

# „Alternative“ pharmakologische Therapien bei ADHS

Frank Häbeler, Alexander Dück, Olaf Reis und Johannes Buchmann, Rostock

Das Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS) zählt mit einer Prävalenz von 2 bis 7 % zu den häufigsten Diagnosen im Kindes- und Jugendalter. Da die Symptomatik nicht selten bis ins Erwachsenenalter persistiert, geht es beim regelhaften Auftreten von Komorbiditäten sowie den unterschiedlichen psychosozialen Gegebenheiten um die Wahl einer effektiven, nebenwirkungsarmen Therapie. Verschiedenste Substanzen haben sich als effektiv in der Behandlung von ADHS erwiesen. Sowohl Stimulanzien als auch Nichtstimulanzien wirken über die direkte oder indirekte Beeinflussung der dopaminergen und noradrenergen Neurotransmission. Zwischen den einzelnen alternativen Substanzen wie Antidepressiva, Neuroleptika, Alpha-Agonisten, Betablockern, Buspiron, Levodopa, Zinksalzen, Magnesiumsalzen, Omega-3- und -6-Fettsäuren sowie Homöopathika existieren in Bezug auf Wirksamkeit und Nebenwirkungsspektrum erhebliche Unterschiede. Dennoch können sie im Einzelfall das medikamentöse Spektrum erweitern. Der Artikel gibt einen Überblick über die Wirkungsmechanismen und die Evidenz für den Einsatz alternativer Substanzen in der Therapie von ADHS.

**Schlüsselwörter:** ADHS, alternative Medikamente und Substanzen

*Psychopharmakotherapie* 2007;14:229–36.

ADHS ist eine der häufigsten neurobiologisch begründeten Verhaltensstörungen im Kindes- und Jugendalter, wobei bei 35 bis 50 % aller Betroffenen mehr oder weniger Symptome in das Erwachsenenalter fortdauern [57].

Abhängig von den zugrunde gelegten Klassifikationssystemen ergibt sich in der Altersgruppe der 4- bis 17-Jährigen nach DSM-IV eine Prävalenz von 2 bis 7 % und nach den strengeren ICD-10-Kriterien eine Prävalenz von 1 bis 2 % [64]. In Deutschland liegt nach neuesten Erhebungen für Kinder und Jugendliche bis zum 17. Lebensjahr eine mittlere Prävalenz von 3,9 % vor [39].

Aufgrund einer Dysregulation des dopaminergen und noradrenergen Neurotransmittersystems in verschiedensten Hirnstrukturen kommt einer entsprechenden medikamentösen Therapie der ADHS eine fundamentale Bedeutung zu. Die weltweit am häufigsten einge-

setzten Psychopharmaka sind *Stimulanzien*, die sowohl die vesikuläre Dopamin-Freisetzung als auch die durch den Dopamin-Transporter (DAT) gesteuerte Dopamin-Aufnahme und die enzymatische Inaktivierung beeinflussen, und der selektive noradrenerge Wiederaufnahmehemmer *Atomoxetin* [69]. Sowohl in aktuellen US-amerikanischen als auch deutschen Publikationen finden neben Stimulanzien und Atomoxetin nur noch Antidepressiva und Alpha-Agonisten Berücksichtigung. Da rund 30 % aller ADHS-Betroffenen von den etablierten medikamentösen Therapiestrategien nicht ausreichend profitieren [23], Stimulanzien und Atomoxetin im Einzelfall die Akzeptanz limitierender Nebenwirkungen aufweisen und im versorgungsrelevanten Praxisalltag eine Vielzahl alternativer Substanzen zum Einsatz kommt, soll auf diese „Alternativen“ wie Antidepressiva, Neuro-

leptika, Alpha-Agonisten, Betablocker, Buspiron, Zinksalze, Magnesiumsalze, Fettsäuresubstitution, Levodopa und Homöopathie im Folgenden näher eingegangen werden.

## Antidepressiva

### Trizyklische Antidepressiva (TZA)

Trizyklische Antidepressiva zählen zwar nicht zu den Mitteln der ersten Wahl bei ADHS, haben aber in zahlreichen doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien in Bezug auf die Wirkung bei hyperaktiv-impulsivem Verhalten sowohl

---

Prof. Dr. med. Frank Häbeler, Alexander Dück, Dr. med. Olaf Reis und Dr. med. Johannes Buchmann, Klinik für Psychiatrie, Neurologie, Psychosomatik und Psychotherapie im Kindes- und Jugendalter des Universitätsklinikums Rostock, Gehlsheimer Str. 20, 18147 Rostock, E-Mail: frank.haessler@med.uni-rostock.de

bei Kindern als auch Erwachsenen ihre Gleichwertigkeit gegenüber Stimulanzien bewiesen und gehörten fast 40 Jahre zur Standardtherapie [53]. Während die tertiären Amine (*Imipramin* und *Amitriptylin*) eher selektiv auf den Serotonin-(5-HT-)Transporter als auf den Noradrenalin-Transporter wirken, ist es bei den sekundären Amininen (*Desipramin* und *Nortriptylin*) genau umgekehrt. Darüber hinaus sprechen trizyklische Antidepressiva vor allem histaminerge und cholinerge Rezeptoren an. Wegen kardiotoxischer Wirkungen bis hin zum plötzlichen Herztod (insbesondere unter *Desipramin*) ist eine engmaschige Kontrolle von EKG, Blutdruck und Pulsfrequenz erforderlich. Um das Nebenwirkungsrisiko zu minimieren, ist eine individuelle Dosisfindung unterhalb der Maximaläquivalentdosis von *Imipramin* (5 mg/kg KG pro Tag) über zwei Wochen angezeigt.

Trizyklische Antidepressiva stellen eine Option bei komorbiden Störungen mit Symptomen wie Angst, Depression und Dysphorie dar, darüber hinaus *Imipramin* bei einer komorbiden Enuresis und *Desipramin* bei komorbiden Tics. Ihre Wirkung auf die vorrangig expansiven Symptome von ADHS ist unabhängig von ihrer antidepressiven Wirkung. An Nebenwirkungen stehen Tachykardie, QRS- und QT<sub>c</sub>-Verlängerung, Blutdrucksenkung oder auch Blutdruckerhöhung, Müdigkeit, Mundtrockenheit, Senkung der Krampfschwelle, Gewichtszunahme, Kopfschmerzen, gastrointestinale Phänomene, Schlafstörungen und sexuelle Dysfunktion im Vordergrund. Da es keine gesicherte Korrelation zwischen Blutspiegeln und Wirksamkeit gibt, ist ein routinemäßiges therapeutisches Drug-Monitoring nicht erforderlich.

#### MAO-Hemmer

Seit Einführung des reversiblen selektiven Monoaminoxidasehemmers *Moclobemid*, der gut verträglich und ohne diätetische Einschränkungen anwendbar ist, gibt es trotz guter Effekte auf die Hyperaktivität und Frustrationsintoleranz bei geringem Nebenwirkungsrisiko nur wenige Studien, in denen MAO-

Hemmer bei ADHS zum Einsatz kamen [5, 62]. Besonders bei Behandlungsbeginn können MAO-Inhibitoren Unruhe, Übelkeit und Schlaflosigkeit provozieren. Das Absetzen sollte wegen der Gefahr eines Entzugssymptoms immer ausschleichend erfolgen.

#### Venlafaxin

Aufgrund der noradrenergen Modulation gab es Mitte der 90er Jahre Fallberichte und offene Studien zur Wirksamkeit des Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmers *Venlafaxin* in der Behandlung von Erwachsenen mit ADHS. Während Findling et al. [25] bei sieben von neun Patienten eine signifikante Symptomreduktion nachweisen konnte, lagen die Ansprechraten in anderen Studien deutlich unter 50% [1, 36]. 25 bis 40% wiesen schwer zu tolerierende Nebenwirkungen wie Blutdrucksteigerung, Müdigkeit, Agitiertheit und Übelkeit auf. *Venlafaxin* hat keine Zulassung für Kinder und Jugendliche und sollte in diesem Altersspektrum für diese Indikation auch nicht off Label eingesetzt werden.

#### Bupropion

*Bupropion* fungiert als atypisches Antidepressivum, ist ein indirekter Dopamin- und Noradrenalin-Agonist und erhöht die noradrenerge Bioverfügbarkeit [69]. Es hat sowohl einen antidepressiven als auch antimanischen Effekt. *Bupropion* steht als „Immediate release“ (IR)-, „Sustained release“ (SR)- und „Extended release“ (XL)-Formulierung zur Verfügung. In offenen und kontrollierten Studien zeigte es konsistent schlechtere Wirkungen auf die ADHS-Symptomatik bei Kindern und Erwachsenen als *Methylphenidat* [8, 14, 17, 67]. Aufgrund seiner antidepressiven Wirkung könnte *Bupropion* bei der Kombination von ADHS und bipolaren Störungen eine viel versprechende Alternative im Erwachsenenalter sein. Eine erste Studie legt eine solche Annahme nahe. Wilens et al. [68] untersuchten 36 erwachsene Patienten mit ADHS und bipolaren Störungen vom Typ I und II (Ø Alter 34 Jahre) über sechs Wochen (Dosis bis 2-mal 100 mg/d). Es konnte eine

Reduktion auf der ADHS-Symptom-Checkliste um bis zu 55% ( $p < 0,001$ ) und auf der CGI-S-ADHD um bis zu 40% ( $p < 0,001$ ) erreicht werden. An Nebenwirkungen standen Kopfschmerzen (36%), Schlafstörungen (31%), Mundtrockenheit (25%), Schwindel (14%), Muskelschmerzen (14%) und Appetitverlust (11%) im Vordergrund. Auch bei der Doppeldiagnose ADHS und Substanzmissbrauch hat sich *Bupropion* als effizient und nebenwirkungsarm erwiesen [58].

Da *Bupropion* über Cytochrom P450 (CYP) verstoffwechselt wird, besteht die Gefahr, dass Inhibitoren von CYP2B6 und CYP2D6 wie selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Phenothiazine, Valproinsäure, *Venlafaxin*, Acetylsalicylsäure und Phenytoin zu einer Überdosierung mit der Gefahr prolongierter Krampfanfälle, Tachykardie, Herzstillstand, Schwindel und Erbrechen führen können.

Kontraindikationen für den Einsatz von *Bupropion* sind Epilepsie, Ticstörung und Lebererkrankungen [38]. Die Auftretenswahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen ist unter einer SR-Formulierung geringer. Die maximale Tagesdosis sollte 400 mg nicht überschreiten.

#### Buspiron

Das Anxiolytikum *Buspiron* ist ein kompletter Agonist präsynaptischer 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren und ein partieller Agonist an postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren. Darüber hinaus blockiert *Buspiron* präsynaptische Dopamin-Rezeptoren und fungiert als partieller Agonist alpha-adrenerger Rezeptoren [15]. Neben dem Einsatz bei Angststörungen und oppositionell auffälligem Verhalten bei Kindern und Jugendlichen erwies sich *Buspiron* in einigen offenen Studien als sehr wirksam bei reiner ADHS, ADHS mit einer Störung des Sozialverhaltens und ADHS mit zusätzlicher emotionaler Störung. Bei Tagesdosen zwischen 15 und 60 mg lagen die Ansprechraten zwischen 70 und 90% [32, 45]. Wenn überhaupt, dann werden geringe Nebenwirkungen wie Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Gewichtszunahme beschrieben.

## Alpha<sub>2</sub>-Agonisten (Clonidin und Guanfacin)

Die zwei Alpha<sub>2</sub>-Agonisten *Clonidin* und *Guanfacin* zählen neben Stimulanzien und Atomoxetin zu den am häufigsten eingesetzten Substanzen bei ADHS. In einer groß angelegten Studie wurden 24 874 Patienten mit ADHS unter 18 Jahren erfasst, von denen 9,6% irgendwann einmal und 4,3% in den letzten zwei Monaten Clonidin erhalten hatten. Die auf Clonidin eingestellten Patienten waren im Durchschnitt jünger, männlich, dem hyperaktiv-impulsiven Subtyp zuzuordnen und wiesen mehr komorbide Störungen wie Tics, oppositionell deviantes Verhalten und Schlafstörungen auf [42].

*Clonidin* ist ein präsynaptischer alpha<sub>2</sub>-adrenerger Agonist und vermindert die Noradrenalin-Ausschüttung aus dem Nucleus coeruleus. In einer Metaanalyse von elf Studien der Jahre 1980 bis 1999 betrug die mittlere Effektstärke von Clonidin 0,6 bezüglich einer ADHS-Symptomatik [19]. Clonidin wird häufig in Kombination mit Methylphenidat eingesetzt [35]. So fanden Hazell et al. [34] bei 19% der untersuchten Population eine solche Kombination, obwohl es gerade darunter zu Todesfällen kommen kann, wie Cantwell et al. [13] und Popper [52] beschrieben. Die empfohlene Dosierung liegt für Kinder bei 3 bis 5 µg/kg pro Tag in zwei Einzeldosen und für Erwachsene bei 5 bis 8 µg/kg pro Tag (0,05–0,3 mg/d), verteilt auf 4 bis 6 Einzeldosen, was die Praktikabilität erheblich einschränkt.

In allen Studien stand Müdigkeit als Nebenwirkung an erster Stelle, gefolgt von Unruhe, Blutdruckabfall, Schlafstörungen (nächtliches Erwachen), Mundtrockenheit, Schwindel und depressiven Verstimmungen. Beim Einsatz des Transdermalpflasters klagten 50% aller Patienten über Hautreaktionen. Trotz bekannter EKG-Veränderungen (Bradykardie, PR-Intervall-Verlängerung) wurden in nur drei Studien EKG-Kontrollen durchgeführt.

*Guanfacin* wirkt ebenso wie Clonidin eher auf hyperaktiv-impulsives sowie aggressives Verhalten und weniger auf

Aufmerksamkeitsdefizite. Die empfohlene Dosierung schwankt zwischen 0,5 und 4,0 mg/d [30], verteilt auf ein bis zwei Einzeldosen [53].

Die zu erwartenden Nebenwirkungen sind ähnlich wie unter Clonidin, wobei Guanfacin weniger sediert und weniger Kreislaufprobleme verursacht. Dafür treten häufiger Agitiertheit und Kopfschmerzen auf.

Bei Patienten, die auf Alpha<sub>2</sub>-Agonisten eingestellt werden sollen, bedarf es einer sorgfältigen Familienanamnese hinsichtlich Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Kardiale Arrhythmie und Major Depression sind absolute Kontraindikationen. Nierenfunktionsstörungen stellen eine relative Kontraindikation dar. Um Rebound-Phänomene zu vermeiden, dürfen weder Clonidin noch Guanfacin abrupt abgesetzt werden. Blutdruckkrisen können bis zu zwei Wochen nach dem Absetzen auftreten [38].

## Betablocker (Pindolol, Propranolol)

*Pindolol* ist ein lipophiler, nicht selektiver, zentral aktiver Betablocker. Es beeinflusst sowohl das adrenerge System als auch die Dopamin-Freisetzung im limbischen System. Nicht nur in präklinischen Studien bei Ratten bewirkte Pindolol eine Abnahme der Hyperaktivität und des aggressiven Verhaltens bei gleichzeitig verstärkendem Effekt auf die Bereitschaft zur sozialen Interaktion, sondern auch bei Menschen mit geistiger Behinderung, organischen Psychosyndromen und tiefgreifenden Entwicklungsstörungen [18]. Trotz vergleichbarer Wirksamkeit von Pindolol (20 mg/d) und Methylphenidat (10 mg/d) auf die ADHS-Symptomatik bei 7 bis 13 Jahre alten Kindern musste die Behandlung mit Pindolol wegen des Auftretens gravierender Nebenwirkungen wie Parästhesien, Alpträumen und Halluzinationen bei 60% der behandelten Patienten abgebrochen werden [11]. Aufgrund dieser vorliegenden Erfahrungen ist von einem generellen Einsatz bei der Behandlung hyperkinetischer Störungen im Kindes- und Jugendalter abzuraten.

Bei Erwachsenen mit ADHS kam es unter einer relativ hohen Dosis von über 500 mg/d *Propranolol* zu einer Reduktion von Wutausbrüchen [48]. Über gravierende Nebenwirkungen liegen aus dieser Studie keine Berichte vor. Relative Kontraindikationen für den Einsatz von Betablockern sind Depression, Asthma bronchiale, Diabetes mellitus und Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

## Levodopa

Der hypodopaminergen Hypothese folgend, wäre ein therapeutischer Effekt beim Einsatz von *Levodopa* oder *Dopaminagonisten* zu erwarten. Doch weder der Dopaminagonist Amantadin [47], noch Carbidopa/Levodopa [44] bewirkten eine signifikante Verbesserung der Hypermotorik, des Aufmerksamkeitsverhaltens oder der Impulsivität. In einer neueren doppelblinden randomisierten Studie konnten Overtoon et al. [51] keinerlei Effekt von Levodopa auf die Aufmerksamkeit, das Inhibitionsverhalten oder die Prozesse der Informationsverarbeitung bei 16 Kindern mit ADHS zeigen.

## Neuroleptika

### Konventionelle Neuroleptika

Im Vergleich zu den Stimulanzien spielen Neuroleptika in der Therapie des ADHS eine untergeordnete Rolle, was einerseits mit der Gefahr extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen und der gefürchteten tardiven Dyskinesie unter Neuroleptika zusammenhängen dürfte und andererseits mit dem Paradigmenwechsel in der Wichtung der Symptome des ADHS, das heißt der zunehmenden Priorisierung der Aufmerksamkeitsstörung. Neuroleptika besitzen in tranquilisierenden Dosen einen antriebsdämpfenden, affektiv ausgleichenden und antiaggressiven Effekt, wirken sich aber häufig negativ auf kognitive Funktionen aus [31]. Kontrollierte Studien mit *Haloperidol*, *Chlorpromazin* und *Thioridazin* liegen über 30 Jahre zurück und dürften aus heutiger Sicht aufgrund der damaligen Methodik und Klassifikation

des Störungsbildes in ihrer Aussagekraft eingeschränkt sein [28, 29, 66].

### Atypische Neuroleptika

Zu den atypischen Neuroleptika zählt *Risperidon*, ein Benzisoxazolderivat, bei dem es sich um einen weitgehend selektiven D<sub>2</sub>-/5-HT<sub>2</sub>-Antagonisten handelt. Über eine kortikale 5-HT<sub>2</sub>-Blockade kommt es einerseits zu einer höheren Dopamin-Freisetzung und darunter zu einer Normalisierung der Funktion absteigender GABAerger und glutamaterger Neuronen und andererseits zu einer limbischen D<sub>2</sub>-Rezeptor-Blockade, was die dopaminerge Transmission in den Basalganglien – teils antagonisiert durch die 5-HT<sub>2</sub>-Blockade – reduziert. Risperidon stellte seine Wirksamkeit auf hyperkinetisches und impulsives Verhalten, insbesondere bei Menschen mit geistiger Behinderung, in mehreren Studien unter Beweis [4, 21]. Es ist als einziges atypisches Neuroleptikum für die Indikation expansive Verhaltensstörung bei Menschen mit geistiger Behinderung ab einem Alter von fünf Jahren zugelassen. Die empfohlene Dosierung liegt zwischen 0,25 und maximal 4 mg/d. Unter den Nebenwirkungen des Atypikums Risperidon dominieren in der Titrationsphase Müdigkeit oder Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen und Prolactinanstieg sowie im weiteren Behandlungsverlauf eine nicht selten limitierende Gewichtszunahme. Risperidon zeigte sich in der Kombination mit Methylphenidat als wirksam und nebenwirkungsarm, wobei sich der Einfluss von Methylphenidat auf die Aufmerksamkeitsprobleme und das Gewicht als sehr günstig erwies [20, 33]. Die Einzeldosierung kann in der Kombinationstherapie für Methylphenidat weit unter 1,0 mg/kg KG und für Risperidon unter 0,1 mg/kg KG gehalten werden, was das Nebenwirkungsrisiko deutlich minimiert.

### Magnesiumsalze

Sowohl in einer kontrollierten als auch in einer offenen Studie (n=127, Alter 0–15 Jahre) konnte eine positive Wirkung von Magnesiumsalzen allein oder

Tab. 1. Studien zur Wirksamkeit von Zinksulfat bei ADHS

Autor	Studiendesign	Demographische Daten	Dauer der Therapie/ Dosierung	Wirksamkeit
Bilici et al. [10]	Doppelblind, Plazebo-kontrolliert	N = 400 m = 328, w = 72 Ø Alter 9,61 ± 1,7	12 Wochen, Zinksulfat 150 mg/d	Response (ADHDS, CTQ) Verum: 28,7 % Plazebo: 20,0 %
Akhondzadeh et al. [2]	Doppelblind	N = 44 m = 26, w = 18 Ø Alter 7,88 ± 1,67	6 Wochen, 15 mg Zink + 1 mg/kg KG MPH + Plazebo: MPH, Plazebo + MPH	Response (ADHD PRS) MPH + Plazebo: 28,1 % MPH + Zinksalz: 53,1 %

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

zusätzlich zu einer Standardtherapie auf das hyperkinetische Verhalten im Eltern- und Lehrerurteil (Ansprechrate 30–100%) nachgewiesen werden [50, 59]. Vor Beginn der Augmentation hatten 58% der ADHS-Kinder bei normalem Serumspiegel einen zu geringen Magnesiumspiegel in den Erythrozyten gehabt, der sich ebenfalls unter Magnesiumgabe (6 mg/kg KG pro Tag) normalisierte.

### Zinksalze

Der Zinkspiegel im Serum, in Erythrozyten, im Haar und Urin wurde wiederholt signifikant niedriger bei ADHS-Kindern als bei Gesunden beschrieben [9, 65]. Arnold et al. [6] fanden einen Zusammenhang zwischen niedrigem Zinkspiegel und Unaufmerksamkeit auf der von Eltern und Lehrern ausgefüllten Conners Rating Scale Revised Long-Form. Eine Korrelation von Zinkmangel zu hyperaktiv-impulsivem Verhalten konnten sie dagegen nicht nachweisen. Aus dieser Zinkmangelhypothese heraus resultieren Ansätze zur therapeutischen Zinksubstitution. **Tabelle 1** gibt einen Überblick über zwei neuere Studien, in denen Zinksulfat allein oder in Kombination mit Methylphenidat eingesetzt wurde.

Als Hauptnebenwirkung wurde der metallische Geschmack des Zinksalzes angegeben (52,6%). Der genaue Wirkungsmechanismus von Zinkionen ist nach wie vor nicht bekannt. Diskutiert werden eine serotonerge Verstärkerfunktion, eine Modulation von Melatonin, eine Regulation von Cyclooxygenase und damit ein Effekt auf die Prostaglandinsynthese sowie ein Zu-

sammenhang zu den mehrfach ungesättigten Fettsäuren beziehungsweise zu einem antioxidativen Effekt bei einer zu hohen Nahrungszufuhr von n-3-Fettsäuren [10].

### Fettsäuren

Essenzielle Fettsäuren wie Linolsäure und Alpha-Linolensäure können nicht selbst synthetisiert werden, sondern müssen über die Nahrung aufgenommen werden. **Abbildung 1** zeigt den Stoffwechselweg bis hin zu den mehrfach ungesättigten Fettsäuren. Engelberg [24] sah einen Zusammenhang zwischen einem niedrigen Plasmacholesterolspiegel und einer reduzierten Konzentration des Serotonin-Metaboliten 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) im Liquor, wobei letzterer Befund mit einer Impulskontrollstörung korreliert [46]. Ergebnisse zur *Fettsäurezusammensetzung* einiger Lipide sind vielversprechender als die Analyse der

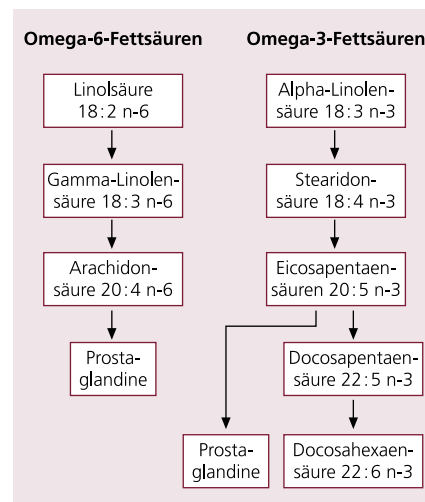


Abb. 1. Synthese der mehrfach ungesättigten Fettsäuren



**Tab. 2. Ungesättigte Fettsäuren im Blut (Plasma, Serum), signifikante Befunde bei ADHS im Vergleich zu Kontrollen**

Autor	Gruppengrößen, signifikante Befunde
Mitchell et al. [49]	ADHS (n=48)/Kontrolle (n=49) Erniedrigt: 22:6n-3, 20:4n-6
Irmisch et al. [40]	ADHS (n=30)/Kontrolle (n=30) Erniedrigt: 20:4n-6 Erhöht: 16:0
Stevens et al. [60]	ADHS (n=53)/Kontrolle (n=43) Erniedrigt: 20:4n-6; 20:5n-3; 22:6n-3
Burgess et al. [12]	ADHS (n=53)/Kontrolle (n=43) Erniedrigt: 20:4n-6; 20:5n-3; 22:6n-3
Chen et al. [16]	ADHS (n=58)/Kontrolle (n=52) Erniedrigt: 18:2n-6; 20:4n-6; 22:6n-3 Erhöht: 18:3n-6
Young et al. [71] (Erw.)	ADHS (n=37)/Kontrolle (n=35) im Serum-Phospholipid: Erniedrigt: 22:6n-3 Erhöht: 22:5n-3

Lipide selbst [40]. Eigene Ergebnisse, die mit denen aus der Literatur korrespondieren (**Tab. 2**), sprechen insgesamt für eine Erhöhung gesättigter und eine gleichzeitige Reduktion vielfach ungesättigter Fettsäuren bei hyperkinetischen Kindern.

Hibbeln et al. [37] postulierten eine Abhängigkeit zwischen der Konzentration mehrfach ungesättigter Fettsäuren im Plasma und dem 5-HIAA-Spiegel im Liquor. Ein Mangel an Omega-3-(n-3)-Fettsäuren führt zu einem Anstieg der 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor-Dichte im frontalen Kortex. Darüber hinaus bedingt ein Defizit an mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren impulsives Verhalten, wie es hyperkinetische Kinder aufweisen [60]. Neben dem hohen Anteil von mehrfach ungesättigten Fettsäuren im Gehirn (20% des Trockengewichts), entscheidet das Verhältnis von gesättigten zu mehrfach ungesättigten Fettsäuren in der Zellmembran über deren Fluidität und damit letztendlich über die Signaltransmission. Andererseits besitzt speziell die Homo-Gamma-Linolensäure eine Funktion bei der Synthese des Prostaglandins PGE<sub>1</sub>, welches wiederum indirekt über die T-Lymphozyten auf das Immunsystem wirkt. Als Ausgangspunkt für die

Mittlersubstanzen Leukotrien und Prostaglandin fungiert die mehrfach ungesättigte Fettsäure Arachidonsäure, die eine Komponente der Zellmembranlipide darstellt und durch Phospholipasen freigesetzt wird.

### Fettsäuren als primäre Therapie

Zwei Studien, in denen einerseits Efamol, ein Fertigpräparat mit einem hohen Anteil mehrfach ungesättigter Fettsäuren sowie Linol- und Gamma-Linolensäure (eine Quelle für Omega-6-Fettsäuren) und andererseits eine Kombination aus verschiedenen Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren mit Vitamin C eingesetzt wurde, stehen exemplarisch für die uneinheitlichen Resultate und damit die schwankende Effizienz, die eher als minimal einzustufen ist [3, 54]. Die Studie von Richardson und Puri [54] beendeten von insgesamt 41 eingeschlossenen Patienten 15 in der Interventionsgruppe und 14 in der Placebo-Gruppe. Nach 12 Wochen zeigten sich Therapieeffekte in 7 von 14 Erfolgskriterien (darunter waren die von den Eltern beurteilte Unaufmerksamkeit, der globale ADHS-Index nach Conners und psychosomatische Symptome signifikant). Die Effektstärke lag bei etwa 50% derjenigen von Methylphenidat. In einer jüngst publizierten Studie zeigten Joshi et al. [43] nach einer 3-monatigen Supplementierung mit täglich 400 mg Alpha-Linolensäure und 50 mg Vitamin C signifikante Verbesserungen im Elternurteil hinsichtlich Hyperaktivität, Impulsivität und Unaufmerksamkeit in der Verum-Gruppe (n=30) gegenüber der Kontrollgruppe (n=30).

### Fettsäuren als ergänzende Therapie

Während in einer älteren Studie von Voigt et al. [63], die die Effekte der Supplementierung mit Docosahexaensäure über vier Monate untersuchten, keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden wurden, konnten Stevens et al. [61] in der Verum-Gruppe unter Efamol im Vergleich zur Placebo-Gruppe, die Olivenöl erhielt, signifikante Effekte im Lehrerurteil bezüglich aggressivem Verhalten und Unaufmerksamkeit nachweisen. In der Oxford-Dur-

ham-Studie von Richardson und Montgomery [55] wurden über drei Monate in der Verum-Gruppe 60 Kinder mit Koordinationsstörungen aus Schulen, darunter 55 mit Lese-Rechtschreib-Störungen (LRS) und 50 mit ADHS und in der Kontrollgruppe 57 Kinder mit LRS, darunter 52 mit ADHS untersucht. Die Behandlung bestand aus täglich 6 Kapseln, die jeweils 558 mg Eicosapentaensäure, 174 mg Docosapentaensäure, 60 mg Gamma-Linolensäure und 9,6 mg Vitamin E enthielten. Nach drei Monaten erfolgte ein einfaches Cross-over. Die Cross-over-Gruppe verbesserte sich hinsichtlich LRS und Verhaltensauffälligkeiten ebenfalls in den nachfolgenden drei bis sechs Monaten. Die erreichten Effektstärken lagen bei rund 50% der von Methylphenidat. Im Lehrerurteil – ein Elternurteil floss in die Beurteilung nicht ein – wurden sowohl bei der LRS- als auch der ADHS-Symptomatik Effekte nachgewiesen. Zum Behandlungsende nach drei Monaten waren nur noch 23% der ADHS-Kinder klinisch auffällig.

Sowohl bei Omega-3- als auch Omega-6-Fettsäuren zeichnen sich bei optimistischer Interpretation der vorliegenden Studien-Ergebnisse positive Effekte auf Symptome, wie sie auch bei ADHS auftreten, ab, ohne in der Effizienz an Methylphenidat heranzureichen [71]. Kritisch muss hinzugefügt werden, dass die Qualität der Methodik der vorliegenden Untersuchungen im Vergleich zu neueren Arbeiten zur Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener Methylphenidat-Formulierungen zu wünschen übrig lässt.

### Homöopathie

In einer offenen prospektiven zweiar-migen Kohortenstudie wurden über drei Monate 206 Kinder mit dem Komplex-Homöopathikum Zappelin und 149 mit Ritalin® (Methylphenidat) behandelt. 47,1% der mit Zappelin und 77,9% der mit Ritalin Behandelten wurden nach ärztlicher Beurteilung des klinischen Gesamteindrucks als verbessert eingeschätzt. Neben der eingeschränkten Aussagekraft aufgrund des offenen De-

Tab. 3. Alternativen in der Behandlung von ADHS bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen [7, 56]

Substanz	Kinder/Jugendliche Dosierung	Erwachsene Dosierung	Kommentar/Empfehlung
Imipramin	Zugelassen für Kinder ab 6 Jahre 10–20 mg/d Kinder bis 8 Jahre bis 50 mg/d ältere Kinder und Jugendliche	25–300 mg/d	Wirksam beim impulsiv-hyperaktiven Typ, keine Erfahrungen im Erwachsenenbereich Kontrolle von EKG, RR, Puls, viele NW (gilt für alle TZA) ADHS (+), bei komorbider Enuresis +
Amitriptylin	Strenge Indikation unter 18 Jahren, max. 1,5 mg/kg/d	75–150 mg/d	ADHS (–)
Nortriptylin	Keine Zulassung, max. 2 mg/kg/d	20–225 mg/d	Suizidalität! ADHS (–)
Desipramin	Keine Zulassung, max. 5 mg/kg/d	50–250 mg/d	Plötzlicher Herztod! ADHS (–) bei komorbiden Tics (+)
MAO-Hemmer Moclobemid	Keine Zulassung, 75–450 mg/d	450–600 mg/d	Gefahr der Überdosis, Arzneimittelwechselwirkungen! ADHS (+)
Venlafaxin	Keine Zulassung, Behandlung wird nicht empfohlen	25–225 mg/d	ADHS –
Bupropion	Keine Zulassung, max. 150 mg/d	Max. 300 mg/d	Epilepsie und Tics! ADHS (+), bei komorbider bipolarer Störung und Substanzmissbrauch +
Buspiron	Keine Zulassung, 15–30 mg/d	15–30 mg/d	ADHS (+), bei komorbider Angststörung +
Clonidin	3–5 µg/kg/d	5–8 µg/kg pro d	Ähnliche Effektstärken wie Methylphenidat bei hyperaktiv-impulsivem Verhalten, viele NW ADHS (+), bei komorbider Ticstörung +
Guanfacin	In Deutschland nicht verfügbar		
Levodopa	Keine Zulassung, max. 3 g/d	Max. 4 g/d	ADHS –
Betablocker Pindolol	Keine Zulassung < 14 Jahren, bis 15 mg/d	Max. 15 mg/d	ADHS –, Impulskontrollstörung bei komorbider Intelligenzminderung (+)
Propranolol	20 mg/d	Max. 320 mg/d	
Klassische Neuroleptika Dipiperon Haloperidol	1–6 mg/d Nicht < 3 Jahre Kinder bis 5 mg/d Jugendliche bis max. 10 mg	40–360 mg/d 3–15 mg/d	EPMS! ADHS (–) ADHS –
Atypische Neuroleptika Risperidon	Nicht < 5 Jahren, 0,25–2 mg/d	0,5–4 mg/d	Gewichtszunahme, Prolactinanstieg! ADHS (+), bei komorbider Intelligenzminderung +
Zinksalze	< 6 Jahre bis 50 mg/d bis 16 Jahre bis 75 mg/d	Bis 150 mg/d	ADHS (–)
Magnesiumsalze	6 mg/kg KG/d	Bis 300 mg/d	ADHS (+) bei nachgewiesenem Mangel
Mehrfach ungesättigte Fettsäuren (Mix aus Omega-3- und -6-Fettsäuren)			ADHS (+)
Homöopathie Zappelin	< 12 Jahre bis zu alle 2 Std. 10 Streukügelchen	Bis stündlich 20 Streukügelchen	ADHS (–)
Individuelle Medikation			ADHS (–)

+ empfehlenswert, (+) eingeschränkt empfehlenswert, (–) weniger empfehlenswert, – nicht empfehlenswert

signs mangelt es der Studie am Lehrer-/Elternurteil [22].

In zwei doppelblinden, Plazebo-kontrollierten, randomisierten Studien wurden nur sehr schwache Effekte der einge-

setzten individuellen homöopathischen Präparate nachgewiesen. Die besten Effekte traten in der von Frei et al. [26] durchgeführten Studie (n=83) in den offenen Phasen (58%) auf, während

in der Plazebo-kontrollierten Phase nur eine Verbesserung des Ausgangswerts um 9% erreicht werden konnte. Am Ende der Cross-over-Untersuchung berichteten sowohl die Eltern als

auch die Lehrer über Verbesserungen der ADHS-Symptomatik sowie komorbider Probleme. Die Autoren plädieren aufgrund einer durchgeführten Reanalyse für eine mindestens 12-monatige Untersuchungsdauer, um die Effizienz individueller homöopathischer Medikation mit höherer Signifikanz untermauern zu können [27]. Jacobs et al. [41] fanden dagegen bei 43 Kindern keine deutlichen Verbesserungen unter Homöopathie. Eine ausführliche Analyse der Studien und ihrer Ergebnisse nahm Döpfner [22] vor.

## Zusammenfassung

Da es auf die etablierten Psychopharmaka bei ADHS wie Stimulanzien und Atomoxetin bis zu 30 % Nonresponder gibt, diese in Einzelfällen limitierende Nebenwirkungen aufweisen und unter vielen Ärzten nicht nur Skepsis gegenüber Leitlinien-orientierten, Evidenz-basierten Psychopharmakotherapien herrscht, sondern auch eine gewisse Experimentierfreudigkeit besteht, bedarf es im Interesse einer patientenzentrierten störungsspezifischen Therapie sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägungen zu alternativen Substanzen. **Tabelle 3** gibt einen umfassenden Überblick zu alternativen Substanzen, deren Status als Off- vs. On-Label-Medikation, Dosierungen im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter, Risiken sowie dem Evidenz-basierten Empfehlungsgrad. Keine der aufgeführten Substanzen ist in Bezug auf Effektivität und Nebenwirkungsspektrum den über 50 Jahre etablierten Stimulanzien in der Therapie des ADHS ebenbürtig. Dennoch können einige der aufgeführten Substanzen bei nicht ausreichendem Ansprechen auf Methylphenidat-Präparate oder Atomoxetin sowie dem Auftreten nicht tolerierbarer Nebenwirkungen entweder in Monotherapie oder als Ergänzung bei kritischer Würdigung im Einzelfall empfohlen werden.

### Alternative agents used in ADHD

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is with a prevalence of 2% to 7% the most common neurobehavioral disorder affecting children and adolescents, with persistence into adulthood.

Comorbidity and psychosocial circumstances enter into the choice of intervention strategies. Several agents have been demonstrated effective in treating individuals with ADHD. Either direct or indirect attenuation of dopamine and norepinephrine neurotransmission appears related to both the stimulant and nonstimulant medications efficacious in ADHD. However, important differences concerning efficacy and side effects exist both between and with the specific classes of agents like antidepressants, neuroleptics, alpha agonists, beta blockers, levodopa, zinc, magnesium, polyunsaturated fatty acids, and homeopathy. Elucidating the various mechanisms of action of ADHD medications may lead to better choices in matching potential response to the characteristics of individuals. We review the purported mechanism of action and available evidence for selected complementary and alternative medicine therapies for ADHD.

**Keywords:** ADHD, alternative drugs and substances

### Literatur

- Adler LA, Resnick S, Kunz M, Devinsky O. Open-label trial of venlafaxine in adults with attention deficit disorder. *Psychopharmacol Bull* 1995;31:785–8.
- Akhondzadeh S, Mohammadi MR, Khademi M. Zinc sulfate as adjunct to methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children: A double-blind and randomized trial. *BMC Psychiatry* 2004;4:9–14.
- Aman MG, Mitchell EA, Turbott SH. The effects of essential fatty acid supplementation by efamol in hyperactive children. *J Abnorm Child Psychol* 1987;15:75–90.
- Aman MG, De Smedt G, Derivan A, Lyons B, et al. Risperidone disruptive behavior study group. Double-blind, placebo-controlled study of risperidone for the treatment of disruptive behaviours in children with subaverage intelligence. *Am J Psychiatry* 2002;159:1337–46.
- Antkowiak R, Rajewski A. Administration of moclobemide++ in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Pol* 1998;32:751–7.
- Arnold LE, Bozzolo H, Hollway J, Cook A, et al. Serum zinc correlates with parents- and teacher-rated inattention in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacology* 2005;15:628–36.
- Bandelow B, Heise CA, Banaschewski T, Rothenberger A (Hrsg.). *Handbuch Psychopharmaka für das Kindes- und Jugendalter*. Göttingen: Hogrefe, 2006.
- Barrickman L, Perry P, Allen A, Kuperman S, et al. Bupropion versus methylphenidate in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:649–57.
- Bekaroglu M, Yakup A, Yusof G, Orhan D, et al. Relationship between serum-free fatty acids and zinc and ADHD. *J Child Psychol Psychiatry* 1996;37:225–7.
- Bilici M, Yildirim F, Kandil S, Bekaroglu M, et al. Double-blind, placebo-controlled study of zinc sulfate in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28:181–90.
- Buitelaar JK, Van der Gaag RJ, Swaab-Barneveld H, Kuiper M. Pindolol and methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder. Clinical efficacy and side-effects. *J Child Psychol Psychiatr* 1996;37:587–95.
- Burgess JR, Stevens LJ, Zhang W, Peck L. Long-chain polyunsaturated fatty acids in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Clin Nutr* 2000;71:327–30.
- Cantwell DP, Swanson J, Connor DF. Case study: adverse response to clonidine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:539–44.
- Casat CD, Pleasants DZ, Fleet JVW. A double-blind trial of bupropion in children with attention deficit disorder. *Psychopharmacol Bull* 1987;23:120–2.
- Castillo C, Ibarra M, Marquez JA. Pharmacological evidence for interaction between 5-HT<sub>1A</sub>-receptor agonists and subtypes of alpha-1-adrenoreceptors on rabbit aorta. *Eur J Pharmacol* 1993;24:141–8.
- Chen JR, Hsu SF, Hsu CD, Hwang LH, et al. Dietary patterns and blood fatty acid composition in children with attention deficit hyperactivity disorder in Taiwan. *J Nutr Biochem* 2004;15:467–72.
- Conners CK, Casat CD, Gualtieri CT, Weller E, et al. Bupropion hydrochloride in attention deficit disorder with hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:1314–21.
- Connor DF. Beta blockers for aggression: A review of the pediatric experience. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1993;2:99–114.
- Connor DF, Fletcher KE, Swanson JM. A meta-analysis of clonidine for symptoms of attention deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:1551–9.
- Cosgrove PVF. Risperidone added to methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996;6(Suppl 3):11–2.
- Croonenberghs J, Fegert JM, Findling RL, De Smedt G, et al. Risperidone in children with disruptive behavior disorders and subaverage intelligence: 1-year, open-label study of 504 patients. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:64–72.
- Döpfner M. *Alternative Therapien. ADHS-Report* 2006;23:1–4.
- Elia J, Ambrosini PJ, Rapoport JL. Treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *N Engl J Med* 1999;340:780–8.
- Engelberg H. Low serum cholesterol and suicide. *Lancet* 1992;339:727–9.
- Findling RL, Schwartz MA, Flannery DJ, Manos MJ. Venlafaxine in adults with attention deficit hyperactivity disorder: an open clinical trial. *J Clin Psychiatry* 1996;57:184–9.
- Frei H, Everts R, von Ammon K, Kaufmann F, et al. Homeopathic treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder: a randomised double-blind, placebo controlled cross-over trial. *Eur J Pediatrics* 2005;164:758–67.

27. Frei H, Everts R, von Ammon K, Kaufmann F, et al. Randomised controlled trials of homeopathy in hyperactive children: treatment procedure leads to an unconventional study design. Experience with open-label homeopathic treatment preceding the Swiss ADHD placebo controlled, randomised, double-blind, crossover trial. *Homeopathy* 2007;96:35–41.
28. Gittelman-Klein R, Klein DF, Katz S. Comparative effects of methylphenidate and thioridazine in hyperactive children: I. Clinical results. *Arch Gen Psychiatry* 1976;33:1217–31.
29. Greenberg LM, Deem MA, McMahon S. Effects of dextroamphetamine, chlorpromazine, and hydroxyzine on behavior and performance in hyperactive children. *Am J Psychiatry* 1972;129:532–9.
30. Greydanus D. Pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Indian J Pediatr* 2005;72:953–60.
31. Häbeler F, Buchmann J, Göhre C, Fegert JM. Hyperkinetische Störungen – Pharmakotherapeutische Alternativen zu Stimulanzien. *Psychopharmakotherapie* 2001;8:63–70.
32. Häbeler F, Göhre C, Irmisch G. Bupiron – eine Alternative zu Stimulanzien in der Therapie hyperkinetischer Störungen. In: Lehmkuhl U (Hrsg.). *Psychotherapie und Psychopharmakotherapie im Kindes- und Jugendalter*. Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht, 2003:100–7.
33. Häbeler F, Buchmann J, Reis O. Psychopharmaka und Polypharmazie. *Nervenheilkunde* 2005;24:811–8.
34. Hazell PL, McDowell M, Walton J. Management of children prescribed psychostimulant medication for attention deficit hyperactivity disorder in the Hunter region of New South Wales. *Med J Aust* 1996;165:477–80.
35. Hazell PL, Stuart JE. A randomized controlled trial of clonidine added to psychostimulant medication for hyperactive and aggressive children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:886–94.
36. Hedges D, Reimherr FW, Rogers A, Strong R, et al. An open trial of venlafaxin in adult patients with attention hyperactivity disorder. *Psychopharmacol Bull* 1995;31:779–83.
37. Hibbeln JR, Linnoila M, Umhau JC, Rawlings R, et al. Essential fatty acids predict metabolites of serotonin and dopamine in cerebrospinal fluid among healthy control subjects, and early- and late-onset alcoholics. *Biol Psychiatry* 1998;44:235–42.
38. Himpel S, Banaschewski T, Heise CA, Rothenberger A. The safety of non-stimulant agents for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4:311–21.
39. Huss M. Vorbereitung der Erhebung und Auswertung zur Prävalenz des Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS) in Deutschland im Rahmen des Kinder- und Jugend-Surveys des Robert-Koch-Instituts. Abschlussbericht an das Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung (BMGS). Bonn: BMGS 2004.
40. Irmisch G, Wiechert P, Häbeler F, Langemann I. Fatty acid patterns of serum lipids and the hypermotoric syndrome. *Neurosciences* 1992;18:77–80.
41. Jacobs J, Williams AL, Girard C, Njike VY, et al. Homeopathy for attention deficit hyperactivity disorder: a pilot randomized controlled trial. *J Altern Complement Med* 2005;11:799–806.
42. Johnston JA, Ye W, Van Brunt DL, Pohl G, et al. Decreased use of clonidine following treatment with atomoxetine in children with ADHD. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:389–95.
43. Joshi K, Lad S, Kale M, Patwardhan B, et al. Supplementation with flax oil and vitamin C improves the outcome of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006;74:17–21.
44. Langer DH, Rapoport JL, Brown GL, Ebert MH, et al. Behavioral aspects of carbidopa/levodopa in hyperactive boys. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1982;21:10–8.
45. Malhotra S, Santosh PJ. An open clinical trial of buspirone in children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:364–71.
46. Mann JJ. Violence and aggression. In: Bloom FE, Kupfer DJ (eds.). *Psychopharmacology: The fourth generation of progress*. New York: Raven, 1995:1919–28.
47. Mattes JA, Gittelman R. A pilot trial of amantadine in hyperactive children. Paper presented at the NCDEU meeting, KEY Biscayne, Florida, 1979.
48. Mattes JA. Propranolol for adults with temper outbursts and residual attention deficit disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1986;6:299–302.
49. Mitchell EA, Aman MG, Turbott SH, Manku M. Clinical characteristics and serum essential fatty acids levels in hyperactive children. *Clin Pediatr* 1987;26:406–11.
50. Mousin-Bosc M, Roche M, Rapin J, Bali JP. Magnesium VitB6 intake reduces central nervous system hyperexcitability in children. *J Am Coll Nutr* 2004;23:545–8.
51. Overtoon CC, Verbaten MN, Kemner C, Kenemans JL, et al. Effects of methylphenidate, desipramine, and L-dopa on attention and inhibition in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Res* 2003;145:7–15.
52. Popper CW. Combining methylphenidate and clonidine: pharmacological questions and news reports about sudden death. *J Child Adolesc Psychopharm* 1995;5:157–66.
53. Popper CW. Pharmacologic alternatives to psychostimulants for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatric Clin North Am* 2000;9:605–46.
54. Richardson AJ, Puri BK. A randomized double-blind, placebo-controlled study of the effects of supplementation with highly unsaturated fatty acids on ADHD-related symptoms in children with specific learning difficulties. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26:233–9.
55. Richardson AJ, Montgomery P. The Oxford-Durham study: a randomized, controlled trial of dietary supplementation with fatty acids in children with developmental coordination disorder. *Pediatrics* 2005;115:1360–6.
56. Rote Liste. Frankfurt/Main: Rote Liste Service GmbH, 2006.
57. Sobanski E, Alm B. Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter. *Nervenarzt* 2004;75:697–716.
58. Solkhkhan R, Wilens TE, Daly J, Prince JB, et al. For the treatment of substance-abusing outpatient adolescents with attention deficit hyperactivity disorder and mood disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;15:777–86.
59. Starobrat-Hermelin B, Koziellec T. The effects of magnesium physiological supplementation on hyperactivity in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Positive response to magnesium oral loading test. *Mag Res* 1997;10:149–56.
60. Stevens LJ, Zentall SS, Deck JL, Abate ML, et al. Essential fatty acid metabolism in boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Clin Nutr* 1995;62:761–8.
61. Stevens L, Zhang W, Peck L, Kuczek T, et al. EPA supplementation in children with attention, hyperactivity, and other disruptive behaviours. *Lipids* 2003;38:1007–21.
62. 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 Psychother* 1991;19:248–53.
63. Voigt RG, Llorente AM, Jensen CL, Fraley JK, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Pediatr* 2001;139:189–96.
64. Vorstand der Bundesärztekammer. Stellungnahme zur „Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)“. *Dtsch Ärztebl* 2005;102:2562–8.
65. Ward NI. Assessment of chemical factors in relation to child hyperactivity. *J Nutr Environ Med (Abington)* 1997;7:333–42.
66. Werry J, Aman M, Lampen E. Haloperidol and methylphenidate in hyperactive children. *Acta Paedopsychiatr* 1976;42:26–40.
67. Wilens TE, Spencer TJ, Biederman J, Girard K, et al. A controlled clinical trial of bupropion for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Am J Psychiatry* 2001;158:282–8.
68. Wilens TE, Prince JB, Spencer T, Van Patten SL, et al. An open trial of bupropion for the treatment of adults with attention deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2003;54:9–16.
69. Wilens T. Mechanism of action of agents used in attention deficit hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67(Suppl 8):32–7.
70. Young GS, Maharaj NJ, Conquer JA. Blood phospholipids fatty acid analysis of adults with and without attention deficit hyperactivity disorder. *Lipids* 2004;39:117–23.
71. Young G, Conquer J. Omega-3-fatty acids and neuropsychiatric disorders. *Reprod Nutr Dev* 2005;45:1–28.