlichen*. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2002: 41–55

12. Krause J, Krause KH. Neurobiologie. In: Krause J, Krause KH (Hrsg.). *ADHS im Erwachsenenalter*. Stuttgart, Schattauer, 2003: 11–26

13. Moll GH, Rothenberger A. Nachbarschaft von Tic und Zwang. *Nervenarzt* 1999; 70: 1–10

14. Moll GH, Rothenberger A. Neurobiologische Grundlagen – ein pathophysiologisches Erklärungsmodell der ADHD. *Kinderärztliche Praxis, Sonderheft „Unaufmerksam und Hyperaktiv“* 2001, Mainz, Kirchheim-Verlag, 2001: 9–15

15. Nissen G, Fritze J, Trott GE. *Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter*. Urban und Fischer, 2004, 2. Auflage (im Druck)

16. Rütth U, Mayer-Rosa J, Schlamp D und Freisleder FJ. Tourette-Syndrom und Antidepressiva-Therapie: Exazerbation einer Ticstörung unter Paroxetin. *Z Kinder Jugendpsychiatr* 2000; 28 (2): 105–108

17. Scahill L, Martin A. *Pediatric Psychopharmacology 2. General Principles, Specific Drug Treatments and Clinical Practice*. In: Lewis (Ed.). *Child and Adolescent Psychiatry*. Philadelphia, Lippincott, Williams and Wilkins, 3<sup>rd</sup> Edition 2002: 951–974

18. Spencer T, Wilens T et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder with Mood Disorders. In: Brown TE (Ed.). *Attention-Deficit Disorders and Comorbidities in Children, Adolescents and Adults*. Washington, DC, American Psychiatric Press, 2000: 79–124

19. Trott GE, Menzel M, Friese HJ, Nissen G. Wirksamkeit und Verträglichkeit des selektiven MAO-A-Inhibitors Moclobemid bei Kindern mit hyperkinetischem Syndrom. *Z Kinder Jugendpsychiatr* 1991; 19: 248–253

20. Walkup JT. *Pharmacological Treatment of Obsessive Compulsive Disorder*. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Annual Meeting 2002 (unpublished)

#### Korrespondenzadresse:

Dr. med. Frank Beer  
Oberarzt der Heckscher-Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie  
Deisenhofener Str. 28  
81539 München  
dieter.schlamp@heckscher-klinik.de