

Hyperkinetisches Syndrom: Aktivitäts-/Aufmerksamkeitsstörung Rationale Pharmakotherapie mit Stimulantien-Retard-Präparaten **

W. Kropf und P. Altherr, Klingenmünster

Zusammenfassung. Das „Hyperkinetische Syndrom“ ist die häufigste Diagnose in der kinderpsychiatrischen Praxis. Obwohl geeignete therapeutische Möglichkeiten mit guter Aussicht auf Besserung der Symptomatik bekannt sind, wird derzeit nur ein kleiner Anteil der Kinder adäquat – d.h. auch pharmakotherapeutisch – behandelt. Offensichtlich bestehen Vorbehalte gegen den Einsatz der hierbei schon längere Zeit gebrauchten Stimulantien. Ein anderes, mehr praktisches Problem stellt deren relativ kurze Wirkdauer dar. In der vorliegenden Arbeit wird anhand von eigenen Fallvorstellungen der Nutzen bewährter Substanzen dargestellt, die durch galenische Maßnahmen in ihrer Wirkdauer prolongiert wurden. Dies bietet insbesondere älteren Schulkindern den Vorteil, dass eine sonst notwendige, zweite Substanzeinnahme während des Schulvormittags unterbleiben kann. Die Retardierung von Stimulantien kann somit zur wesentlichen Verbesserung der Compliance und Lebensqualität beitragen.

Attention-deficit-hyperactivity-disorder – Rational Pharmacotherapy with Stimulants in Retarded Formulation

Abstract. *The “attention-deficit-hyperactivity-disorder“ is the main diagnosis in the practice of child psychiatrists. Although therapeutical possibilities with perspective to improve symptoms exist, only part of the children gets adequate pharmacotherapeutic treatment. One reason for this phenomenon is that there are still some resentments against stimulants which have been used as medication for many years. Another, more pragmatic problem in using stimulants might be their comparatively short duration of action. The present study shows with regard to own case reports, the benefit of wellknown substances which have been prolonged in their effect by technical preparation. Especially, adolescent patients should now have the advantage of a single drug-intake in the morning without being forced to a second one during school visit. Thus, retarded stimulants could contribute to a better compliance and quality of life.*

Schlüsselwörter: Hyperkinetisches Syndrom – Aktivitäts-/Aufmerksamkeits-Störung – Pharmakotherapie – retardierte Stimulantien

Key words: attention deficit hyperactivity disorder – pharmacotherapy –retarded stimulants

Das Krankheitsbild - Symptomatik

Unter allen Kindern mit Verhaltensstörungen, die einem Kinderpsychiater vor-gestellt werden, dürften die Kinder mit einem hyperkinetischen Syndrom den relativ größten Anteil bilden: auf 4-6% wird die Häufigkeit geschätzt. Etwa die Hälfte davon sind potentielle Kandidaten für eine aussichtsreiche Psychostimulantientherapie, wobei diese nur als medikamentöse Basisbehandlung neben bewährten verhaltenstherapeutischen Strategien gesehen wird [1, 4, 17]. Die hyperkinetischen Kinder fallen überwiegend durch Konzentrationsprobleme, Ablenkbarkeit, Impulsivität und motorische Unruhe auf. Sie haben dadurch bereits im Kindergarten und erst recht später während der Schulzeit ausgesprochene Lern- und Leistungsprobleme. Wegen ihrer kognitiven Impulsivität und motorischen Unruhe gelten sie als Störenfriede und werden dadurch zu Außenseitern. Oft kommen weitere Probleme durch Teilleistungsschwächen, insbesondere Legasthenie und Rechenschwäche teilweise auch emotionale Probleme wie Aggressivität, Wutanfälle oder entgegengesetzt Ängste und Depressionen hinzu. Ihr Selbstwertgefühl ist meistens gemindert. Sie sind für Eltern, Lehrer und Mitschüler tatsächlich Problemkinder. Die

Problematik verschiebt sich in den verschiedenen Lebensaltern vom Kindergarten über die Schule zur Berufsausbildung bis ins Erwachsenenalter: ein „Auswachsen“ findet nicht statt!

Während in Deutschland das Erscheinungsbild des hyperkinetischen Syndroms lange Zeit als eine reine Störung des Kindes- und Jugendalters galt, wusste man in den USA schon länger, dass sich die Störung bis ins Erwachsenenalter fortsetzen kann [23]. Wender et al. beschreiben in dieser frühen Arbeit ein HKS im Erwachsenenalter und schlagen als Therapie die Gabe von Stimulantien vor

(Übersichten hierüber finden sich in [24, 25]).

Vor kurzem wurde auch hierzulande durch Groß et al. [11] und Krause et al. [14] darüber berichtet, dass ein hyperkinetisches Syndrom (Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung) im Erwachsenenalter fortbestehen kann. Diese Autoren gehen davon aus, dass etwa ein Drittel der betroffenen Kinder auch später als Erwachsene die gleichen Symptome, jedoch häufig in anderer Ausprägung zeigen.

Für die medikamentöse Therapie des HKS, ob im Kindes- oder Erwachsenenalter, liegen inzwischen fundierte Darstellungen mit ausführlicher Beschreibung von Wirkung und möglichen Nebenwirkungen vor [2, 10, 21].

Ein weiteres Problem - bei klarer Diagnose - ist, dass eine notwendige Stimulantientherapie nur sehr zögerlich eingesetzt wird, weil ihre Anwendung wenig bekannt ist, oder aber Vorbehalte dagegen bestehen [15].

Diagnostik nach den Kriterien von ICD 10 oder DSM IV

Die Diagnostik anhand internationaler Diagnostiksysteme hat ihre Schwierigkeiten, da es bisher keine Klassifikation gibt, die alle Störungsbilder erfasst. In Europa ist ICD-10 eingeführt [12]. In den USA wird nach DSM-IV [5] klassifiziert.

In der ICD-10 (Deutsche Ausgabe) sind unter der Nr. F 90 die hyperkinetischen Störungen als reine Erkrankung des Kindes- und Jugendalters genannt. Es fehlt der Bezug zum Erwachsenenalter, da es sich bei den F 90-Störungen definitionsgemäß um Störungen im Kindes- und Jugendalter handelt. Unter F 90.0 wird die „Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung“ klassifiziert. Daraus folgt, dass für die Diagnose sowohl eine Hyperaktivität als auch eine Aufmerksamkeitsstörung vorhanden sein muss.

Einige Autoren [4, 17] verweisen jedoch darauf, dass das Symptombild der Aufmerksamkeitsstörung auch ohne Hyperaktivität vorkommt. Unter der Gruppe F 90 findet sich dieses Störungsbild jedoch nicht. Dafür taucht es unter den emotionalen Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend unter F 98.8 zusammen mit Nägelkauen, Nasebohren, Daumenlutschen und exzessive Masturbation als „Aufmerksamkeitsstörung ohne Hyperaktivität“ auf. Barkley [2] vermutet, dass von diesem Störungsbild wesentlich mehr Mädchen betroffen sind, während es bei der Aufmerksamkeitsstörung mit Hyperaktivität deutlich mehr Jungen sind. Im amerikanischen Klassifikationssystem (DSM-III) wurde eine „Aufmerksamkeitsstörung mit und ohne Hyperaktivität“ beschrieben. In der Fortentwicklung zu DSM-III R änderte sich die Bezeichnung in „Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung“ (ADHD). In der anglo-amerikanischen Literatur wird die Symptomatik ADHD allgemein unter der Bezeichnung ADD bzw. ADS behandelt. Seit 1990 gibt es in DSM-IV unter den expansiven Verhaltensstörungen eine Klassifizierung mit 3 Subtypen:

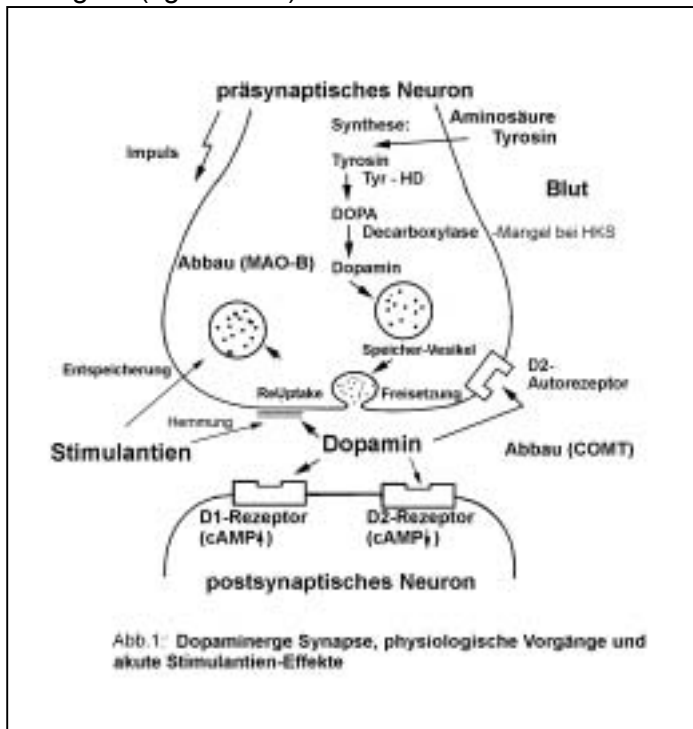
- ein Mischtyp von Aufmerksamkeitsstörung und Hyperaktivität,
- eine vorwiegende Störung der Aufmerksamkeit, sowie
- eine vorwiegende Störung mit Impulsivität-/ Hyperaktivität.

Neben diagnostischen Zuordnungsproblemen führt dies dazu, dass ein Teil der betroffenen Patienten, seien es Kinder oder Erwachsene, nicht hinlänglich diagnostiziert werden und damit auch nicht behandelt werden, weil die Zuordnung unklar ist. Dies dürfte in Deutschland vor allem Kinder mit einer vorwiegenden Aufmerksamkeitsstörung ohne Hyperaktivität - hierbei bevorzugt Mädchen sowie Erwachsene - betreffen, weil sich immer noch hartnäckig die Meinung hält, die

Störung verliere sich mit der Pubertät oder „wachse sich letztlich aus“. Daraus wird dann irrtümlich gefolgert, dass eine medikamentöse Therapie nach der Pubertät auch nicht mehr sinnvoll oder nötig ist.

Neurobiologie des hyperkinetischen Syndroms

Die klinische Erfahrung zeigt, dass beim hyperkinetischen Syndrom genetisch-familiäre Ursachen vermutet werden können [26]. Überdurchschnittlich häufig berichten Eltern von betroffenen Kindern über ähnliche Probleme in ihrer eigenen Kindheit oder haben auch noch als Erwachsene Schwierigkeiten mit der Konzentration, Aufmerksamkeit, Ausdauer, Ordnung und Organisation. Diese Schwierigkeiten können nicht nur als psychologische Probleme angesehen werden, sondern sind der Ausdruck einer Störung oder Dysfunktion im Neurotransmitter-Stoffwechsel des Gehirns. Schon länger war die Vermutung gestützt worden, dass Unterschiede in der Gehirnaktivität für die beschriebene Symptomatik verantwortlich sind [27]: Die Forschungsgruppe um Zametkin fand bei ihren Untersuchungen an betroffenen Erwachsenen eine verminderte Glucose-Verwertung in mehreren Großhirngebieten, so vor allem in der Frontalregion links und im prämotorischen Rindengebiet. Die aktuellsten biochemischen Ergebnisse zeigten [7], dass die Aktivität des Enzyms Dopa-Decarboxylase vor allem im präfrontalen Cortex deutlich, und zwar bis zu 50% vermindert ist. Dadurch wird weniger Dopamin synthetisiert und es ist entsprechend weniger verfügbar (vgl. Abb. 1).



Monique Ernst und ihre Mitarbeiter [7] haben durch ihre PET-Untersuchungen am Gehirn von Erwachsenen mit ADHD erstmals direkte Hinweise für einen Dopaminmangel gefunden. Hauptsächlich im präfrontalen Cortex, also derjenigen Region, die für die Steuerung und Aufrechterhaltung von Aufmerksamkeit und Ausdauer zuständig ist und die normalerweise viel Dopamin enthält, war die Aktivität der Dopa-Decarboxylase signifikant vermindert und zudem die Speicherung von Dopamin gestört. Dies passt gut zu der bereits länger geäußerten Hypothese eines Dopaminmangels. Fast alle Verhaltensabweichungen des hyperkinetischen Syndroms wie Aufmerksamkeitsstörung, kognitive Impulsivität, Störung des Arbeitsgedächtnisses [2] passen zu der neurophysiologischen Hypothese eines Dopaminmangels.

Weitere Erkenntnisse werden die nächsten Untersuchungen - sicher auch mit Kindern - bringen. Diese Untersuchungen sollten zudem überprüfen, welchen Einfluss das Geschlecht auf die Entstehung von ADHD hat, da vor allem Jungen betroffen zu sein scheinen. Nach Meinung von Ernst et al. [7] zeigt jedes zweite ADHD-Kind auch noch als Erwachsener Symptome dieser Störung.

Medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten

Für die Behandlung des hyperkinetischen Syndroms bringen die jetzt vorliegenden Befunde die Gewissheit, dass es sich um biologisch bedingte Hirnstörungen handelt, die, wie die Erfahrung zeigt, auch mit biologischen Methoden behandelt werden können. Dazu zählt in erster Linie die

Behandlung mit Psychostimulantien. Neben verhaltenstherapeutischen Behandlungsverfahren aus der kognitiven Psychotherapie als Einzel- oder Gruppentherapie mit den Kindern/Jugendlichen sowie unbedingt notwendiger Einbeziehung der Eltern durch Beratung, Elternverhaltenstraining und Lehrertraining für den schulischen Umgang mit den betroffenen Kindern [8], hat eine Behandlung mit Stimulantien eine lange kinder-psychiatrische Tradition. Die erste Arbeit, die einen therapeutischen Nutzen der Stimulantienbehandlung zeigte [3], datiert aus dem Jahre 1937. Ihr sind eine große Zahl weiterer Publikationen gefolgt, die den außerordentlichen Stellenwert der Stimulantienbehandlung eindrucksvoll belegen. Übersichten finden sich beispielsweise bei Döpfner [4], Schulz und Remschmidt [19] oder Trott [21].

Die meisten Erfahrungen wurden mit Methylphenidat gemacht, welches als Medikament (Ritalin[®]) seit Beginn der 60er Jahre für die Basis-Behandlung hyperkinetischer Kinder zur Verfügung steht. Es existieren mehrere Übersichtsarbeiten [19, 21], so dass die Grundzüge dieser Behandlung mit allen Vor- und Nachteilen bekannt sind.

Während vor allem in den USA wesentlich „unbefangener“ mit dem therapeutischen Gebrauch der Stimulantien umgegangen wird, gibt es hierzulande unerklärliche Hemmungen, so dass sogar von einer Minderversorgung der Patienten gesprochen werden muss [6]. Mit fundierter Aufklärung über Wirkungen und Risiken sollten sich Vorbehalte am ehesten ausräumen lassen [15].

Im folgenden werden die wichtigsten Substanzen kurz vorgestellt. Obwohl in einigen Arbeiten auch über günstige Effekte nach Gabe aktivierender Antidepressiva (Desipramin, Imipramin, Nortriptylin u.a.) berichtet wird, werden wir nachfolgend solche Stoffe vorstellen, die sich chemisch vom Amphetamin (Phenyl-Ethylamin) ableiten lassen und die auch zur Behandlung des „Hyperkinetischen Syndroms im Kindesalter“ zugelassen sind.

Pharmakodynamisch zeigen sie sich als indirekte Sympathomimetika, d.h., es werden Katecholamine (überwiegend Dopamin und Noradrenalin) aus den neuronalen Speichern freigesetzt und deren Wiederaufnahme gehemmt, wobei eine höhere Konzentration eben dieser Neurotransmitter resultiert (vgl. Abb. 1). Den Substanzen ist ein rascher Wirkungseintritt, kurze Halbwertszeit und entsprechend kurze Wirkdauer, ausgenommen Pemolin, gemeinsam (s. Tab. 1). Die Applikation erfolgt praktisch morgens und mittags, jedoch nicht nach 16.00 Uhr, um keine nachteiligen Folgen auf den Schlaf zu provozieren.

D,L-Amphetamin: Die Substanz liegt als Razemat vor und kann via BtM-Verschreibung z.B. in Form einer Sirup-Rezeptur angefertigt werden. Diese Rezeptur dient der Einstellung (Titration) des Patienten und es muss aufgrund der kurzen Halbwertszeit mit 2-3maliger Applikation gerechnet werden. Die reine D-Form des Amphetamins ist zwar etwa 3-4mal wirksamer als das Razemat, kann aber in Deutschland laut Betäubungsmittel-Verschreibungs-Verordnung nicht genutzt werden, da dieses D-Enantiomer nicht verschreibungsfähig ist.

Methylphenidat: Die Substanz liegt als Doppel-Razemat vor, wobei der threo-Form die eigentliche Wirkung zukommt. Als Spezialität haben sich die Ritalin[®]-10mg-Tbl in der Therapie des HKS, insbesondere bei Kindern (Gewicht < 40kg) mit täglich zwei aufeinanderfolgenden Gaben bewährt [16].

Fenetyllin: Die Substanz liegt in Form einer kovalenten Bindung von D,L-Amphetamin an Theophyllin vor und befindet sich als Captagon[®]-50mg-Tbl im Handel. Fenetyllin wird recht komplex verstoffwechselt, wobei auch D,L-Amphetamin als ein Metabolit gebildet wird, dem jedoch kein nennenswerter Beitrag zur therapeutischen Wirkung zukommen soll [9].

Pemolin: Bei der Substanz handelt es sich um ein racemisches, zyklisiertes Phenyl-Ethylamin-Derivat, das als Tradon[®]-20mg-Tbl im Handel ist. Gegenüber den vorgenannten Substanzen zeigt es eine deutlich längere Wirkdauer. Sein praktischer Einsatz wird jedoch dadurch limitiert, dass sich der therapeutische Effekt erst mit einer Latenz von etwa 4-6 Wochen einstellt und eine gewisse Hepatotoxizität vorliegen soll [18].

Stimulantien-Retard-Präparate

a) Entwicklung der Grund-Rezeptur

Die Rezeptur verfolgt den Anspruch, vorhandene, in ihrer pharmakologischen Wirkung bekannte und in der Therapie bewährte Stimulantien-Wirkstoffe, die originär nur über relativ kurze Halbwertszeiten und damit über kurze Wirkdauer verfügen (s. Tab. 1), in ihrer galenischen Form derart zu modifizieren, dass ein prolongierter Effekt (Wirkdauerzunahme) resultiert.

Substanz (INN)	Therapie				Kinetik			
	Dosierung mg/d	TD max.mg	Dosierbereich mg/kg KG	Plasmaspiegel ug/ml	Beginn _{Effekt}	t _{max} C	Dauer _{Effekt}	Dauer _{Effekt}
D,L-Amphetamin	3x(5-10)	40	0,2-1,0	0,02-0,1	1h	3-4h	4h	4-8h
Methylphenidat	1-3x(10-20)	60	0.2-1.0	0.01-0.03	0.5- 1h	2-3h	2-4h	2.5h
Fenetyllin	2x(25-50)	100	1.6-2.0	0.05-0.1	0.5-1h	1h	1-2h	1-1.5h
Pemolin	2x(10-20)	120	0.5-3.0	~6	1-3h	2-3h	2-10h?	8-12h

Tab. 1: Psychostimulantien, die bei der Indikation HKS eingesetzt werden

Aufgrund der technologischen Kenntnis, dass viele Wirkstoffe aus ölicher Zubereitung langsamer resorbiert werden (im Vergleich zu üblichen, nicht-retardierten oralen Arzneiformen, vgl. [20, 22]), entwickelten wir eine Grund-Rezeptur, die es ermöglicht, der oben geschilderten Aufgabe zu entsprechen. Hierbei werden die pulverförmigen Wirkstoffe in eine verdauliche Fettmasse eingearbeitet (dispergiert). In Abb. 2 wird das technologische Prinzip der Einbettung dargelegt. Damit bei den eingesetzten Wirkstoffen eine genaue Dosierung möglich ist, sollte die wirkstoffhaltige Fettschmelze zweckmäßig als Einzeldosierung zubereitet werden: für den Apothekenbetrieb bietet sich die Hartgelatine-Kapsel als geeignete, perlorale Arzneiform an.

Für die praktische Verordnung (Beispiel retardierte Amphetaminsulfat-Zubereitung á 10mg) könnte nachstehende Anforderung in Form einer BtM-Verschreibung erfolgen:

Rp. D,L-Amphetamin-Sulfat 200mg
Softisan[®]-378 q.s.
M. f. capsulae No. XX

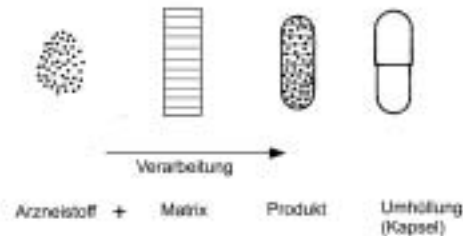


Abb.2: Einbettungsverfahren

Die Kapselgröße ist dabei immer so zu wählen, dass mindestens 50% des Volumens aus Fettmasse bestehen, um eine ausreichend hinhaltende Wirkstoff-Freisetzung zu erzielen. Bei der Fettmasse Softisan[®]-378 handelt es sich um ein Triglyceridgemisch mit gesättigten Fettsäuren der Kettenlängen C₈ – C₁₈, das als Handelsprodukt beziehbar ist.

b) Anfertigung von Stimulantien-Retard-Präparaten

Ein Kapselunterteil definierter Kapselgröße (Volumenangabe) wird jeweils ohne und mit Fettmassenbefüllung gewogen (das Ergebnis liefert den Brutto-Wert an Fettmasse für einen beliebigen Ansatz).

Anschließend ist der Volumenbedarf des gesamten pulverförmigen Wirkstoffes zu ermitteln (in Beziehung zur ersten Messung ergibt sich hieraus der Netto-Bedarf an Fettmasse).

Die so ermittelte Menge an Fettmasse (Softisan[®]-378) wird in einer Chromorgan-Schale auf dem Wasserbad geschmolzen. Der pulverförmige Wirkstoff wird unter Rühren hinzugefügt und homogen verteilt. Es entsteht eine Suspension, die unter fortgesetzten Rühren (Homogenität!) in die im Kapselfüllgerät befindlichen Kapselunterteile sukzessive (tropfenweise reihum in mehreren

Durchgängen) eingefüllt wird. Um bei langsameren Arbeiten ein Sedimentieren des Wirkstoffes zu vermeiden, kann ein geringer Zusatz von Aerosil® hilfreich sein.

Fallberichte von Patienten, alle mit der Diagnose ADHD

D. K., 16 Jahre, Gewicht 49 kg, Schüler einer Realschule, ambulante Betreuung.

Einstellung zuerst auf Ritalin® in der Dosierung 2-½-0 Tabletten. Die Wirkdauer von 2 Tabletten hält etwa bis 11.00 Uhr morgens an, danach deutliches Stör-verhalten in der Schule. Der Junge weigert sich jedoch, eine zweite Dosis am späten Vormittag selbständig in der Schule einzunehmen. Wegen mehrerer gravierender Vorfälle, die alle gegen Mittag auftreten, droht ein Schulausschluss, wenn sich keine Änderung einstellt. Es erfolgt die Einstellung auf eine Retard-Rezeptur (Methylphenidat à 25mg). Diese Medikation bewährt sich hervorragend, das Verhalten über den ganzen Schulschulnachmittag normalisiert sich. Nebenwirkungen treten nicht auf. Der weitere Schulbesuch ist möglich. Die Beobachtung bisher über 2 Jahre zeigt einen günstigen Verlauf.

C. M., 14 Jahre, 54 kg, Hauptschule (stationäre Behandlung). Eine notwendige Ritalin®-Behandlung mit 3 x 1 Tbl/d in Abständen von 3 Stunden vermindert die Verhaltensproblematik zwar, aber gegen Ende der 3-Stunden-Periode erfolgt deutliches Auftreten einer Rebound-Situation, d. h. der Junge „dreht auf“ und es kommt mehrfach zu aggressiven Ausbrüchen gegenüber Mitpatienten und Personal, was einen hohen Betreuungsaufwand erfordert. - Nach Umstellung auf eine Retard-Präparation (Methylphenidat à 30mg) beruhigt sich die Situation zunehmend; das Verhalten zeigt deutlich weniger Schwankungen, der Erfolg in der Klinikschule stabilisiert sich. Ein Hauptschulabschluss scheint realistisch.

T.Z., 19 Jahre, 60 kg, ambulanter Patient. Von Oktober 95 bis Ende 97 Behandlung mit Ritalin® (2-1-0 Tbl/d) und deren Beendigung auf Wunsch des Patienten, der damit seinen Schulabschluss erreicht hatte. Ab Frühjahr 98 Beschäftigung als Lehrling in einer Baustofffirma. Galt dort als Auszubildender mit gelegentlich hoher Arbeitsmotivation, braucht aber viel Anleitung wegen chaotischem Arbeitsstil, häufige Verwechslung von Aufträgen, hält sich nicht an Anweisungen, ist zum Anleiter motzig. Bei Frustration bleibt er zu Hause und „feiert krank“. Der Betriebsleiter kündigt an, dass T.Z. die Probezeit mit dieser Arbeitsleistung nicht überstehen wird. Als Sofortmassnahme ambulante Wiederaufnahme der Stimulantientherapie mit einem Retard-Präparat (DL-Amphetaminsulfat à 5mg Kps). Das Verhalten ändert sich rasch positiv. Nebenwirkungen wie Appetit-Verminderung oder Magenprobleme, wie früher gelegentlich bei Ritalin®-Einnahme, treten bei dem neuen Präparat nicht auf. Die Compliance für die Einnahme ist daher wesentlich besser. Die Kündigung wird allerdings nicht zurückgenommen. Die Verhaltensänderung kam zu spät. Über das Arbeitsamt findet der Junge eine andere Ausbildungsstelle. Seit 2 Monaten dort problemloses Einfügen in den Betrieb; der Ausbilder ist mit der Arbeitsleistung zufrieden.

Diskussion

Nach über einem halben Jahrhundert seit den ersten Berichten über den erfolgreichen Einsatz von Stimulantien beim Hyperkinetischen Syndrom bzw. der Aktivitäts-/Aufmerksamkeitsstörung sollte man meinen, diese Therapie habe sich etabliert. Leider findet sich noch (zu)viele Unkenntnis, so dass mitnichten von einer kompletten Versorgung der Betroffenen ausgegangen werden kann [15]. Ob nun Schwierigkeiten bei der Diagnostik, oder Probleme, den restriktiven Auflagen von BtM-Verschreibungen zu folgen [10], überwiegen, kann an dieser Stelle nicht abschließend bewertet werden. Möglicherweise findet sich hier aber auch ein Spiegelbild gesellschaftlicher Wertvorstellung, in welchem der Einsatz psychisch stimulierender Stoffe - zumal bei Kindern - mehr als kritisch angesehen wird (Stimulantien vom Amphetamin-Typ werden immerhin auch in Doping-Listen aufgeführt und in der Drogenszene missbraucht). - Hat dann schließlich eine geeignete Substanz Eingang in die Therapie gefunden, so stellen sich alsbald sehr pragmatische Probleme ein: Es kommt aufgrund der geringen Halbwertszeiten (z.B. Ritalin® 2,5 h) rasch zu Wirkverlust. Insbesondere im Verlaufe des Vormittags kann dieses

Phänomen bei älteren Kindern und Jugendlichen mit einem Gewicht von über 40 kg beobachtet werden. Ziel einer medikamentösen Basis-Behandlung ist es aber, wenigstens den Schulvormittag (überwiegend in der Zeit zwischen 08.00 - 13.00 Uhr) erfolgreich zu gestalten und Störverhalten zu vermindern. Die klinische Erfahrung zeigt jedoch sehr häufig, dass nach ca. 3-4 Stunden am späten Vormittag ein Wirkungsverlust einsetzt und dadurch die Erfolge des Morgens infolge von auftretenden Verhaltens- und Lernproblemen zunichte gemacht werden. Eine Verbesserung wäre die zweite Gabe des Medikaments am späten Vormittag oder eine höhere Anfangsdosierung am Morgen. Bei der bekannten Unzuverlässigkeit von hyperkinetischen Kindern ist die zweite Gabe am Vormittag schwierig und mit erheblicher Non-Compliance verbunden. Therapiewillige HKS-Kinder erfahren im Schulbetrieb hierbei auch Stigmatisierung durch Mitschüler oder Unverständnis durch Lehrer, was wiederum unzuverlässige Einnahme nach sich zieht. Eine höhere Morgendosis führt wegen des Risikos verstärkter Nebenwirkungen wie Zittern, Hautblässe oder Blutdruckerhöhung ebenfalls zu einer Ablehnung der bewährten Behandlung.

Die Problemlösung wäre die Verlängerung der Wirkdauer der eingesetzten Stimulantien.

Schließlich sollte sich durch eine anzustrebende Einmalgabe, ein geringeres Nebenwirkungsrisiko und eine einfachere Handhabung, die Compliance verbessern lassen.

In den USA wurden für diesen Zweck Ritalin-SR[®]-20mg-Tbl und Adderall[®]-Tbl eingeführt. Beide Präparate beanspruchen für sich eine Wirkungsverlängerung.

Während die Ritalin-SR[®]-Tbl eine Art von Retardzubereitung (sustained-release, mit einer Wirkdauer von ca. 8 h) darstellen, wurde bei den Adderall[®]-Tbl durch Kombination verschiedener Amphetaminsalze eine hinhaltende Kinetik zu erreichen versucht. Eine Verschreibung dieser Präparate ist für den deutschen Kinder- und Jugendpsychiater wenig aussichtsreich, da die sehr restriktiven betäubungsmittelrechtlichen Bestimmungen den Handel praktisch unmöglich machen. Für das retardierte Ritalin findet sich allerdings auch keine eindeutige Datenlage: während die Wirkungsverlängerung außer Frage zu stehen scheint, ist der Wirkeintritt (im Gegensatz zum theoretischen Anspruch einer „sustained-retard-Präparation“) deutlich verzögert und die beabsichtigten Effekte werden mitunter weniger gut erzielt im Vergleich zur Standard-Tbl, wie in einer Übersicht [13] ausgeführt wird.

Als sinnvolle Alternative wurde die Entwicklung eines eigenen Stimulantien-Retard-Präparates angedacht. Dabei galt es, dem Anspruch nach Wirkungsverlängerung mit einer für den allgemeinen Apothekenbetrieb realisierbaren Arzneiform zu entsprechen. Hierzu wurde eine Basis-Rezeptur entwickelt, wobei sich der Wirkstoff in dispergierter Form in einer Fettmasse befindet. Wirkprolongation peroraler Arzneiformen durch Fett- bzw. Wachsüberzüge (Spansules) ist schon seit den 50er Jahren bekannt [22]. In der vorliegenden Arbeit wurde allerdings ein Einbettungsverfahren gewählt, das dadurch gekennzeichnet ist, den pulverförmigen Wirkstoff in eine physiologisch unbedenkliche, verdauliche Fettmasse einzuarbeiten. Unter der Voraussetzung relativ konstanter enteraler enzymatischer Aktivität (Lipasen), wird der Wirkstoff dadurch hinhaltend und kontrolliert freigesetzt (Liberation). Die Aktivität der enteralen Lipasen stellt dabei den geschwindigkeitsbestimmenden Faktor für die nachfolgenden kinetischen Abläufe dar (Absorption etc.). Damit handelt es sich bei der vorgestellten Formulierung um ein biodegradables System, dessen Abbau unter definierten physiologischen Bedingungen (Lipasen-Aktivität und z.T. pH-Wert) als gleichförmig anzusehen ist. Als Folge davon kann der therapeutische Plasma- und Gewebsspiegel über eine längere Zeit aufrechterhalten werden und die Gefahr eines schwankenden (frühzeitigen) Abfalls in einen unerschwelligen Konzentrationsbereich ist nicht zu befürchten [20].

Eine exakte Dosierung ist durch die Hart-Kapsel als einzeldosierte Arzneiform gegeben, der zudem die Funktion einer zweckmäßigen Verpackung zukommt.

Die vorliegenden Ergebnisse (siehe Fallberichte oben) haben uns ermutigt, die Möglichkeiten unserer Galenik weiter zu entwickeln und methodische Verfahren zur Bestimmung der hinhaltenden Wirkung derzeit zu evaluieren.

Danksagung:

Herrn Dr. H. Reimann vom Zentrallabor Deutscher Apotheker, Eschborn, danken wir für ausgesprochen wertvolle Hinweise bei der Entwicklung der Basis-Rezeptur, Frau M. Felber und Herrn W. Becht für ihre technische Unterstützung.

Literatur

1. Altherr P. Der Stand der wissenschaftlichen Forschung: Soll ADS als Krankheit anerkannt werden? In: Hyperaktive Kinder; Kongressdokumentation Ev. Akad. Bad Boll, 1997;19-35.
2. Barkley RA. ADHD and the nature of self-control. New York: Guilford Press, 1997.
3. Bradley C. The behavior of children receiving benzedrine. *Am J Psychiatry* 1937;94:577-585.
4. Döpfner M. Aufmerksamkeits- und Hyperaktivitätsstörungen: Symptomatik, Verlauf und Behandlungsmöglichkeiten. *Praxis der Psychomotorik* 1997;22: 236-241.
5. DSM-IV: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4.th edition; American Psychiatric Association, Washington DC, 1996.
6. Elliger TJ, Trott G-E, Nissen G. Prevalence of psychotropic medication in childhood and adolescence in the Federal Republic of Germany. *Pharmakopsychiatr* 1990;23:38-44.
7. Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA, Jons PH, et al. DOPA decarboxylase activity in attention deficit hyperactivity disorder adults. A (fluorine-18) fluorodopa positron emission tomographic study. *J Neuroscience* 1998;18: 5901-5907.
8. Everling S. ADD with and without hyperactivity in Luxembourg nursery and primary schools. Abstract: EABCT-Congress, Sept. 1998, Cork, Ireland.
9. Fenetyllin, Aufbereitungsmonographie der Kommission B3. *BAnz* v. 20.07.1994;7418.
10. Fox JM. Therapie mit Psychostimulantien. In: Handbuch der Arzneimitteltherapie, Band I, Psychopharmaka, Fox JM, Rütger E (Hrsg.). Stuttgart: Thieme, 1998;3-17.
11. Gross J, Blocher D, Trott G-E, Rösler M. Erfassung des hyperkinetischen Syndroms bei Erwachsenen. *Nervenarzt* 1999;70:20-25.
12. ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision. Köln: Deutscher Ärzte Verlag, 1995.
13. Janicak PG, Davis JM, Preskron SH, Ayd FJ. Principles and Practice of Psychopharmacotherapy. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993;484-501.
14. Krause KH, Krause J, Trott G-E. Das hyperkinetische Syndrom (Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung) des Erwachsenenalters. *Nervenarzt* 1998;69:543-556.
15. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und –psychotherapie zur Diagnose und Behandlung von hyperkinetischen Störungen. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF-online), Internet, 1999;1-15.
16. Methylphenidat, Aufbereitungsmonographie der Kommission B3. *BAnz* v. 25.01.1992;439.
17. Neuhaus C. Das Hyperaktive Kind und seine Probleme. Ravensburg: Urania, 1996.
18. Pemolin, Aufbereitungsmonographie der Kommission B3. *BAnz* v. 02.09.1993;8487.
19. Schulz E, Remschmidt H. Die Stimulanzien-Therapie des Hyperkinetischen Syndroms im Kindes- und Jugendalter. *Z Kinder- u Jugendpsychiatr* 1990; 18:157-166.
20. Speiser P. Biopharmazeutische und technische Aspekte peroraler Depot-Arzneiformen. *Sci Pharm* 1969;37:14-29.

21. Trott G-E. Das hyperkinetische Syndrom und seine medikamentöse Behandlung. Leipzig: Johann Ambrosius Bart, 1993.
22. Voigt R. Pharmazeutische Technologie. Berlin: Ullstein Mosby, 1995; 293-317.
23. Wender PH, Reimherr FW, Wood DR. Stimulant therapy of adult hyperactivity. Arch Gen Psychiatry 1985;42:840.
24. Wender PH. Attention-deficit hyperactivity disorders in adults. New York: Oxford University Press, 1998.
25. Wender PH. The diagnosis and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in adults. In: Dunner DL (ed.) Current psychiatric therapy. Philadelphia: Saunders, 1993;489-493.
26. Zametkin AJ. Attention-deficit disorder - Born to be hyperactiv? JAMA 1995;273:1871-1874.
27. Zametkin AJ, Nordahl TE, Gross M, King AC, et al. Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. New Engl J Med 1990;323:1361-1366.

Anschrift der Verfasser

Dr. rer. nat. Werner Kropf, Pfalzkrlinikum für Psychiatrie und Neurologie,
Weinstrasse 100, 76889 Klingenmünster
Dr. med. Peter Altherr, Pfalz-Institut für Kinder- und Jugendpsychiatrie,
Weinstrasse 100, 76889 Klingenmünster

** erschienen in „Psychopharmakotherapie“/ 7.Jahrgang/ Heft 1 /2000