

Diplomarbeit

**Medikamentöse Therapie des
Aufmerksamkeitsdefizit-
Hyperaktivitätssyndroms (ADHS):
aktuelle Standards und neue Entwicklungen**

eingereicht von

Felix Johannes Falkinger

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Ass.-Prof. Dr. med. univ. Florian Reichmann, PhD

Graz, am 05.12.2024

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 05.12.2024

Felix Johannes Falkinger eh

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich die Gelegenheit nutzen, allen zu danken, die mich während der intensiven und lehrreichen Zeit des Studiums und dem Erstellen dieser Arbeit auf unterschiedliche Weise unterstützt haben.

Ganz besonderer Dank gilt Ass.-Prof. Dr.med.univ. Florian Reichmann, PhD, der mich während der Erstellung dieser Diplomarbeit stets mit Fachwissen und konstruktivem Feedback unterstützt hat. Ihre unkomplizierte Begleitung und rasche und kompetente Beantwortung meiner Fragen haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ebenso möchte ich meiner Familie und meiner Freundin danken, die mir nicht nur während dem Erstellen dieser Diplomarbeit, sondern über das gesamte Studium hinweg stets an meiner Seite standen. Eure Unterstützung und Glaube an mich haben mir in den Momenten der Unsicherheit den nötigen Halt gegeben. Dafür bin ich euch unendlich dankbar.

Zusammenfassung

Einleitung: Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ist eine der häufigsten psychischen Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen und kann bis ins Erwachsenenalter persistieren. Mit Kernsymptomen wie Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität beeinflusst sie sowohl das soziale als auch das berufliche Leben der Betroffenen erheblich. Die medikamentöse Behandlung hat sich als zentraler Bestandteil der Therapie etabliert, wobei Stimulanzien die bisherigen Goldstandards darstellen. Neue Wirkstoffe wie Viloxazin und Guanfacin sowie alternative Ansätze gewinnen zunehmend an Bedeutung. Ziel dieser Arbeit ist es, die Wirksamkeit und Sicherheit dieser neuen Therapieoptionen im Vergleich zu etablierten Ansätzen zu bewerten.

Methodik: Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Daten aus wissenschaftlichen Datenbanken wie PubMed, ClinicalTrials und UpToDate wurden analysiert. Die Effektivität und Sicherheit der Therapien wurden anhand validierter Skalen wie z.B. der ADHD-RS und der CGI bewertet.

Ergebnisse: Stimulanzien wie MPH und LDX zeigten hohe Effektivitätsraten mit signifikanter Reduktion der ADHS-Kernsymptome, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen. Neue Wirkstoffe wie Viloxazin demonstrierten vergleichbare Wirksamkeit bei gleichzeitig sicherem Nebenwirkungsprofil. Guanfacin zeigte besonders im Bereich der Verhaltenshemmung und Emotionskontrolle vielversprechende Ergebnisse, insbesondere in Kombination mit Stimulanzien. Alternative Ansätze wie die trigeminale Neurostimulation (TNS) erwiesen sich als sichere und effektive Alternative zur medikamentösen Therapie.

Schlussfolgerung: Die Behandlung von ADHS erfordert einen multimodalen Ansatz, der medikamentöse, psychotherapeutische und alternative Ansätze integriert. Während etablierte Therapien wie Methylphenidat weiterhin eine zentrale Rolle spielen, erweitern neue Wirkstoffe sowie innovative nicht-medikamentöse Ansätze die therapeutischen Möglichkeiten erheblich.

Schlüsselwörter: ADHS, Kinder, Jugendliche, Erwachsene, Methylphenidat, Amphetamin, Guanfacin, Viloxazin, Atomoxetin, TNS

Abstract

Introduction: Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most common mental illnesses in children and adolescents and can persist into adulthood. With core symptoms such as inattention, hyperactivity and impulsivity, it significantly affects both the social and professional lives of those affected. Drug treatment is a central component of ADHD therapy, with stimulants representing the current gold standard. New agents such as viloxazine and guanfacine, as well as alternative approaches, are becoming increasingly important. The aim of this work is to evaluate the efficacy and safety of these new treatment options in comparison to established approaches.

Methodology: A systematic literature review has been conducted for this work. Data from scientific databases such as PubMed, ClinicalTrials and UpToDate were analysed. The effectiveness and safety of the therapies were evaluated using validated scales such as the ADHD-RS and the CGI.

Results: Stimulants such as MPH and LDX show high rates of effectiveness with significant reduction of core ADHD symptoms, particularly in children and adolescents. New agents such as viloxazine demonstrated comparable efficacy with a good side effect profile. Guanfacine showed promising results particularly in behavioral inhibition and emotion control, especially when combined with stimulants. Alternative approaches such as trigeminal nerve stimulation (TNS) have been shown to be a safe and effective alternative to drug therapy.

Conclusion: The treatment of ADHD requires a multimodal approach that integrates medication, psychotherapy, and alternative approaches. While established therapies such as methylphenidate continue to play a central role, new compounds and innovative non-drug approaches are significantly expanding therapeutic options.

Keywords: ADHD, children, adolescents, adults, methylphenidate, amphetamine, guanfacine, viloxazine, atomoxetine, TNS

Inhaltsverzeichnis

Danksagung.....	II
Zusammenfassung	III
Abstract.....	IV
Inhaltsverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VIII
Abbildungsverzeichnis	X
Tabellenverzeichnis.....	XI
1 Einleitung	1
1.1 Definitionen	1
1.2 Epidemiologie	1
1.3 Komorbiditäten.....	2
1.4 Ätiopathogenese.....	2
1.4.1 Genetik	4
1.4.2 Neurologische Erklärungsansätze.....	5
1.4.3 Umwelteinflüsse.....	5
1.4.4 Psychosoziale Faktoren.....	6
1.5 Klinik und Symptomatik.....	7
1.6 Diagnostik.....	8
1.7 Klassifikationssysteme.....	9
1.7.1 DSM und ICD.....	10
1.8 Diagnose Tools.....	15
1.8.1 ADHD Rating Scale IV/V (ADHD-RS)	15
1.8.2 Conners Rating Skala (CRS)	15
1.8.3 Wender Utah Rating Scale (WURS).....	16
1.8.4 Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale (AISRS)	16
1.8.5 Weiss Functional Impairment Rating Scale (WFIRS)	16
1.8.6 The Clinical Global Impressions Scale (CGI)	17
1.8.7 Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF).....	17
1.9 Therapie.....	18

1.10	Psychoddedukation.....	18
1.11	Verhaltenstherapie.....	19
1.12	Medikamentöse Therapie.....	20
1.12.1	Methylphenidat.....	20
1.12.2	Amphetamin.....	22
1.12.3	Atomoxetin.....	23
1.12.4	Guanfacin und Clonidin.....	25
1.12.5	Viloxazin.....	26
1.13	Weitere Therapieoptionen.....	27
1.14	Fragestellung.....	28
2	Material und Methoden.....	29
2.1	Literatur- und Studiensuche.....	29
2.2	Einschlusskriterien.....	29
2.3	Ausschlusskriterien.....	29
2.4	Darstellung der Recherche mit Ergebnissen.....	30
3	Ergebnisse.....	31
3.1	Studien zu Methylphenidat.....	31
3.1.1	Storebø et al. (2015).....	31
3.1.2	Weiss et al. (2021).....	32
3.1.3	Wigal et al. (2015).....	34
3.2	Studie zu Lisdexamfetamin.....	36
3.2.1	Childress et al. (2022).....	36
3.3	Studien zu Atomoxetin.....	37
3.3.1	Taş Torun et al. (2022).....	38
3.3.2	Adler et al. (2020).....	39
3.4	Studien zu Viloxazin.....	40
3.4.1	Nasser et al. (2022).....	41
3.4.2	Johnson et al. (2020).....	43
3.4.3	Nasser et al. (2021).....	44
3.4.4	Nasser et al. (2021).....	46
3.4.5	Nasser et al. (2020).....	47
3.5	Studien zu Guanfacin.....	49
3.5.1	Iwanami et al. (2020).....	49
3.5.2	Van Stralen et al. (2020).....	51
3.6	Studie zu Neurostimulation.....	52

3.6.1	McGough et al. (2019)	52
4	Diskussion.....	54
4.1	Limitationen.....	57
4.2	Fazit.....	59
5	Literaturverzeichnis	60

Abkürzungsverzeichnis

ADHD-RS	Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
ADS	Aufmerksamkeitsdefizit-Syndrom
AIRS	Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale
APA	American Psychiatric Association
ATX	Atomoxetin
BASC-2	Behaviour Assessment System for Children
BRIEF	Behavior Rating Inventory of Executive Function
CGI-I	Clinical Global Impression-Improvement
CRS	Conners Rating Skala
DNA	Desoxyribonukleinsäure
FDA	Food and Drug Administration
GXR	Guanfacin – Extended - Release
HWZ	Plasma-Halbwertszeit
KI	Künstliche Intelligenz
LDX	Lisdexamfetamin
MAO	Monoaminoxidase
MPH	Methylphenidat
OROS-MPH	Osmotic Release Oral System-Methylphenidate Hydrochloride
RCT	Randomized Controlled Trial
TNS	Trigeminus-Nervenstimulation
VLX-ER	Viloxazin – Extended - Release
WFIRS	Weiss Functional Impairment Rating Scale
WHO	World Health Organization

WURS Wender Utah Rating Scale

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Modell nach Döpfner, Banaschewski & Sonuga-Barke (2008).....	3
Abbildung 2: Diagnostischer Entscheidungsbaum nach ICD-10 und DSM-5.....	9
Abbildung 3: Algorithmus zur Behandlungsindikation.....	19

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gefundene Polymorphismen nach Kölch et al. (2020)	4
Tabelle 2: Unterschiede der Diagnosekriterien von DSM-V und ICD-10 (40,42)...	11
Tabelle 3: Nebenwirkungen von Methylphenidat und Amphetamin	23
Tabelle 4: Nebenwirkungen von Atomoxetin	24
Tabelle 5: Nebenwirkungen von Clonidin und Guanfacin	25
Tabelle 6: Nebenwirkungen von Viloxazin	27
Tabelle 7: PICOS, Storebo et al. (2015)	32
Tabelle 8: PICOS, Weiss et al. (2021)	34
Tabelle 9: PICOS, Wigal et al. (2015)	35
Tabelle 10: PICOS, Childress et al. (2022)	37
Tabelle 11: PICOS, Taş Torun et al. (2022)	39
Tabelle 12: PICOS, Adler et al. (2020)	40
Tabelle 13: PICOS, Nasser et al. (2022)	42
Tabelle 14: PICOS, Johnson et al. (2020)	44
Tabelle 15: PICOS, Nasser et al. (2021)	45
Tabelle 16: PICOS, Nasser et al. (2021)	47
Tabelle 17: PICOS, Nasser et al. (2020)	49
Tabelle 18: PICOS, Iwanami et al. (2020)	51
Tabelle 19: PICOS, Van Stralen et al. (2020)	52
Tabelle 20: PICOS, McGough et al. (2019)	53

1 Einleitung

1.1 Definitionen

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ist eine im Kindes- und Jugendalter sehr häufig auftretende psychische Erkrankung, die sich auch bis ins Erwachsenenalter fortsetzen bzw. neu auftreten kann. Als Leitsymptome gelten Aufmerksamkeitsprobleme, Impulsivität und Hyperaktivität. Bei einem Auftreten der Symptome ohne Hyperaktivität wird von einem Aufmerksamkeitsdefizit-Syndrom (ADS) gesprochen (1).

1.2 Epidemiologie

Weltweit können sehr unterschiedliche Prävalenzen festgestellt werden. Diese Unterschiede lassen sich auf die verschiedenen Klassifikationssysteme (siehe Kapitel 1.7) und deren Diagnosekriterien zurückführen, denn nach DSM-IV und DSM-V wird auch in die Subtypen des hyperkinetisch-impulsiven Typs, des vorwiegend unaufmerksamen Typs und des gemischten Typs unterschieden, im Gegensatz zum ICD-10 Klassifikationssystem bei dem nur die Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung beschrieben ist (2). Somit wurden die Diagnosen unterschiedlich oft gestellt. Im Jahr 2022 wurde das ICD-11 eingeführt, in welcher nun auch die Erkrankung in den Subtypen vorkommt. Da die meisten Studien jedoch über ICD-10 durchgeführt wurden, müssen diese Zahlen mit Vorsicht betrachtet werden.

Die geschätzte Prävalenz bei Kindern unter 18 Jahren liegt bei 9 bis 15 %, daher zählt ADHS als eine der häufigsten Verhaltensstörungen im Kindesalter (3,4). Laut Studien in den USA, nimmt mit abnehmender Urbanisierung der Anteil an Kindern und Jugendlichen mit ADHS zu. Das heißt, in großen Städten konnte eine Prävalenz von etwa 9,4 % festgestellt werden, in ländlichen Gebieten etwa 13,9 % (5). Bei Erwachsenen zeigt die Prävalenz länderspezifische Unterschiede. In Ländern mit niedrigen Einkommen liegt die Prävalenz bei 1,9 % und in Industriestaaten bei etwa 4,2 % (6). Mit zunehmendem Alter sinkt die Prävalenz von ADHS sowohl bei Erwachsenen die bereits als Kind ADHS hatten (2,58 %), als auch bei Erwachsenen mit einem Late-Onset (6,67 %) (7). Große

Unterschiede kann man in der Geschlechterverteilung erkennen. Männer sind in etwa zwei bis viermal so häufig betroffen als Frauen (8,9). Diese Geschlechterhäufigkeit bedarf jedoch einer kritischen Betrachtung, da die Diagnose ADHS bei Mädchen oft weniger häufig erkannt und gestellt wird als bei Jungen. Als eine Ursache kann die höhere Prävalenz des unaufmerksamen Subtyps von ADHS bei Mädchen angeführt werden, welcher sich durch eine ruhige und eher abwesende Symptomatik darstellt. Oft bleibt diese Form sowohl im schulischen Kontext als auch im familiären und sozialen Umfeld unerkannt bzw. wird diese Form der Störung in der heutigen und damaligen Gesellschaft nicht als problematisch angesehen und daher auch nie oder erst viel später im Erwachsenenalter diagnostiziert (10).

1.3 Komorbiditäten

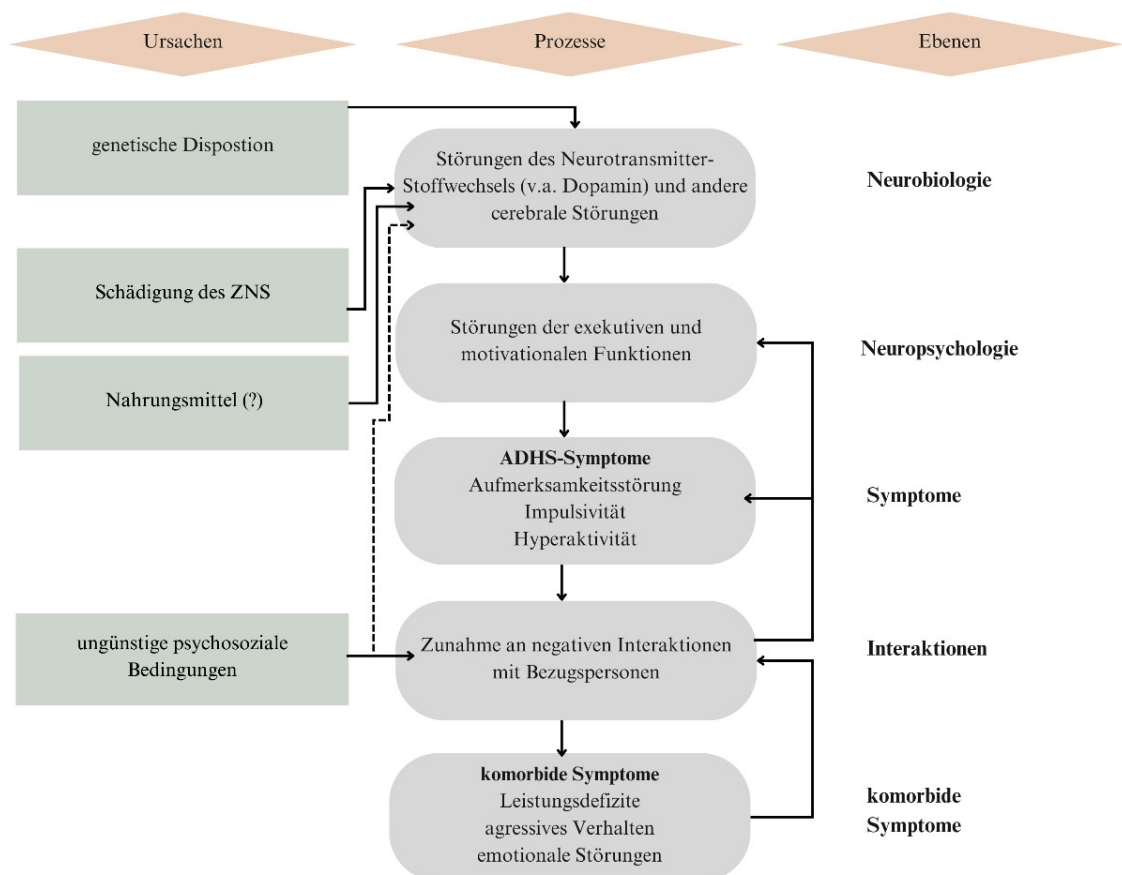
ADHS tritt fast nie ohne Begleiterkrankung auf. Etwa 52 – 75 % aller Betroffenen Personen haben zusätzlich zumindest eine komorbide psychische Erkrankung. Etwa 30 - 60 % haben zwei oder mehr Komorbiditäten (11–13). Bauermeister et al. (2007) haben in einer umfangreichen Studie die Häufigkeit von verschiedenen Komorbiditäten untersucht, mit dem Ergebnis, dass etwa 39 % eine Störung des Sozialverhaltens mit oppositionellem Verhalten aufweisen. Weiters leiden 24 % zusätzlich an Angststörungen, 13 % an einer generellen Störung des Sozialverhaltens und circa 9 % weisen eine depressive Störung auf. Zusätzlich treten auch häufig Entwicklungs- und Lernstörungen sowie Intelligenzminderungen auf. Auch die Autismus-Spektrum-Störung wird oft mit ADHS in Zusammenhang gebracht. Häufig ist es bei ADHS – Patient*innen mit stark ausgeprägter Hyperaktivität und Impulsivität schwierig, eine Begleiterkrankung zu erkennen und zu diagnostizieren (10). Unbehandelt kommen im Erwachsenenalter vor allem Substanzmissbrauch bzw. Substanzabhängigkeit, Persönlichkeitsstörungen, affektive Störungen, Tic-Störungen sowie Schlafstörungen begleitend zu ADHS hinzu (11,12,14).

1.4 Ätiopathogenese

Die Ursache für ADHS ist nicht vollständig geklärt. Es wird von einem komplexen,

multifaktoriellen Krankheitsmodell ausgegangen, bestehend aus genetischen Prädispositionen, neurobiologischen Störungen mit einem gestörten Neurotransmitterstoffwechsel, psychosozialen Faktoren sowie diversen Umweltfaktoren. Alle diese Faktoren haben Einfluss auf das Auslösen der Erkrankung, jedoch ist kein einzelner kausaler Faktor ausschlaggebend, sondern eher die Gesamtheit und das Zusammenspiel aller Risikofaktoren. Man geht davon aus, dass genetische Prädispositionen die Vulnerabilität für die Entwicklung von ADHS erhöhen und auch zu Veränderungen von Struktur und Funktion auf neuroanatomischer, neurophysiologischer und biochemischer Ebene führen (2,15).

Abbildung 1: Modell nach Döpfner, Banaschewski & Sonuga-Barke (2008)



Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an (16)

1.4.1 Genetik

Die Ergebnisse von jahrelanger Forschung legen nahe, dass die Genetik bei der Entstehung von ADHS eine zentrale Rolle spielt. Bestimmte DNA-Varianten in Genen oder regulatorischen Regionen können das Risiko für die Entstehung von ADHS erhöhen. Die Erkrankung tritt familiär häufiger auf, bei Verwandten ersten Grades ist das Risiko um den Faktor 3 – 5 erhöht (17). Die Heritabilität liegt laut Familien-, Adoptions- und Zwillingsstudien aus verschiedenen Ländern bei etwa 74 %. Die Suche nach Genen, welche ADHS auslösen bzw. mit ADHS in Verbindung stehen könnten, wird intensiv betrieben (18).

In Tabelle 1 werden gut bekannte Polymorphismen zu „candidate genes“ im katecholaminergen Neurotransmittersystem aufgezählt. Die Anzahl der existierenden DNA-Varianten sowie die Frage, ob diese Polymorphismen umweltbedingte Auslöser benötigen, bleiben jedoch weiterhin ungeklärt. Der Anteil der Vererbbarkeit von ADHS welcher nicht durch Genveränderungen alleine erklärt werden kann, könnte auf komplexe Wechselwirkungen zwischen den Genen selbst aber auch zwischen Genen und Umweltfaktoren zurückzuführen sein (18).

Tabelle 1: Gefundene Polymorphismen nach Kölch et al. (2020)

Folgende Polymorphismen zu Kandidatengenen des katecholaminergen Neurotransmittersystems wurden gefunden
- Exon III Dopamin-D4-Rezeptor Gen
- VNTR-Polymorphismus in der nichttranslatierten 3'- Region Dopamintransporter (DAT1)-Gen
- VNTR-Variante im 5' Bereich Dopaminrezeptor D5-Gen
- Promotorregion Serotonintransporter-Gen (5HTTLPR)
- Exon I Serotonin-1B-Rezeptor-Gen (HTR1B)
- SNAP-25-Gen

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an (19)

1.4.2 Neurologische Erklärungsansätze

Mehrere Studien zu den neuroanatomischen Grundlagen der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung konnten mittels Neuroimaging-Methoden sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen mit ADHS, strukturelle und funktionelle Abweichungen in verschiedenen Gehirnregionen feststellen. Hierbei zeigten sich insbesondere Unterschiede in den Volumina, der Oberfläche und den strukturellen Hirnverbindungen (20).

Ein zentraler neurologischer Erklärungsansatz fokussiert sich auf Veränderungen im fronto-striatalen Netzwerk, insbesondere im rechten frontalen und striatalen Bereich, welcher von den Kleinhirnfunktionen moduliert wird. Dieses Netzwerk ist maßgeblich an der Auswahl, Initiierung und Ausführung komplexer motorischer und kognitiver Prozesse beteiligt (21). Die Mehrheit der neuropsychologischen Defizite von Kindern mit ADHS kann auf gestörte Funktionen des präfrontalen Kortex zurückgeführt werden, wie etwa Einschränkungen in der Aufmerksamkeitsregulation, der Verhaltenshemmung, dem Arbeitsgedächtnis sowie der flexiblen Verhaltensplanung (10).

Der präfrontale Kortex reagiert sehr sensibel auf seine biochemische Umgebung. Kleinste Änderungen des Noradrenalin-, Dopamin- bzw. Serotoninspiegels können seine Funktion deutlich hemmen und einschränken (22). Diese Neurotransmitter-Dysbalance ist eine der Hauptursachen für die Auslösung von ADHS-Symptomen. Dies wird auch durch Studien über die Effektivität von Stimulanzien untermauert (22,23).

1.4.3 Umwelteinflüsse

Obwohl der größte Bereich der Ätiologie von ADHS der Genetik zugeschrieben wird, haben weitere Studien gezeigt, dass auch bestimmte Einflüsse der Umwelt Risikofaktoren sind und die Entwicklung von ADHS, in Kombination mit genetischen Veränderungen, bestärken bzw. auslösen können (24).

Umwelteinflüsse können in prä-, peri- und postnatal eingeteilt werden. Während der Schwangerschaft ist vor allem der Konsum von Tabak und Alkohol sowie anderen Drogen, ein großer Risikofaktor (25). Eine Studie von Sourander et al. (2018) zeigte zum Beispiel einen signifikanten Zusammenhang zwischen Rauchen

während der Schwangerschaft und der Entwicklung von ADHS des Kindes (26).
Nachfolgend werden weitere Umweltfaktoren, welche ADHS während der Schwangerschaft begünstigen, aufgelistet:

- Gestationshypertonie
- Gestationsdiabetes
- Mütterliche Anämie
- Beckenendlage
- Adipositas der Mutter
- Frühgeburt und niedriges Geburtsgewicht
- Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie
- Kleiner Kopfumfang
- Virale Infekte
- Schlafstörungen
- Familiäre Epilepsie
- Toxine (Blei, Quecksilber, Mangan, Polychlorierte Biphenyle, u.a.)
(24,25,27–30)

Die genannten Umweltfaktoren können die Entwicklung von ADHS begünstigen oder die Symptomatik der Erkrankung beeinflussen. Die Evidenz dieser Studien ist jedoch teilweise schwach, so dass weitere Forschung in diese Richtung notwendig ist, um die Zusammenhänge besser zu verstehen.

1.4.4 Psychosoziale Faktoren

Über psychosoziale Faktoren, die mit der Entstehung von ADHS einhergehen, wird diskutiert. Früher ging man davon aus, dass ein schlechtes soziales Umfeld, ein auslösender Faktor sei. Heute spricht man eher davon, dass es nicht die alleinige Ursache ist, sondern vielmehr das Risiko sekundär erhöht (10). Studien zu Gewalt in der Familie haben ergeben, dass das Risiko von misshandelten Kindern ADHS zu entwickeln steigt, vor allem die des unaufmerksamen Typs. Dies kann aber auch damit zusammenhängen, dass der unaufmerksame Typ oft nicht diagnostiziert wird und infolgedessen unbehandelt bleibt. Dies wiederum kann dazu führen, dass Kinder einem erhöhten Misshandlungsrisiko ausgesetzt sind,

weil Eltern dann oft nicht wissen, dass das Verhalten des Kindes auf die ADHS-Erkrankung zurückzuführen ist. Das Kind wird dann oft durch körperliche Gewalt oder generell Vernachlässigung bestraft (31).

Weiters zeigen Schätzungen aus linearen Wahrscheinlichkeitsmodellen, dass elterliche Arbeitslosigkeit bzw. niedriges Einkommen sowie niedriges Bildungsniveau der Eltern, das ADHS-Risiko der Kinder erhöht (32).

1.5 Klinik und Symptomatik

Klinisch präsentiert sich ADHS klassischerweise in drei Kernsymptome: Störung der Aufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität (33). Wichtig ist, dass die Unaufmerksamkeit von der Hyperaktivität-Impulsivität abgegrenzt wird. Störung der Aufmerksamkeit wird als alleinstehend betrachtet, während Hyperaktivität und Impulsivität fast immer gemeinsam auftreten. In der Subtypen Klassifizierung lässt sich die Unterscheidung gut erkennen (10,34). Die Subtypen sind: Vorwiegend hyperaktiv-impulsiver Typ, der vorwiegend unaufmerksame Typ und der Mischtyp welcher alle drei Symptome aufweist (35,36).

Hyperaktivität: Kinder mit ADHS verspüren einen starken Drang sich zu bewegen, oft springen sie herum und zappeln mit Füßen und Händen. Sie können nicht auf einem Stuhl ruhig sitzen bleiben und klettern oft auf Tische oder andere Gegenstände. Diesen innerlichen „Trieb“ können sie auch nicht abstellen, wenn man von ihnen verlangt ruhig zu sein, dies kann auch durch pädagogische Maßnahmen nicht substantiell beeinflusst werden (2,10). Dieses Symptom entwickelt sich im Laufe der Jahre weiter, bei vielen Jugendlichen aber auch Erwachsenen, verschiebt sich die äußere Hyperaktivität hin zu einer inneren Unruhe. Die Betroffenen bewegen ständig ihre Füße, spielen mit bestimmten Gegenständen, z.B.: das Klicken eines Kugelschreibers, oder verändern ständig die Körperhaltung beim Sitzen oder Liegen (33,37).

Impulsivität: Impulsives Verhalten zeigt sich bei Kindern vor allem durch ständiges Unterbrechen während einer Unterhaltung, oder vorschnelles Beantworten einer Frage, bevor diese überhaupt zu Ende gestellt wurde. In der Schule ist dieses unreflektierte und vorschnelle Verhalten oft problematisch, die Kinder können es oft nicht erwarten an die Reihe zu kommen und haben Probleme damit, ihre eigenen Bedürfnisse nicht sofort zu befriedigen (2,37). Im Jugendlichen- und

Erwachsenenalter lässt sich eine niedrige Frustrationstoleranz und überschießende Emotionen sowie Wutausbrüche und starke Ungeduld beobachten. Diese impulsiven und oft fahrlässigen Entscheidungen führen oft zu Problemen in Beziehungen und generell im Alltag (38).

Unaufmerksamkeit: Störungen der Aufmerksamkeit führen zu geringer Konzentrationsfähigkeit, hoher Ablenkbarkeit, Tagträumen, häufigen Vergessen von Sachen und Tätigkeiten bei Alltagsangelegenheiten oder, dass wichtige Termine unbewusst nicht wahrgenommen werden. Kinder haben dadurch oft Probleme beim Spielen mit anderen Kindern oder dem Unterricht zu folgen. Häufig werden Flüchtigkeitsfehler begangen und Anweisungen und Erklärungen nur schlecht verstanden. Dass Turnbeutel oder andere Dinge verloren gehen, ist keine Seltenheit. Es braucht oft nur minimale Reize um die Aufmerksamkeit eines Kindes, z.B. bei der Hausaufgabe, zu stören und völlig in eine andere Richtung zu lenken (2,10,39).

Für Jugendliche und Erwachsene ist es häufig schwierig, Ordnungsstrukturen einzuhalten, dies äußert sich in Planungs- und Durchführungsproblemen und oft massiver Unordnung. Die Problematik liegt hier oft bei der richtigen Zeiteinteilung sowie das Einhalten von Regeln und Strukturen. Erwachsene mit ADHS haben häufig einen niedrigen Selbstwert und depressive Episoden werden im zunehmenden Alter häufiger (39).

1.6 Diagnostik

Die Diagnose einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung sollte bei Kindern und Jugendlichen, nach AWMF-Leitlinie, nur von einem spezialisierten Facharzt für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, einem Kinder- und Jugendlichenpsychotherapeuten, einem Psychotherapeuten mit entsprechender Zusatzqualifikation oder einem Kinderfacharzt mit fundierter Erfahrung und Expertise in der ADHS-Diagnostik, gestellt werden (40). Im Rahmen von Gesprächen mit den Patient*innen und eventuell dessen Eltern oder Angehörigen bzw. Lehrer*innen, werden die Kriterien für eine Diagnose eruiert. Ausschließlich Bewertungsskalen, neuropsychologische Tests oder bildgebende Verfahren reichen allein nicht für eine Diagnose aus. Eine valide Diagnostik ist sehr wichtig, um Probleme von Betroffenen vorherzusagen (z.B.

Lernschwierigkeiten), zukünftige Entwicklungen und Risiken einzuschätzen (z.B. Drogenmissbrauch) sowie das Ansprechen auf Behandlungen zu bewerten (41). Wie in Abbildung 1 ersichtlich, ist die Diagnostik von ADHS sehr komplex. Es gibt nicht ein Diagnose-Tool für alle, sondern mehr eine Vielfalt an Untersuchungsmethoden wie z.B. klinische Interviews, Fragebögen, Verhaltensbeobachtungen und objektive Tests (10).

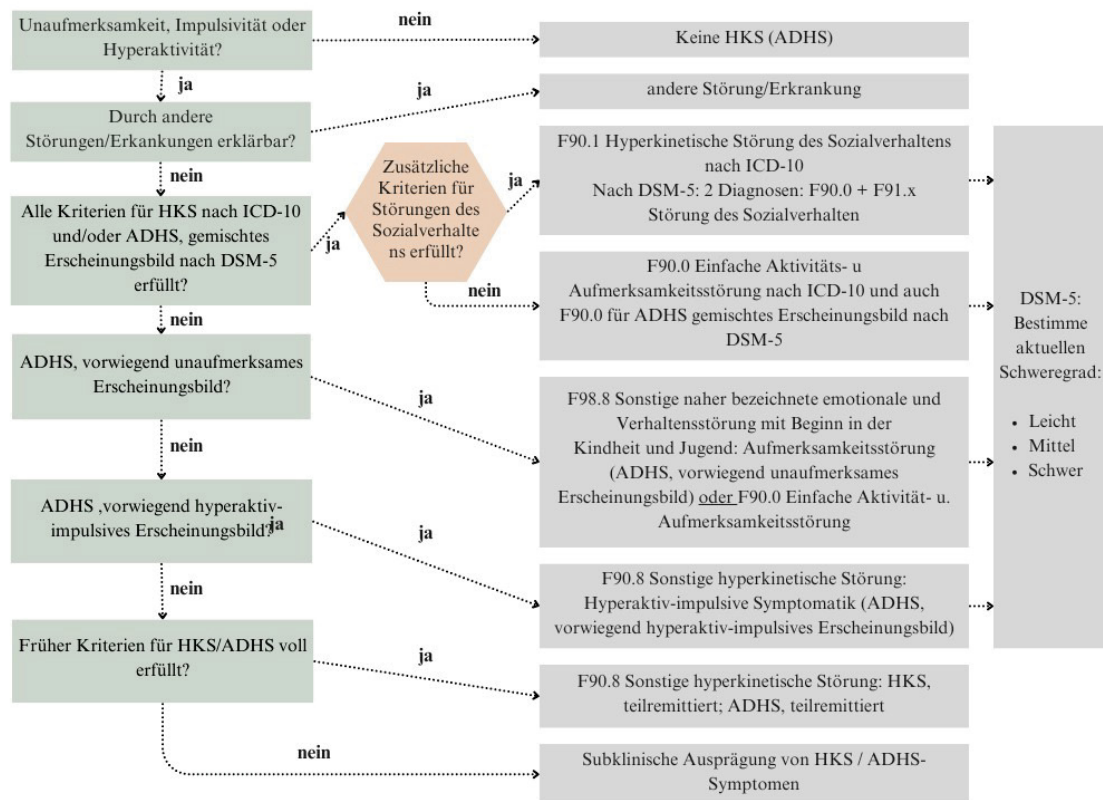


Abbildung 2: Diagnostischer Entscheidungsbaum nach ICD-10 und DSM-5, eigene Darstellung in Anlehnung an (40)

1.7 Klassifikationssysteme

In diesem Kapitel werden die beiden wichtigsten Klassifikationssysteme ICD und DSM kurz beschrieben und die jeweiligen Diagnosekriterien für ADHS dargestellt.

1.7.1 DSM und ICD

Das „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ (DSM) welches von der „American Psychiatric Association“ (APA) herausgegeben wird, ist vor allem ein in Amerika gebräuchliches Klassifikationssystem und dient der Klassifikation psychischer Störungen und enthält Kriterien für eine zuverlässige Diagnose. Es ist seit über 60 Jahren ein Standardwerk in der Fachrichtung der Psychiatrie. Es beinhaltet praktische und anwendungsorientierte Leitlinien. Die neueste Version, die fünfte Edition (DSM-V), berücksichtigt aktuelle Wissenschaft mit genetischen und neurobiologischen Erkenntnissen, sowie alters- und kulturspezifische Aspekte (42).

Das Gegenstück zum DSM ist, das von der WHO veröffentlichte, ICD – „The International Classification of Diseases“, bei der die aktuelle Version die 11. Edition ist. Es ist das bekannteste Klassifikationssystem, welches das gesamte Spektrum aller Krankheiten abdeckt und ist bereits über 100 Jahre alt. Es wurde entwickelt, um weltweite Standards für die Erfassung und Analyse von Gesundheitsdaten zu schaffen. Der Wechsel von ICD-10 zu ICD-11 umfasst neue Kapitel und Kategorien, was präzisere Diagnosen erlaubt und durch digitale Tools eine globale Zugänglichkeit und Standardisierung ermöglicht (43). Die beiden aktuellen Versionen passen sich einander schon sehr gut an, jedoch gibt es noch immer kleine Unterschiede. In Tabelle 2 werden die Diagnosekriterien von DSM-V und ICD-10 bzw. ICD-11, im Vergleich gegenübergestellt.

Tabelle 2: Unterschiede der Diagnosekriterien von DSM-V und ICD-10 (40,42)

A	<p>Ein anhaltendes Muster von Unaufmerksamkeit und/oder Hyperaktivität-Impulsivität nach DSM-5, welche Funktionalität und Entwicklung, wie in (1) und/oder (2) beschrieben, beeinträchtigt.</p>	<p>Symptome der einfachen Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung nach ICD-10</p>
1.	<p>Unaufmerksamkeit: Sechs (oder mehr) der folgenden Symptome welche mindestens sechs Monate andauern, in einem Ausmaß, das nicht dem Entwicklungsstand entspricht und sich negativ auf das soziale Leben und der schulischen/beruflichen Laufbahn auswirkt. Ab 17 Jahren sind nur fünf Symptome nötig.</p>	<p>Mindestens sechs der folgenden Symptome von Unaufmerksamkeit in einem Entwicklungsstand des Kindes nicht zu vereinbarenden Ausmaß für mindestens sechs Monate lang</p>
a.	<p>Achtet öfters nicht auf Details, macht leichtsinnige Fehler bei Schularbeiten, bei der Arbeit oder bei anderen Aktivitäten.</p>	<p>Sind häufig unaufmerksam gegenüber Details, machen Leichtigkeitsfehler bei Schularbeiten und sonstigen Tätigkeiten</p>
b.	<p>Schwierigkeiten bei Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit über einen längeren Zeitraum</p>	<p>Können häufig bei Aufgaben und beim Spielen die Aufmerksamkeit nicht aufrecht halten</p>
c.	<p>Person scheint nicht zu hören, wenn man diese direkt anspricht (Gedanken wo anders; Tagträumen)</p>	<p>Hören häufig nicht, was zu ihnen gesagt wird</p>
d.	<p>Schafft es oft nicht Anweisungen zu befolgen, hat Schwierigkeiten bei der Bewältigung von Schularbeiten, Hausarbeiten oder Arbeitsaufgaben (verliert zu schnell den Fokus, bevor die Aufgabe abgeschlossen werden kann)</p>	<p>Können Erklärungen häufig nicht folgen oder ihre Schularbeiten, Aufgaben, Pflichten am Arbeitsplatz nicht erfüllen</p>

e.	Schwierigkeiten bei der Organisation von Aufgaben und Aktivitäten (unordentliches und unorganisiertes Arbeiten; schlechtes Zeitmanagement; hält oft Fristen und Deadlines nicht ein)	Sind häufig beeinträchtigt, Aufgaben und Aktivitäten zu organisieren
f.	Vermeidung von längeren kognitiv anstrengenden Aufgaben	Vermeiden häufig lästige Arbeiten, wie Hausaufgaben, die geistig anstrengend sind
g.	Verliert häufig Alltagsgegenstände (z.B. Schulmaterial, Bücher, Schlüssel, Handy etc.)	Verlieren häufig für bestimmte Aufgaben wichtige Gegenstände, z.B. für Schularbeiten, Bleistifte, Bücher, Spielsachen
h.	Leichte Ablenkbarkeit durch externe Reize	Häufige Ablenkung von externen Stimuli
i.	Generelle Vergesslichkeit im Alltag (z.B. Hausarbeit, Einkaufen, Termine, Rechnungen, etc.)	Sind im Verlauf des Alltags oft vergesslich
2.	Hyperaktivität und Impulsivität: Sechs (oder mehr) der folgenden Symptome welche mindestens sechs Monate andauern, in einem Ausmaß, das nicht dem Entwicklungsstand entspricht und sich negativ auf das soziale Leben und der schulischen/beruflichen Laufbahn auswirkt. Ab 17 Jahren sind nur fünf Symptome nötig.	Mindestens drei der folgenden Symptome für mindestens sechs Monate von Überaktivität in einem mit dem Entwicklungsstand des Kindes nicht zu vereinbarenden und unangemessenen Ausmaß:
a.	Häufiges Zappeln mit den Händen/Füßen oder Herumrutschen am Stuhl	Häufiges Herumfuchteln mit Händen und Füßen oder winden sich am Sitzplatz
b.	Häufiges Verlassen des Sitzplatzes in Situationen, in denen Sitzenbleiben erwartet wird (z.B. Verlassen des	Verlassen häufig den Platz im Klassenzimmer oder in anderen

	Sitzplatzes im Klassenzimmer während des Unterrichtes)	Situationen, in denen Sitzenbleiben vorausgesetzt wird
c.	Herumlaufen oder Klettern in unpassenden Situationen (Erwachsene können nicht zur Ruhe kommen)	Laufen häufig herum, klettern in Situationen, in denen dies unpassend ist (Unruhegefühl bei Jugendlichen und Erwachsenen)
d.	Kann sich bei Freizeitaktivitäten nicht leise beteiligen oder kann nicht leise zu spielen	Häufig unnötig laut beim Spielen oder bei leisen Freizeitaktivitäten
e.	Häufig „auf dem Sprung“, verhält sich wie „von innerem Motor getrieben“	Zeigen anhaltendes Muster exzessiver motorischer Aktivitäten, welche durch den sozialen Kontext oder Verbote nicht beeinflussbar sind
f.	Redet oft übermäßig viel	Mindestens sechs Monate lang mindestens eins der folgenden Symptome von <u>Impulsivität</u>
g.	Häufiges herausprudeln von Antworten, bevor eine Frage zu Ende gestellt wurde	Platzen häufig mit Antwort heraus, bevor Frage beendet ist
h.	Hat Probleme damit zu warten bis er/sie an der Reihe ist	Können häufig nicht in einer Reihe warten oder hat Probleme beim Spielen an die Reihe zu kommen
i.	Ständiges Einmischen oder Unterbrechen von Anderen (z.B. Gespräche, Spiele, Aktivitäten); Benutzt oft fremde Gegenstände ohne vorher um Erlaubnis zu fragen.	Häufiges Stören und Unterbrechen anderer (z.B. einmischen in Gespräche)
		Häufiges exzessives Reden ohne angemessen auf soziale Beschränkungen zu reagieren

B	Mehrere unaufmerksame und/oder hyperaktive/impulsive Symptome waren bereits vor dem Alter von 12 vorhanden	Beginn der Störung vor dem siebten Lebensjahr
C	Mehrere unaufmerksame und/oder hyperaktive/impulsive Symptome in mindestens zwei unterschiedlichen Bereichen (z.B. Schule, Arbeit, zu Hause, bei Freunden, bei den Großeltern, etc.)	Symptomausprägung: Kriterien sollten in mehr als einer Situation zutreffen, z.B. sollte die Symptomkombination von Unaufmerksamkeit und Überaktivität zu Hause und auch in der Schule zu beobachten sein
D	Eindeutige Hinweise auf negative Beeinflussung des sozialen Lebens bzw. der schulischen oder beruflichen Laufbahn, welche durch die Symptome bedingt sind.	Die Symptome führen zu deutlichem Leid oder Beeinträchtigung in der sozialen, schulischen oder beruflichen Funktionsfähigkeit
E	Die Symptome treten nicht ausschließlich während einer schizophrenen Episode oder anderen psychotischen Störungen auf und lassen sich auch nicht durch eine andere psychische Erkrankung erklären (z.B. Angststörung, Persönlichkeitsstörung, dissoziative Störung, Substanzintoxikation bzw. Substanzentzug)	Die Störung erfüllt nicht die Kriterien für eine tiefgreifende Entwicklungsstörung (F84.-) , eine manische Episode (F30.-), eine depressive Episode (F32.-) oder Angststörung (F41.-)

Beim DSM-V wird von einer kombinierten Form (F90.2) gesprochen, wenn A-1 (Unaufmerksamkeit) und A-2 (Hyperaktivität/Impulsivität) für mindestens 6 Monate zutreffen. Der überwiegend unaufmerksame Typ (F90.0) wird diagnostiziert, wenn A-1 zutrifft aber A-2 nicht, und beim vorwiegend hyperaktiven/impulsiven Typ (F90.1) ist es genau umgekehrt (42). Im Unterschied dazu, wird bei ICD-11 in fünf Kategorien unterschieden: ADHS in überwiegend unaufmerksamer Form, ADHS in überwiegend hyperaktiver/impulsiver Form, ADHS in kombinierter Form, ADHS in sonstiger Form und ADHS in unspezifischer Form (44).

1.8 Diagnose Tools

Im folgenden Kapitel werden die wichtigsten Diagnose Tools nähergebracht. Diese Bewertungsmethoden sind ein essenzieller Teil dieser Arbeit, da die einzelnen Studien in der Diskussion damit verglichen werden.

1.8.1 ADHD Rating Scale IV/V (ADHD-RS)

Die ADHD Rating Scale ist ein wichtiges Instrument zur Beurteilung von ADHS-Symptomen und der durch die Erkrankung bedingten funktionalen Einschränkungen bei Kindern und Jugendlichen. Diese Skala wurde nach dem DSM-IV bzw. dem neuen DSM-V, entwickelt und bietet gemäß deren Kriterien eine strukturierte Methode zur Bewertung von den Kernsymptomen. Durch die flexible Anpassung an unterschiedlichen Altersgruppen ist sie ein wichtiges Instrument in der klinischen Diagnostik und Forschung.

Es gibt dabei eine Edition für zu Hause, um das Verhalten im häuslichen Umfeld durch die Eltern zu evaluieren, und eine Version für die Schule, welche durch das Lehrpersonal durchgeführt wird. Das ADHD Rating Scale ist ein valides und zuverlässiges Instrument welches in der Praxis leicht anwendbar ist und daher sowohl für Screening-Zwecke als auch zur Diagnosestellung und zur Bewertung von Therapieergebnissen verwendet werden kann (45,46).

1.8.2 Conners Rating Skala (CRS)

Die Conners Rating Skala ist ein wichtiges Instrument bei der Diagnostik von ADHS sowie auch komorbider Störungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 18 Jahren. Es stützt sich auf die beiden Klassifikationssystem ICD-10 und DSM-V und basiert auf Selbst- und Fremdeinschätzungen durch Eltern, Lehrer*innen und den Patient*innen selbst. Es sind 11 verschiedenen Fragebögen, darunter Lang- und Kurzfassungen. Die Langversion enthält bis zu 112 Items und es werden etwa 20 Minuten zum Absolvieren benötigt. Eine Besonderheit der Conners Rating Skalen ist der Konsistenz-Check, welcher Verzerrungen bei der Beurteilung, wie etwa Zufallsantworten oder Tendenzen zu einseitig stark positiv oder stark negativ erkennt. Die Conners Rating Skalen sind nur ein Teil der ADHS-Diagnostik und müssen unbedingt mit klinischen Interviews und eine

neuropsychologische Diagnostik ergänzt werden. Die Conners Rating Skalen sind mittlerweile ein Standardwerkzeug in der klinischen Praxis und in der Forschung (47,48).

1.8.3 Wender Utah Rating Scale (WURS)

Die Wender Utah Rating Scale ist ein standardisiertes Mittel für Erwachsene, zur retrospektiven klinischen Beurteilung des Schweregrades eines hyperkinetischen Syndroms bzw. einer Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstörung im Kindesalter. Durch eine hohe Sensitivität für kindliches ADHS, sowie das Erfassen anderer Erkrankungen welche Ähnlichkeiten mit ADHS-Symptomen aufweisen, ist das WURS ein wichtiges wissenschaftlich fundiertes und praxisorientiertes Instrument für die retrospektive Diagnostik von ADHS. Es weist eine hohe Reliabilität und Effizienz auf. Die WURS umfasst 61 Items, welche retrospektiv das Verhalten und die Eigenschaften der Betroffenen im Alter von 8 bis 10 Jahren bewerten (49,50).

1.8.4 Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale (AISRS)

Die AISRS erfasst Symptome von ADHS bei Erwachsenen und bewertet auch den Therapieerfolg. Es basiert auf einer halbstrukturierten Interviewmethode mit definierten Beschreibungen für jede Frage, damit wird die Varianz zwischen Bewertern verbessert (51).

1.8.5 Weiss Functional Impairment Rating Scale (WFIRS)

Auch das Weiss Functional Impairment Rating Scale bewertet funktionale Einschränkungen von Erwachsenen mit ADHS. Es bietet eine genaue Erfassung in verschiedenen Lebensbereichen und hat mit 70 Items in 7 Kategorien eine präzise Evaluation. Diese 7 Kategorien werden in Familienbeziehungen, berufliche Anpassung, schulische Leistungen, Life Skills, Selbstkonzept, soziale Funktionen und Risikoverhalten eingeteilt. Es ist sehr nützlich für die klinische Praxis und Forschung, da sie Bereiche abdeckt, die in anderen Tools nicht ausreichend behandelt werden, wie z.B. riskantes Verhalten oder Probleme im Schul- und Berufsleben (52).

1.8.6 The Clinical Global Impressions Scale (CGI)

Ein einfaches und effektives Instrument zur Beurteilung des Schweregrades und der Verbesserung von psychischen Erkrankungen, ist die CGI-S/-I. Es ist ein sehr einfaches und schnell anwendbares Mittel und findet daher in der klinischen Praxis gerne Anwendung. Es besteht aus zwei Bewertungen:

- CGI-Severity (CGI-S): hier wird der momentane Schweregrad der Erkrankung auf einer Skala von 1 (normal) bis 7 (extrem krank) ermittelt.
- CGI-Improvement (CGI-I): es wird die Veränderung des Zustands im Vergleich zum Ausgangspunkt, ebenfalls auf einer 7-Punkte Skala, bewertet.

Diese Skalen basieren auf klinischer Beobachtung, Gespräche mit den Patient*innen und auch Berichten von Familienangehörigen oder Lehrer*innen. Es bewertet daher nicht nur die Symptome, sondern auch die Auswirkungen auf das Sozialleben und den Beruf oder der Schule (53).

1.8.7 Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF)

Das Behavior Rating Inventory of Executive Function ist ein wichtiges Tool zur Identifikation und Bewertung von den täglichen exekutiven Funktionseinschränkungen bei Kindern mit AHDS im Alter von 5 bis 18 Jahren, Autismus-Spektrum-Störungen und Lernschwierigkeiten. Es wird für die Diagnostik, aber auch für Therapieevaluationen verwendet, und basiert auf Eltern- und Lehrer*innenberichten. Es besteht aus 8 Skalen und 2 Hauptkomponenten, dem Behavioral Regulation Index (BRI) und dem Metacognition Index (MI). Der BRI bewertet die Fähigkeit zur Verhaltenshemmung, Emotionskontrolle und kognitiver Flexibilität, während der MI-Fähigkeiten wie Arbeitsgedächtnis, Planung, Organisation und Selbstüberwachung erfasst. Aus diesen beiden Indizes wird der Global Executive Composite (GEC) gebildet, welcher ein Gesamtmaß für exekutive Funktionen liefert (54,55). Erweiterte Versionen sind das BRIEF-P, welches für Vorschulkinder im Alter von 2 bis 5 Jahren verwendet werden kann, das BRIEF-SR für Jugendliche von 11-18 und das BRIEF-A welches für Erwachsene von 18-90 Jahren ist.

1.9 Therapie

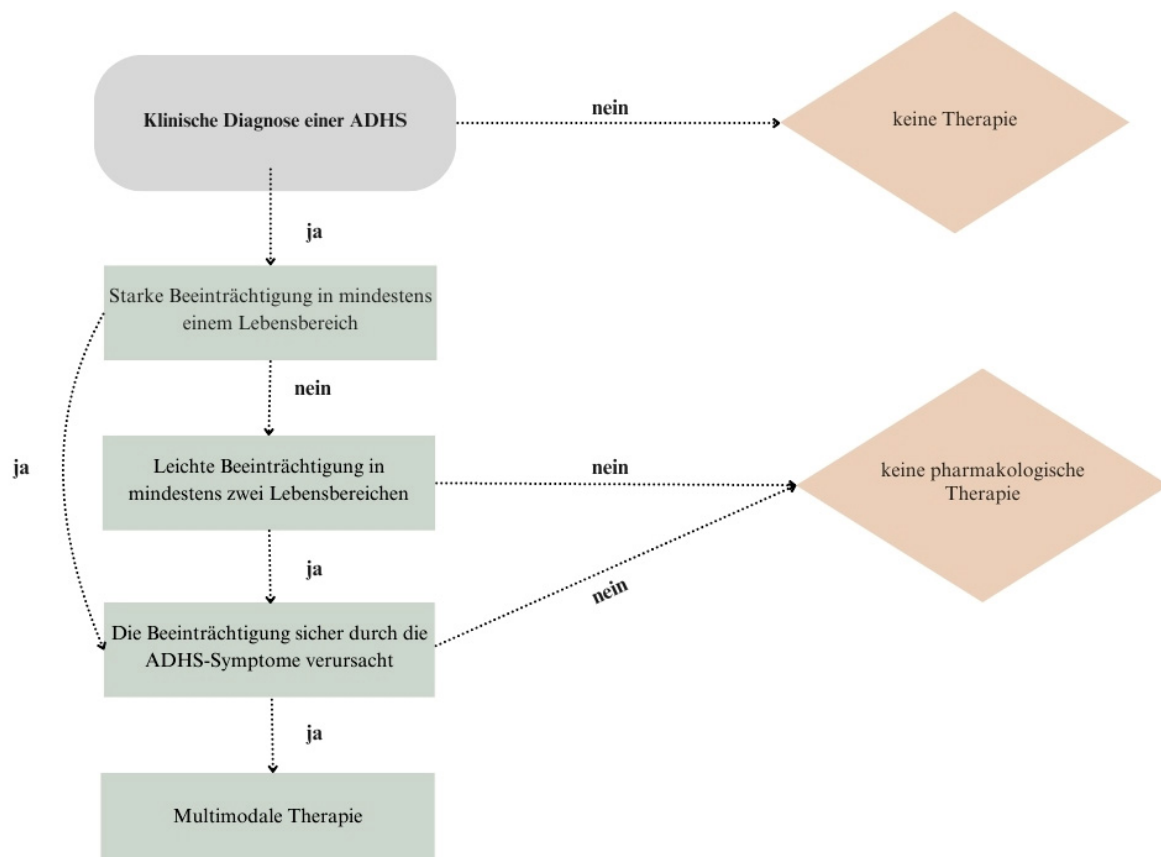
Die Therapie von ADHS erweist sich, ebenso wie das ganze Krankheitsbild selbst, komplex und schwierig. Für die Behandlung von ADHS wird in den letzten Jahren von nationalen und internationalen Leitlinien, ein multimodales Behandlungskonzept hervorgehoben. Zu Beginn sollte ein individueller Planungsprozess stattfinden, in dessen Rahmen psychologische, verhaltensbezogene, schulische oder berufliche Bedürfnisse der Betroffenen und deren Familien berücksichtigt werden. Primär ist eine ausführliche Psychoedukation (siehe Kapitel 1.10) mit den Betroffenen selbst sowie deren engeres Umfeld, Schulpersonal bzw. berufliches Umfeld anzustreben (35). Das Verstehen der Erkrankung ist essenziell für das Verständnis in der Gesellschaft und den Therapieerfolg. Bei der Planung der Therapie sollten wichtige persönliche Faktoren, wie z.B. der persönliche Leidensdruck und die Schwere der Erkrankung, Komorbiditäten (siehe Kapitel 1.3) sowie Umgebungsfaktoren, berücksichtigt werden (35). Verschiedene Studien zeigen auch, dass multimodale Therapieansätze, wo individuell auf die betroffenen Personen und Familien eingegangen wird, langfristig Wirkung zeigen (56). Das Ziel einer ADHS-Therapie ist es, dass die Patient*innen den Umgang mit den ADHS-Symptomen bestmöglich erlernen und dadurch die Schwierigkeiten im Alltag gut schaffen können (37). In den folgenden Kapiteln wird auf die einzelnen möglichen Therapieansätze genauer eingegangen.

1.10 Psychodukation

Als grundlegender Bestandteil zu Beginn der Therapie von ADHS, sollte in jedem Fall eine Psychoedukation erfolgen. Die Betroffenen, sowie deren Bezugspersonen, werden dabei über das Krankheitsbild, dessen Ursachen, Verlauf und Behandlungsmöglichkeiten aufgeklärt. Des Weiteren werden den Patient*innen ihre individuellen Stärken und Ressourcen bewusst gemacht, sodass diese in den Alltag integriert werden können. Damit werden das Selbstbewusstsein und das soziale Umfeld gleich zu Beginn gestärkt. Die Psychoedukation bildet die Grundlage für weitere psychosoziale und pharmakologische Therapieansätze und ermöglicht durch „shared decision

making“ eine gemeinsame Entscheidungsfindung. Eine vertrauensvolle und enge Zusammenarbeit mit den Betroffenen und ihren Familien stellt einen wesentlichen Faktor für eine erfolgreiche Therapie und eine günstige Prognose dar (40).

Abbildung 3: Algorithmus zur Behandlungsindikation



Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an (57)

1.11 Verhaltenstherapie

Eine zentrale Rolle des multimodalen Therapiekonzeptes spielt die Verhaltenstherapie. Durch gezielte Interventionen können Symptome der Erkrankung in verschiedenen Lebensabschnitten verringert werden. Dabei werden durch bestimmte Maßnahmen soziale Kompetenzen, Selbstregulierung und Problemlösungstechniken gestärkt und verbessert. Die angewandten Methoden umfassen die Entwicklung von Strategien, welche darauf abzielen, schadende Verhaltensmuster zu unterbrechen und durch positive Interaktionen zu ersetzen.

Von besonderer Bedeutung ist hierbei die Förderung der Kommunikation innerhalb der Familie. Die Verhaltenstherapie ist besonders wirksam, wenn sie so früh wie möglich in der Therapie begonnen wird. Sie kann allein oder in Kombination mit anderen Therapieoptionen, wie z.B. die pharmakologische Therapie, angewandt werden (58,59).

1.12 Medikamentöse Therapie

Eine medikamentöse Therapie sollte nur durch qualifizierte Fachpersonen begonnen werden, diese müssen mit den pharmakologischen Eigenschaften der verschiedenen Wirkstoffe der kurz- und langwirksamen Präparate vertraut sein. Bevor es zur Therapieeinleitung kommt, sollen noch verschiedenen Faktoren geprüft werden: die medizinische Vorgeschichte des Kindes und der Eltern, aktuelle Medikation, Körpergröße und -gewicht, Vitalparameter (Puls, Blutdruck), eine Suchtanamnese, eine kardiovaskuläre Untersuchung und eventuell ein EKG, um das QT-Intervall zu überprüfen. Wenn eine kardiale Vorgeschichte besteht, sowohl des Kindes als auch von nahen Verwandten, sollte ein kardiologisches Gutachten vor Einleitung einer medikamentösen Therapie eingeholt werden (35). Bei Kindern unter 5 Jahren sollte vor Beginn einer pharmakologischen Therapie eine fachliche Zweitmeinung eingeholt werden (60).

Die Medikamentöse Therapie von ADHS umfasst zwei Gruppen: Stimulanzien und Nicht-Stimulanzien. Psychostimulanzien wirken erregend auf das zentrale Nervensystem sowie der Psyche. Die WHO beschreibt diese als Substanzen, welche die Nervenaktivität erhöhen, beschleunigen oder verstärken. Es kommt zu einer temporären Leistungssteigerung, einer Reduktion des Appetits sowie eine Zunahme des Wachzustandes indem Schlaf und Müdigkeit unterdrückt werden (61). Die genauen Wirkmechanismen der einzelnen Wirkstoffe werden in den nächsten Kapiteln genauer beschrieben.

1.12.1 Methylphenidat

Methylphenidat ist ein zentral wirksames Stimulans aus der Gruppe der indirekten Sympathomimetika, welches für die Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung und bei Narkolepsie, verwendet wird. Dieser Wirkstoff hat eine lange Tradition bei der Behandlung von ADHS, vor allem in seiner

Wirksamkeit bei der Kontrolle der Kernsymptome. Es wurde in den 1950er Jahren entwickelt und wurde als potentes Psychostimulans berühmt. In den kommenden Jahren wurde es zunehmend bei der Behandlung von ADHS eingesetzt und wurde schließlich zu einem der am häufigsten verschriebene Medikamente für die Indikation ADHS, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen. Die Beliebtheit von Methylphenidat stieg schnell an, da es schnell wirkt, eine gut steuerbare Dosierung ermöglicht und in verschiedenen Freisetzungformen vorliegt, wodurch eine Anpassung an die individuellen Bedürfnisse der Patient*innen möglich ist. Methylphenidat stellt auch heute noch einen zentralen Bestandteil der pharmakologischen Behandlung von ADHS dar, insbesondere bei Patient*innen, bei denen eine Verhaltenstherapie alleine nicht ausreicht (62).

Methylphenidat wirkt vor allem durch die Wiederaufnahmehemmung von Dopamin, insbesondere in den Basalganglien. Diese Wirkung beruht auf einer reversiblen Blockade von Dopamin-Transportern (DAT). In geringem Maße blockiert Methylphenidat auch den Noradrenalin-Transporter (NET). Durch diese Hemmung wird Wiederaufnahme von Dopamin und Noradrenalin in die Präsynapse vermindert, was die Konzentration und Wirkung beider Neurotransmitter im synaptischen Spalt erhöht. Postsynaptisch werden dadurch D1- und D2-Rezeptoren aktiviert, welche im präfrontalen Cortex sowie in den Basalganglien wirken. Noradrenalin aktiviert zusätzlich α -_{2A}-Adrenozeptoren, dies geschieht ebenfalls zum größten Teil im präfrontalen Cortex. Dieser erhöhte Dopamin- und Noradrenalin Spiegel führt zu einer verbesserten Signalübertragung und unterstützt Aufmerksamkeitsprozesse sowie die Impulskontrolle (2,62).

Nach Einnahme von Methylphenidat treten bereits nach etwa 30 Minuten die ersten Effekte auf, und die Wirkung hält ca. drei bis vier Stunden an. Die neueren Retard-Formen kommen auf eine verlängerte Wirkdauer von sieben bis zehn Stunden (10). Dies ist vor allem in der Langzeittherapie von ADHS von Vorteil. Weitere Vorteile der Retardpräparate gegenüber unretardiertem MPH sind eine gleichmäßigere Freisetzung des Wirkstoffes über den Tag verteilt, keine Rebound-Phänomene bei Abfall des Spiegels sowie ein geringeres Missbrauchsrisiko (2).

Pharmakokinetisch wird der Wirkstoff im Plasma durch hydrolytische Esterspaltung zur inaktiven Ritalinsäure abgebaut und dann renal ausgeschieden (2).

Häufige Nebenwirkungen von Methylphenidat sind Schlaflosigkeit, Appetitminderung, Kopfschmerzen und kardiovaskuläre Symptome wie erhöhter Blutdruck und Tachykardie, daher ist vor Beginn der Therapie eine kardiovaskuläre Abklärung essentiell. Langzeittherapien können bei Kindern zu Wachstumsverzögerungen führen. Um diesen Nebenwirkungen frühzeitig entgegensteuern zu können ist es wichtig, regelmäßige Kontrolluntersuchungen für die optimale Anpassung der Therapie zu machen. Patient*innen mit kardiovaskulären Vorerkrankung und familiärer Vorbelastung, sollten mit besonderer Aufmerksamkeit behandelt werden. Seltene, aber oft schwerwiegende Nebenwirkungen können psychische Symptome sein, wie z.B. Angststörungen und depressive Episoden aber auch eine mögliche Substanzabhängigkeit kann entwickelt werden. Daher sollte zu Beginn einer Therapie eine ausführliche diagnostische Abklärung sowie eine Suchtanamnese erfolgen (2,62). Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Methylphenidat aufgrund seines spezifischen Wirkmechanismus und seines akzeptablen Sicherheitsprofils eine zentrale Komponente in der Pharmakotherapie von ADHS darstellt. Die umfassende Erforschung des Wirkstoffes und seine Anpassung an die Bedürfnisse verschiedener Altersgruppen machen ihn zu einer verlässlichen Option in der Langzeittherapie. Dennoch sollten regelmäßige Überwachungen Teil der Behandlung bleiben, um potenzielle Nebenwirkungen rechtzeitig zu erkennen. Die unerwünschten Wirkungen von MPH und Amphetamin werden in Tabelle 3 übersichtlich dargestellt.

1.12.2 Amphetamin

Neben Methylphenidat ist auch Amphetamin ein zentral wirksames Psychostimulans. Es hat seinen Ursprung als Medikament im frühen 20. Jahrhundert, wo es zunächst zur Behandlung von Müdigkeit und Narkolepsie, postenzephalitischem Parkinson-Syndrom und milder Depression verwendet wurde. Heute wird es hauptsächlich für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren verwendet, wenn zuvor die Therapie mit Methylphenidat nicht ausreichend bzw. unzufriedenstellend war (63). Die Wirkung von Amphetamin beruht ebenfalls auf der Wiederaufnahmehemmung von Dopamin und Noradrenalin, wobei die Affinität zu den entsprechenden

Transportern hier gleich hoch ist. Zusätzlich fördert Amphetamin die Freisetzung von Dopamin und Noradrenalin aus präsynaptischen Vesikeln und blockiert das Enzym Monoaminoxidase A. Dadurch steigt die Konzentration von Dopamin und Noradrenalin im synaptischen Spalt, und gleichzeitig wird der Abbau dieser Neurotransmitter verlangsamt. Diese Effekte erhöhen die neuronale Aktivität, was die Aufmerksamkeit steigern und die Impulsivität reduzieren kann (2).

Die Resorption von Amphetamin erfolgt sehr rasch. Es wird daher hauptsächlich auf die Vorstufe Lisdexamphetamin zurückgegriffen. Diese Substanz ist ein sogenanntes Prodrug, die erst im Körper in ihre aktive Form umgewandelt wird. Dies hat den Vorteil, dass es das Risiko von Missbrauch reduziert, da die Substanz ihre Wirkung nicht sofort freisetzt, sondern langsam aktiviert wird. Amphetamin wird in der Leber über das Enzym CYP2D6 verstoffwechselt und über die Nieren ausgeschieden (63). Die häufigsten Nebenwirkungen werden in Tabelle 3 aufgelistet.

Tabelle 3: Nebenwirkungen von Methylphenidat und Amphetamin

Reduzierter Appetit	Reizbarkeit
Schlafstörungen	Kopfschmerzen
Tachykardie	Blutdruck- und Pulsanstiege
Ängstlichkeit	Müdigkeit
Magenbeschwerden	Schwindel
Mundtrockenheit	Innere Anspannung
Depression	

Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an (2,62,63)

1.12.3 Atomoxetin

Atomoxetin gehört zur Gruppe der selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) und wird seit 2005 zur Behandlung von ADHS in Deutschland eingesetzt. Im Unterschied zu Methylphenidat und Amphetamin zählt Atomoxetin nicht zu den Psychostimulanzien, da es weder eine direkte ZNS-stimulierende Wirkung hat noch das Dopaminsystem bedeutend beeinflusst. Ursprünglich wurde das Medikament zur Behandlung von Depression eingesetzt,

es stellte sich jedoch bei dieser Indikation als unwirksam heraus (10). Seine Wirkung erzielt es über eine selektive, reversible Hemmung des präsynaptischen Noradrenalin-Transporters, wodurch ein Anstieg der Noradrenalin- und Dopaminkonzentration im präfrontalen Kortex erreicht wird (2). Die Erhöhung der Dopamin-Konzentration wird indirekt erzielt, da im Bereich des präfrontalen Kortex nur wenige Dopamin-Wiederaufnahme-Transporter (DAT) vorhanden sind und Dopamin stattdessen über den Noradrenalin-Transporter (NET) aufgenommen wird, der wiederum von Atomoxetin blockiert wird (64). Nach etwa einer Woche regelmäßiger Einnahme von Atomoxetin können erste Verbesserungen der ADHS-Symptome beobachtet werden, wobei die volle therapeutische Wirkung erst nach vier bis sechs Wochen eintritt. Wichtig ist, dass die Einnahme kontinuierlich ist und nicht unterbrochen werden sollte. Etwa 25-30 % sind, ähnlich wie bei den Stimulanzien, sogenannte „non-Responder“ (10). Atomoxetin ist für die Behandlung für Kindern ab sechs Jahren zugelassen sowie für Erwachsenen mit einer bereits im Jugendalter diagnostizierten ADHS-Erkrankung (65). Zu den Kontraindikationen gehören bekannte Überempfindlichkeiten gegenüber des Wirkstoffes, schwerwiegende kardiovaskuläre und/oder zerebrovaskuläre Erkrankungen, Engwinkelglaukom, Phäochromozytom, Leberfunktionsstörungen, MAO-Hemmer-Therapie (63). Atomoxetin wird bevorzugt über CYP2D6 verstoffwechselt und der Großteil (80%) über den Urin ausgeschieden (65). Unerwünschte Arzneimittelwirkungen werden in Tabelle 4 aufgezählt.

Tabelle 4: Nebenwirkungen von Atomoxetin

Verminderter Appetit	Kopfschmerzen
Müdigkeit	Übelkeit/Erbrechen
Gewichtsverlust	Obstipation
Schwindel	Dyspepsie
Mundtrockenheit	Erektionsstörung
Libidominderung	

Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an (2,10,63)

1.12.4 Guanfacin und Clonidin

In Europa ist seit 2015 Guanfacin, ein pharmakologisches Derivat des antisymphathomimetisch wirkenden Clonidins, zugelassen. Die Behandlung mit Guanfacin ist erst zulässig, wenn eine Therapie mit Stimulanzien keine Option ist, nicht vertragen wird oder unzureichend wirksam ist (40).

Ursprünglich wurden Clonidin und Guanfacin als zentral wirksame Antihypertensiva entwickelt. Die Wirkung wird durch eine Reduktion des sympathischen Tonus im Zentralnervensystem erreicht, dadurch wird der vaskuläre Widerstand verringert. Beide Substanzen sind α_2 -Adrenozeptor-Agonisten, wobei Clonidin alle drei Subtypen (α_{2A} , α_{2B} , α_{2C}) präsynaptisch aktiviert, während Guanfacin selektiv auf postsynaptische α_{2A} -Rezeptoren reagiert. Diese Rezeptoren findet man vor allem im noradrenergen System, welches Wachsamkeit und Schlaf reguliert. Studien deuten darauf hin, dass die Wirkstoffe im präfrontalen Kortex wirken und die noradrenerge Übertragung beeinflussen, dies kann zur Verbesserung von Aufmerksamkeit und Impulskontrolle führen (63). Clonidin wird fast vollständig aufgenommen und über CYP2D6 verstoffwechselt. Bei Guanfacin geschieht dies über CYP3A4 und beide werden renal ausgeschieden (65,66). Im Gegensatz zu den Stimulanzien werden bei Clonidin und Guanfacin, aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften, Nebenwirkungen wie Sedierung und Somnolenz beobachtet (63).

Tabelle 5: Nebenwirkungen von Clonidin und Guanfacin

Mundtrockenheit	Obstipation
Libido- und Potenzstörungen	Hypotonie
Tachykardien	Müdigkeit und Somnolenz
Kopfschmerzen	Schwindel
Alpträume	Reizbarkeit

Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an (62,63)

1.12.5 Viloxazin

Viloxazin wurde in den 1970er Jahren erstmals zur Behandlung von Erwachsenen mit Depressionen zugelassen. Über 30 Jahren war dieses Instant-Release-Viloxazin etabliert, als es schließlich Anfang der 2000er Jahre aus kommerziellen Gründen vom Markt genommen wurde. Im April 2021 wurde es von der FDA in Form eines Extended-Release und nicht stimulierendes Produkt, zur Behandlung von ADHS bei Kindern und Jugendlichen, unter dem Namen Qelbree wieder eingeführt. Diese Zulassung basiert auf mehreren Phase-III-Studien welche eine signifikante Verbesserung der ADHS-Symptome zeigen konnten (67,68).

Viloxazin scheint primär im monoaminergen System zu wirken. Es unterscheidet sich jedoch von anderen Antidepressiva, da sein Wirkmechanismus nicht mit der Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin und Dopamin gekoppelt ist, sondern durch eine Blockade der Noradrenalin-Wiederaufnahme (NET) wirkt, was folglich den Noradrenalin Spiegel im synaptischen Spalt ansteigen lässt. Außerdem zeigt Viloxazin eine agonistische Wirkung auf Serotonin-5-HT_{2C}-Rezeptoren und eine antagonistische Wirkung auf 5-HT_{2B}-Rezeptoren. Dies trägt zu einer Erhöhung der Serotoninkonzentration im präfrontalen Kortex bei (67,69).

Nach oraler Gabe wird der Wirkstoff schnell aufgenommen und hat eine kurze HWZ von etwa 2-5 Stunden. Daher ist ein Extended-Release entwickelt worden, um die Einnahme auf nur einmal pro Tag zu reduzieren. Der Wirkstoff wird über die Enzyme CYP2D6 und UDP-Glucuronosyltransferasen (UGT1A9 und UGT2B15) metabolisiert und hauptsächlich renal ausgeschieden (69,70).

Viloxazin findet als neuartige Behandlungsoption für ADHS, eine neue Bedeutung. Besonders Patient*innen, welche eine Therapie mit Stimulanzien nicht vertragen bzw. wo diese nicht wirksam ist, kommen für eine Viloxazinbehandlung in Frage. Durch seine Wirkungsweise und dem guten Nebenwirkungsprofil, hat sich Viloxazin als eine effektive und sichere Behandlungsmöglichkeit etabliert. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Schlaflosigkeit, Müdigkeit, Übelkeit und verminderter Appetit. Weitere Nebenwirkungen sind in Tabelle 6 aufgelistet.

Tabelle 6: Nebenwirkungen von Viloxazin

Müdigkeit	Somnolenz
Verminderter Appetit	Übelkeit und Erbrechen
Schlafstörungen	Reizbarkeit
Mundtrockenheit	

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an (67–70)

1.13 Weitere Therapieoptionen

Im multimodalen Therapiekonzept finden sich etliche Ansätze in verschiedenste Richtungen. Obwohl die pharmakologische Therapie die häufigste Behandlungsmethode ist, kann die Kombination mit anderen Interventionen gewinnbringend sein.

Neurofeedback: Bei dieser Intervention wird die Selbstregulation des Gehirns gefördert, wobei Patient*innen lernen, ihre Gehirnaktivität zu beeinflussen. Studien zeigen mäßige Wirksamkeit, insbesondere bei der Verbesserung der ADHS-Symptomatik. Weitere Forschung auf diesem Gebiet ist indiziert (41,71).

Neurostimulation: Die Trigemini-Nervenstimulation (TNS) stellt eine neuartige Technologie dar, deren Entwicklung sich auf neurologische und psychiatrische Erkrankungen konzentriert, wobei ein Fokus auf der Behandlung von Epilepsie und schweren Depressionen liegt, neuerdings auch für ADHS. Bei dieser Methode werden elektrische Impulse dem Trigeminiast entlang gesendet und dadurch kortikale und subkortikale Bereiche stimuliert, welche mit neuropsychiatrischen Erkrankungen assoziiert sind (72).

Diätische Interventionen: Die Rolle diätischer Maßnahmen in der Behandlung von ADHS wird seit Jahren intensiv diskutiert. Mögliche Nahrungsunverträglichkeiten und mögliche Mangel an bestimmten Nährstoffen stehen dabei im Mittelpunkt. Zu den häufig angewandten Ansätzen zählen das Weglassen bestimmter Lebensmittel oder Inhaltsstoffe sowie die gezielte Nahrungsergänzung. Studien legen nahe, dass es mögliche wechselseitige Beziehungen zwischen Ernährung und ADHS-Symptomen geben könnte (73).

Sport, Kunst, Musik: Körperliche Aktivität, Bewegung und Sport spielen für alle Kinder und Jugendliche eine wichtige Rolle, auch wenn diese nicht an ADHS

erkrankt sind. Zahlreiche Studien belegen die positiven Auswirkungen von moderatem, regelmäßigem Sport, insbesondere auf die körperliche also auch die geistige Gesundheit, durch Abbau von überflüssiger Energie und Stress (10,74). Kreative Aktivitäten fördern emotionale Ausdrucksfähigkeit und Problemlösungsfähigkeiten. Häufige zeigen Kinder mit ADHS eine ausgeprägte Kreativität, vor allem in non-verbale Ausdrucksformen wie z.B. Malen und Zeichnen (75). Durch diese Interventionen können Emotionen verarbeitet und die Konzentration verbessert werden. Es werden die eigenen Stärken sichtbar gemacht und dadurch das Selbstbewusstsein gestärkt.

1.14 Fragestellung

Die aktuellen Leitlinien zur medikamentösen Therapie von ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung) empfehlen eine Reihe von bisher gut bewährter Behandlungsmöglichkeiten, welche individuell auf Patient*innen abgestimmt werden. Die Therapie der Wahl, mittels den Stimulanzien Methylphenidat und Amphetaminpräparate, ist seit vielen Jahren wegen der guten Wirksamkeit und Sicherheit etabliert. Die Medikamente werden gut vertragen und bewirken eine signifikante Verbesserung der ADHS-Symptome. Es können jedoch Nebenwirkungen wie Schlafstörungen, Appetitminderung und mögliche Wirkungen auf das Wachstum von Kindern sowie eine mögliche Substanzabhängigkeit beobachtet werden.

Zur Untersuchung der Effektivität und Sicherheit neuer Therapieoptionen im Vergleich zu den Stimulanzien stelle ich in dieser Diplomarbeit daher die folgende Frage: „Wie lassen sich neuartige Wirkstoffe sowie alternative Behandlungsoptionen im Hinblick auf ihre Wirksamkeit und Sicherheit mit den bisherigen Goldstandards in der medikamentösen Therapie von ADHS vergleichen?“

2 Material und Methoden

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde eine systematische und detaillierte Literaturrecherche über das Thema ADHS und der aktuellen Therapie sowie ein Ausblick über neuste Forschung und Studien durchgeführt. Das Ziel dieser Diplomarbeit ist es, die aktuelle State-Of-The-Art Pharmakotherapie von ADHS für Kinder, Jugendliche und Erwachsene zu recherchieren und den Stellenwert bzw. das Potential neuerer Therapieformen zu evaluieren.

2.1 Literatur- und Studiensuche

Es wurden Erkenntnisse von wissenschaftlichen Datenbanken, aktuellen Leitlinien, neueste Studien sowie Fachliteratur verglichen und zusammengefasst. Als Quellen wurden die Datenbanken „PubMed“, „ClinicalTrials“, „UpToDate“ herangezogen. Für die Recherche wurden folgende Suchbegriffe verwendet: „ADHD“, „attention deficit disorder with hyperactivity“, „attention deficit disorder“, „viloxazine“, „atomoxetine“, „methylphenidate“, „guanfacine“, „neuromodulation“, „lisdexamfetamine“. Die Filter „Clinical trials“, „Randomized Controlled Study“, „Observational Study“, „from 2019-2024“ wurden benutzt.

Die relevanten Studien wurden dann mittels folgenden Ein- und Ausschlusskriterien selektioniert.

2.2 Einschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien wurden für diese Literaturrecherche festgelegt:

- Clinical-Controlled-Trial
- Randomised-Controlled-Trial
- Observational Studies
- Zeitraum: 2019/01/01-2024/10/31 (MPH-Zeitraum: 2014/01/01-2024/10/31)

2.3 Ausschlusskriterien

Durch folgende Kriterien wurden Studien ausgeschlossen:

- Publikationszeitraum vor 2019 und nach 2024/10/31
- Keine Abgrenzung von ADHS zu Depression bzw. anderen psychischen

Krankheitsbildern

- Andere Bewertungsmethoden als in Kapitel 1.8 beschrieben

2.4 Darstellung der Recherche mit Ergebnissen

Die gefundenen Studien werden über das PICOS-Schema strukturiert dargestellt. Das PICOS-Schema ist ein etabliertes Instrument für die systemische Strukturierung von wissenschaftlicher Fragestellung. Hier werden 5 Parameter verwendet, wobei „P“ für Patient*innen/Population, „I“ für Intervention, „C“ Comparison für die Kontrollintervention, „O“ Outcome für die Zielgröße und „S“ Studydesign für das verwendete Studiendesign, steht (76). Im Kapitel Ergebnisse werden die ausgewählten Studien zusammengefasst und miteinander verglichen und im darauffolgenden Kapitel die Erkenntnisse diskutiert.

3 Ergebnisse

Die recherchierten Studien für diese Diplomarbeit zu den verschiedenen Wirkstoffen für die medikamentöse Behandlung von ADHS, werden in den folgenden Kapiteln näher beschrieben und mittels PICOS Schema tabellarisch dargestellt. Im Anschluss werden die für die Forschungsfrage relevanten Daten gegenübergestellt und im darauffolgenden Kapitel diskutiert.

3.1 Studien zu Methylphenidat

Über die Datenbank „PubMed“ wurde mit den Suchbegriffen („adhd“ OR „attention deficit disorder“ OR „attention deficit disorder with hyperactivity“ AND „methylphenidate“) und den Filtern (Clinical Trial, Observational Study, Randomized Controlled Trial) und den Ein- und Ausschlusskriterien folgende drei Studien gefunden.

3.1.1 Storebø et al. (2015)

Die Studie “Methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: Cochrane systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised clinical trials” ist eine systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse auf Basis der Cochrane-Methodik, die im Jahr 2015 veröffentlicht wurde. Das Ziel dieser Arbeit war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Methylphenidat bei Kindern und Jugendlichen mit einer diagnostizierten ADHS zu analysieren.

Eingeschlossen wurden 185 randomisierte klinische Studien mit insgesamt 12.245 Proband*innen im Alter von 3 bis 18 Jahren. Die Behandlungsdauer lag im Schnitt bei 49 Tagen für Parallel-Studien und 14 Tage bei Cross-over Studien.

Die Ergebnisse wurden durch standardisierte psychometrische Instrumente, darunter Bewertungen durch Lehrer*innen, Eltern und unabhängige Beobachter*innen analysiert.

Die Studie zeigte, dass die Behandlung mit Methylphenidat zu einer signifikanten Verbesserung der ADHS-Symptome führt mit einer Standardisierten mittleren Differenz (SMD) von -0,77, was einer mittleren Reduktion von 9,6 Punkten auf der ADHS-Ratingskala (0-72) entspricht und als klinisch relevant angesehen werden

kann. Auch beim allgemeinen Verhalten der Kinder konnte eine signifikante Besserung beobachtet werden. Es wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen MPH und schwerwiegenden Nebenwirkungen festgestellt. Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren Appetitminderung und Schlafprobleme, sowie neurologische, gastrointestinale und respiratorische Nebenwirkungen.

Die Studie weist jedoch einige Limitationen auf. Die meisten eingeschlossenen Studien hatten ein hohes Risiko für Bias, was durch mangelnde Verblindung, Selektionsbias und Interessenskonflikte bedingt war. Zudem waren einige Studien von geringem Evidenzgrad.

Die Meta-Analyse deutet darauf hin, dass Methylphenidat die ADHS-Symptome, das Verhalten und die Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen verbessern kann (77).

Tabelle 7: PICOS, Storebo et al. (2015)

Patient*innen	Intervention	Comparison	Outcome	Studydesign
Kinder und Jugendliche mit ADHS, durchschnittlich 9,7 Jahre	Methylphenidat	Placebo oder keine Behandlung	ADHD-RS, CHQ	Cochrane systematische Übersichtsarbeit

3.1.2 Weiss et al. (2021)

Die vorliegende Studie “Efficacy and Safety of PRC-063, Extended-Release Multilayer Methylphenidate in Adults with ADHD Including 6-Month Open-Label Extension“ untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von PRC-063, einer neuartigen Extended-Release Formel von Methylphenidat, für die Behandlung von Erwachsenen mit ADHS. Die Studie wurde in 2 Phasen unterteilt: Eine randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Parallelgruppenstudie zu Beginn, gefolgt von einer sechs-monatigen offenen Extensionsstudie.

Es wurden 375 Erwachsene ab 18 Jahren mit einer nach DSM-5 Kriterien

diagnostizierten ADHS, die entweder Therapienaiv oder mit der bisherigen medikamentösen Therapie unzufrieden waren, in die Studie aufgenommen. Ein IQ von mindestens 80 wurde vorausgesetzt. Ausschlusskriterien waren:

psychiatrische Komorbiditäten, kardiovaskuläre Erkrankungen oder eine bekannte Unverträglichkeit gegenüber MPH.

In der ersten Phase wurden die Teilnehmer*innen auf fünf Gruppen aufgeteilt die entweder 25, 45, 70 oder 100 mg PRC-063 oder ein Placebo erhielten.

Der primäre Endpunkt war Veränderungen der ADHS-Symptome, gemessen mit der ADHD-RS-V. Weiters wurden Aufmerksamkeit, Impulsivität und Hyperaktivität mit dem Conners Adult ADHD Rating Scale gemessen sowie der klinische Gesamteindruck mittels CGI-I.

Die Ergebnisse der ersten Phase zeigten, dass MPH-Extended Release eine signifikante ($p = 0,003$) Reduktion der ADHS-Symptome (39,9 %) im Vergleich zu Placebo bewirkte (26,9 %). Auch der CGI-I zeigte eine klinische Verbesserung, auf der 47,5 % der Teilnehmer*innen mit PRC-063 als „deutlich verbessert“ oder „sehr deutlich verbessert“ eingestuft wurden, verglichen mit 29,5 % in der Placebo-Gruppe. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit und Appetitverlust, diese nahmen auch bei Steigerung der Dosierung zu. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen war in der Verumgruppe (51,9 – 74,3 %) deutlich höher als in der Placebogruppe (44,9 %).

In der zweiten Phase, eine offene Extensionsphase, bekamen die weiterteilnehmenden Patient*innen ($n = 184$) eine individuell optimierte Dosierung, die im Durchschnitt bei 64 mg/Tag lag. Dies zeigte eine weitere signifikante Verbesserung der Symptome, der ADHD-RS-5 sank um 68,3 % im Vergleich zum Ausgangswert der Phase 1 ($p < 0,0001$). Die größte Wirkung wurde in den ersten zwei Monaten nach der Dosisoptimierung beobachtet, was für die Bedeutung einer individuellen Dosisanpassung spricht.

Die offene Phase 2 wurde nicht mit einer Placebo-Kontrolle durchgeführt, dies könnte zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen (78).

Tabelle 8: PICOS, Weiss et al. (2021)

Patient*innen	Intervention	Comparison	Outcome	Studydesign
Erwachsene (ab 18 Jahren) mit ADHS	PRC-063, (25mg, 45mg, 70mg, 100 mg)	Placebo (Phase I)	ADHD-RS, CAARS, CGI-I	RCT (Phase I), Open-label (Phase II)

3.1.3 Wigal et al. (2015)

Diese Phase-III-Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Methylphenidat-Hydrochlorid in einer multilayer-basierten Extended-Release-Formulierung (MPH-MLR) bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS. Als Studiendesign wurde ein randomisiertes, doppelblindes, placebokontrolliertes, multizentrisches Format gewählt. Ziel war es, eine Reduktion der ADHS-Symptomatik durch MPH-MLR im Vergleich zu Placebo zu bewerten und die klinische Wirksamkeit in Abhängigkeit von der Dosis zu untersuchen. 230 Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 18 Jahren, welche einen Score oberhalb der 90. Perzentile auf der ADHD-RS-IV haben mussten, was einer schweren Symptomatik gleichkommt, wurden eingeschlossen. Psychiatrische Komorbiditäten wie Angststörungen, Psychosen oder Substanzmissbrauch sowie chronische Erkrankungen wie Glaukome oder kardiale Störungen, waren Ausschlusskriterien. Auch Patient*innen die kürzlich MAO-Hemmer oder Psychopharmaka eingenommen hatten, durften an der Studie nicht teilnehmen. Die 2-phasige Studie gliederte sich in eine einwöchige doppelblinde Phase mit fixen Dosierungen und anschließend eine 11-wöchige offene Phase zur Dosisoptimierung. In Phase 1 wurden die Proband*innen zufällig in fünf Gruppen geteilt: 10, 15, 20 oder 40 mg MPH-MLR oder Placebo. Die Wirkung wurde primär mit der Veränderung des Gesamtscores der ADHD-RS-IV von der Baseline bis zum Ende der doppelblinden Phase bewertet. Sekundäre Endpunkte waren die Subskala der ADHD-RS-IV sowie die CGI-I.

Die Ergebnisse der Phase I zeigten eine signifikante dosisabhängige Verbesserung der Symptome. Die ADHD-RS-IV-Scores verbesserten sich signifikant (20 mg: $p = 0,0145$; 40 mg: $p = 0,0011$) im Vergleich zu Placebo, ebenfalls konnte eine Verbesserung des CGI-I Scores mit einer höheren Dosierung ($p = 0,0072$ für 40 mg) festgestellt werden.

Niedrigere Dosierungen (10 mg und 15 mg) zeigten interessanterweise keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Placebo.

In Phase II erhielten alle Teilnehmer*innen MPH-MLR, beginnend mit einer Startdosis von 10 mg, die individuell basierend auf den Symptomen und der Verträglichkeit titriert wurden (max. 60 mg/Tag). Auch in dieser Phase konnte eine signifikante Verbesserung der Scores beobachtet werden, der Gesamtscore sank im Durchschnitt um 22,5 Punkte gegenüber dem Ausgangswert ($p < 0,0001$). Auch die CGI-I zeigten eine kontinuierliche Verbesserung im Laufe der Studie. Dies unterstreicht die Bedeutung einer individuellen Dosisanpassung. Häufige Nebenwirkungen während der ersten Phase waren Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit und Oberbauchschmerzen. In der zweiten Phase konnten zusätzlich Appetitminderung, Reizbarkeit, Müdigkeit und Infektionen der oberen Atemwege beobachtet werden. Schwerwiegende Nebenwirkungen wie Aggression und Stimmungsschwankungen, sowie schwere Schlaflosigkeit, waren sehr selten. Eine Langzeitwirksamkeit von MPH-MLR konnte durch die kurze Dauer der Phase I nicht bewertet werden. Die strengen Ein- und Ausschlusskriterien schränken die Verallgemeinerung auf die Gesamtbevölkerung ein (79).

Tabelle 9: PICOS, Wigal et al. (2015)

Patient*innen	Intervention	Comparison	Outcome	Studydesign
Kinder und Jugendliche (6-18)	MPH-MLR, 10 – 15 – 20 - 40 mg	Placebo	ADHD-RS, CGI-I	RCT (Phase I), Open-label (Phase II)

3.2 Studie zu Lisdexamfetamin

Über die Datenbank „PubMed“ wurde mit den Suchbegriffen („adhd“ OR „attention deficit disorder“ OR „attention deficit disorder with hyperactivity“ AND „amfetamine“ OR „lisdexamfetamine“) und der Anwendung von den in Kapitel 2 beschriebenen Filtern (Clinical Trial, Observational Study, Randomized Controlled Trial, from 2019/01/01 – 2024/10/31) und den Ein- und Ausschlusskriterien eine relevante Studie gefunden.

3.2.1 Childress et al. (2022)

Die Studie „Efficacy and Safety of Lisdexamfetamine in Preschool Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder“ wurde von Childress et al. 2022 als multizentrische, randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Phase-3-Studie veröffentlicht. Es wurden die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Lisdexamfetamin-Dimesylat (LDX) bei Vorschulkindern im Alter von 4 bis 5 Jahren mit diagnostiziertem ADHS, bewertet. Die Beurteilung der ADHS-Symptome wurden mittels ADHD Rating Scale-IV (Preschool) und Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) gemacht. Durch Nebenwirkungsberichte sowie Schlafbewertungen mittels Tagebücher und Fragebögen wurde die Sicherheit bewertet.

Es wurden 199 Vorschulkinder mit ADHS-Diagnose gemäß DSM-IV-Kriterien in die Studie eingeschlossen – es war zusätzlich zu Beginn ein ADHD-RS-IV-PS-Wert von mindestens 28 (bei Jungen) oder 24 (bei Mädchen) sowie ein CGI-S-Wert von mindestens 4 aufzuweisen. Kinder mit komorbiden psychiatrischen Erkrankungen wie bipolare Störungen, Angststörungen oder anderen schwerwiegenden medizinischen Erkrankungen wurde ausgeschlossen.

Die Studie wurde in 4 Phasen eingeteilt. Zu Beginn gab es eine ein- bis vierwöchige Screening- und Wash-out-Phase, in der bisherige ADHS-Medikamente abgesetzt wurden. Danach folgte eine Dosis-Titrationsphase, mit einer Anfangsdosis von 5 mg LDX – diese wurde wöchentlich auf bis zu 30 mg gesteigert. Folgend gab es eine Erhaltungsphase und am Ende eine einwöchige Nachbeobachtungsphase zur Bewertung der Sicherheit.

Die Teilnehmer*innen wurden randomisiert und bekamen entweder 5, 10, 20, 30

mg LDX oder Placebo. Es wurde die gepoolte (10, 20 und 30 mg) LDX-Gruppe mit der Placebogruppe verglichen.

Die Studienergebnisse zeigten, dass die gepoolte LDX-Gruppe (10, 20 und 30 mg) signifikante Verbesserungen der ADHS-Symptome im Vergleich zu Placebo erreichten. Der ADHD-RS-IV-PS in der LDX-Gruppe sank durchschnittlich um 14,4 Punkte, im Vergleich zur Placebogruppe wo eine Reduktion um 8,8 Punkte beobachtet wurde (Unterschied: 5,9 Punkte; $p = 0,0242$; ES: -0,43). Auch der CGI-I-Score konnte signifikant verbessert werden (Unterschied: $p = 0,0074$; LS-Mean: -0,6). Häufige Nebenwirkungen wurden in beide Gruppen (LDX: 46,6 %; Placebo: 42,2 %) in Form von vermindertem Appetit, erhöhte Reizbarkeit und Schlaflosigkeit ermittelt. Schwere unerwünschte Wirkungen waren nur in 4 Fällen mit LDX zu beobachten (80).

Tabelle 10: PICOS, Childress et al. (2022)

Patient*innen	Intervention	Comparison	Outcome	Studydesign
Vorschulkinder (4–5 Jahre) mit ADHS	Lisdexamfetamin (5–30 mg/Tag, 6 Wochen)	Placebo	ADHD-RS- IV-PS, CGI-I	Randomisierte Kontrollierte Studie

3.3 Studien zu Atomoxetin

Über die Datenbank „PubMed“ wurde mit den Suchbegriffen („adhd“ OR „attention deficit disorder“ OR „attention deficit disorder with hyperactivity“ AND „atomoxetine“) und der Anwendung von den in Kapitel 2 beschriebenen Filtern (Clinical Trial, Observational Study, Randomized Controlled Trial, from 2019/01/01 – 2024/10/31) und den Ein- und Ausschlusskriterien zwei relevante Studien gefunden.

3.3.1 Taş Torun et al. (2022)

Diese Vergleichsstudie „Osmotic Release Oral System-Methylphenidate Hydrochloride (OROS-MPH) versus atomoxetine on executive function improvement and clinical effectiveness in ADHD: A randomized controlled trial“ ist eine randomisierte, offene, prospektive Studie, welche den Einfluss von OROS-MPH und Atomoxetin (ATX) auf die exekutiven Funktionen bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS analysiert. Als Bewertungstools der exekutiven Funktionen wurden neuropsychologische Tests und das BRIEF eingesetzt. Für die Analyse der Effizienz der Behandlung, wurde das Conners Teacher Rating Scale (CTRS) verwendet.

95 Kinder im Alter von 6 bis 12 Jahren welche eine nach DSM-5 Kriterien diagnostizierte ADHS aufweisen, wurden eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren komorbide Krankheiten wie bipolare Störungen, Psychosen oder Entwicklungsstörungen sowie bereits mit psychoaktiven Medikamenten behandelte Kinder.

Die Studienteilnehmer*innen wurden zufällig in 2 Gruppen eingeteilt, entweder der ATX- oder der OROS-MPH Gruppe. Zusätzlich gab es noch eine Kontrollgruppe mit 40 gesunden Kindern. Startdosis waren für ATX 0,5 mg/kg/Tag und für OROS-MPH 18 mg/Tag, diese Dosierungen wurde danach schrittweise angepasst. Die Kontrollgruppe erhielt keine medikamentöse Behandlung.

Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass beide Medikamente signifikante Verbesserungen der exekutiven Funktion und der klinischen Symptome erzielten. Der CTRS konnte bei beiden Wirkstoffgruppen um 40 % verbessert werden ($p < 0,001$) wobei kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen beobachtet wurde ($p > 0,05$). Beide Wirkstoffe wurden gut vertragen wobei ATX häufiger zu gastrointestinalen Beschwerden (Übelkeit und Erbrechen) führte und OROS-MPH oft mit kardiovaskulären Symptomen wie Tachykardie und Brustschmerzen verbunden war.

Als Limitationen können die eher kleine Stichprobengröße und das Studiendesign genannt werden, welches als offen durchgeführt wurde und es dadurch zu Verzerrungen kommen kann (81).

Tabelle 11: PICOS, Taş Torun et al. (2022)

Patient*innen	Intervention	Comparison	Outcome	Studydesign
Kinder mit ADHS (6–12 Jahre).	OROS-Methylphenidat (18–54 mg/Tag)	Atomoxetin (1,2 mg/kg/Tag)	BRIEF-P, CTRS	Offene, prospektive, randomisierte kontrollierte Studie

3.3.2 Adler et al. (2020)

Das Studiendesign dieser Studie wurde als multizentrisch, randomisiert, doppelblind und placebokontrolliert gewählt. Das Ziel war es, die Wirkung von Atomoxetin (80-100 mg/Tag) auf die exekutiven Funktionen sowie die langfristige Aufrechterhaltung von diesen Verbesserungen der ADHS-Symptome zu untersuchen.

Hierfür wurden das Behavior Rating Inventory of Executive Function-Adult (BRIEF-A), die Conners Adult Rating – Investigator Scale (CAARS-Inv), sowie die Clinical Global Impression Scale (CGI-S).

Es nahmen 524 Erwachsene im Alter von 18 bis 50 Jahren, mit der ADHS-Diagnose nach DSM-IV Kriterien, teil. Ausgeschlossen wurden Personen mit bipolaren Störungen, schweren Depressionen, Angststörungen und anderen Psychosen sowie Schilddrüsenerkrankte oder Substanzabhängige. Vor Studienbeginn durften die Teilnehmer*innen 2 Wochen lang weder Atomoxetin noch MAO-Hemmer einnehmen.

Die Studie war 3-phasig, die Screening- und Washout-Phase, in der Patient*innen die nicht erlaubten Medikamente absetzten, die offene Behandlungsphase welche 12 Wochen andauerte und in der die Patient*innen Atomoxetin in der Dosis 80-100 mg/Tag erhielten. Die dritte Phase war nur für Teilnehmer*innen, welche eine mindestens 30-prozentige Reduktion des CAARS-Inv und einen CGI-S von maximal 3 erreichten. Diese Phase 3 bestand aus einer 37-wöchigen, doppelblinden Randomisierungsphase, in der Patient*innen in eine Atomoxetin-

und in eine Placebogruppe eingeteilt wurden. Nach 3 und nach 6 Monaten wurden die Ergebnisse ausgewertet.

In der offenen Phase zeigte Atomoxetin signifikante Verbesserungen der BRIEF-A-Scores, mit einer durchschnittlichen Reduktion des GEC um -12,3 ($p < 0,001$), des BRI um -10,2 ($p < 0,001$) und des MI um -14,1 ($p < 0,001$) im Vergleich zur Baseline. Nach der Randomisierung blieben die Verbesserungen bei den Patient*innen, die Atomoxetin weiterhin einnahmen, erhalten. Auch nach Absetzen von ATX konnte in 80 % der Fälle nach 6 Monaten weiterhin eine Verbesserung der exekutiven Funktionen beobachtet werden. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Müdigkeit. Obwohl keine schwerwiegenden Ereignisse gemeldet wurden, brachen 15 % der Teilnehmer*innen die Studie wegen der oben erwähnten Nebenwirkungen ab. Die offene erste Phase könnte potenzielle Verzerrungen hervorrufen und die strengen Einschluss- und Weiterführungskriterien schränken die Stichprobengröße und damit die statistische Aussagekraft ein (82).

Tabelle 12: PICOS, Adler et al. (2020)

Patient*innen	Intervention	Comparison	Outcome	Studydesign
Erwachsene mit ADHS (18–50 Jahre)	Atomoxetin (80–100 mg/Tag, 6 Monate)	Placebo	BRIEF-A, CAARS-Inv	Randomisierte Kontrollierte Studie

3.4 Studien zu Viloxazin

Über die Datenbank „PubMed“ wurde mit den Suchbegriffen („adhd“ OR „attention deficit disorder“ OR „attention deficit disorder with hyperactivity“ AND „viloxazine“) und der Anwendung von den in Kapitel 2 beschriebenen Filtern (Clinical Trial, Observational Study, Randomized Controlled Trial, from 2019/01/01 – 2024/10/31) und den Ein- und Ausschlusskriterien fünf relevante Studien gefunden.

3.4.1 Nasser et al. (2022)

In der Studie „A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Assessing the Efficacy and Safety of Viloxazine Extended-Release Capsules in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder“ war das Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit von Viloxazin Extended-Release (ER) bei der Behandlung von ADHS bei Erwachsenen herauszufinden. Im Fokus stand hierbei die Veränderung der ADHS-Symptome über eine Behandlungsdauer von sechs Wochen zu evaluieren.

Die Teilnehmer*innen wurden zufällig in zwei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe bekam flexible Dosen von Viloxazin ER (200-600 mg pro Tag), wobei die zweite Gruppe Placebo erhielt.

Der primäre Endpunkt war die Veränderung der Punktzahlen auf der Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale (AISRS). Sekundäre Ergebnisse wurden mithilfe der Clinical Global Impressions-Severity of Illness (CGI-S), der CGI-Improvement (CGI-I), des Behavior Rating Inventory of Executive Function-Adult (BRIEF-A) und der Generalized Anxiety Disorder 7-item scale (GAD-7) bewertet. Die Studie schloss insgesamt 374 Personen im Alter von 18-65 Jahren ein, welche gemäß DSM-5-Kriterien und mittels Structured Clinical Interview vor mindestens 6 Monaten mit ADHS diagnostiziert wurden. Einschlusskriterien waren ein AISRS-Wert von ≥ 26 und ein CGI-S-Wert von ≥ 4 , dieser weist auf eine moderate oder stärkere Krankheitsausprägung hin. Die Teilnehmer*innen mussten auch vor Beginn der Studie mindestens eine Woche bzw. fünf Halbwertszeiten des jeweiligen Wirkstoffes, alle ADHS-Medikamente absetzen. Ausgeschlossen wurden Schwangere sowie Personen mit neurologischen oder kardiovaskulären Vorerkrankungen. Ebenso konnten Patient*innen die in der Vergangenheit mit Autismus, Schizophrenie, schizoaffektiver Störung, bipolarer Störung, posttraumatischer Belastungsstörung, Zwangsstörung oder Persönlichkeitsstörung gemäß DSM-5 diagnostiziert wurden, nicht teilnehmen.

Die Studienteilnehmer*innen wurden randomisiert im Verhältnis 1:1 in die Gruppen eingeteilt. Die Behandlung mit Viloxazin ER begann mit einer festen Dosierung und wurde je nach Ansprechen und Verträglichkeit bis zu einer maximalen Dosis von 600 mg pro Tag angepasst. Über mehrere Intervalle (Woche 1, 2, 3, 4 und 6) wurden Sicherheit und Wirksamkeit überprüft.

Als primäre Bewertungsmethode diente AISRS, zusätzlich wurde dies mit CGI-S und CGI-I zur Bewertung des klinischen Fortschrittes ergänzt. BRIEF-A diente zur Messung der exekutiven Funktionen und GAD-7 zur Erfassung der Angstwerte.

Mit diesen Skalen konnte eine umfassende Analyse der ADHS-Symptomatik sowie begleitender Funktionen und Zustände erfasst werden.

Die Ergebnisse zeigten, dass die Viloxazin-ER-Gruppe eine signifikante Verbesserung der AISRS-Werte erzielte (mittlere Veränderung von -15,5) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (-11,7; Unterschied: $p = 0,004$). Auch bei den CGI-S-Werten ($p = 0,0023$) und den CGI-I-Werten ($p = 0,0076$) wurden signifikante Verbesserungen festgestellt. Weiters wurden die BRIEF-A-Scores im Vergleich zu Placebo verbessert, der GEC-Score von Viloxazin ER betrug -9,3 und -6,8 bei Placebo ($p = 0,0468$) und auch der MI zeigte bei Viloxazin eine Senkung von -9,8 im Vergleich zu -6,5 bei Placebo ($p = 0,01$). Die Häufigkeitsrate von Nebenwirkungen lag in der Viloxazin-Gruppe bei 60,3 % (Placebogruppe 49,7 %). Insomnie, Müdigkeit, Übelkeit, Appetitlosigkeit, trockener Mund und Kopfschmerzen waren die häufigsten Nebeneffekte. 5,3 % der Patient*innen der Wirkstoffgruppe verspürten schwerwiegende Nebenwirkungen in Form von Kopfschmerzen und Schlaflosigkeit.

Die Studie wurde während der COVID-19-Pandemie durchgeführt, was möglicherweise die Ergebnisse beeinflusst hat, vor allem im Hinblick auf die gemessenen Angstsymptome. Die kurze Studiendauer von nur sechs Wochen schränkt die Aussagekraft von Langzeitwirkung und Langzeitsicherheit ein (83).

Tabelle 13: PICOS, Nasser et al. (2022)

Patient*innen	Intervention	Comparison	Outcome	Studydesign
Erwachsene mit ADHS (18–65 Jahre)	Viloxazin-ER (200–600 mg/Tag, 6 Wochen)	Placebo	AISRS, BRIEF-A, CGI-S	Randomisierte Kontrollierte Studie

3.4.2 Johnson et al. (2020)

In der Studie von Johnson et al. (84) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von SPN-812 (Viloxazin Extended Release) bei Kindern mit ADHS evaluiert. Sie wurde als eine Phase-II-Studie, randomisiert, doppelblind und Placebo kontrolliert, zwischen Februar und Juli 2016 an 32 Standorten in den USA, durchgeführt. Die Wirkung von SPN-812 wurde über eine Behandlungsdauer von acht Wochen getestet. Es wurden dabei vier verschiedene Dosierungen von 100, 200, 300 und 400 mg pro Tag mit einer Placebo-Gruppe verglichen. Als primäre Wirksamkeitsmessung diente die ADHD-Rating Scale-IV (ADHD-RS-IV), welche typische ADHS-Symptome wie Hyperaktivität, Impulsivität und Unaufmerksamkeit bewertet. Sekundär wurde die CGI-Skala, der CGI-I und der CGI-S eingesetzt, um den allgemeinen Schweregrad der Erkrankung und das Ansprechen auf die Therapie zu messen.

222 Kinder im Alter von 6 bis 12 Jahren, welche gemäß den DSM-IV-Kriterien mit ADHS diagnostiziert waren und einen Mindestscore von 26 auf der ADHD-RS-IV sowie einen CGI-S-Wert von mindestens 4 hatten, wurden in die Studie eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren zusätzliche psychiatrische Störungen oder kardiovaskuläre bzw. endokrine Erkrankungen. Zusätzlich wurden Teilnehmer*innen ausgeschlossen, welche kürzliche Suizidgedanken oder -handlungen hatten oder andere ADHS-Medikamente einnahmen.

Nach der Screening-Phase erfolgte eine zufällige Zuteilung der Proband*innen zu einer der fünf Gruppen. Es gab eine Placebo-Gruppe und eine zu jeder der vier SPN-812 Dosierungen. Die Dosierung wurde in den ersten drei Wochen titriert und anschließend für die restliche Studiendauer stabil gehalten. Die Eltern bzw. die Erziehungsberechtigten führten während der Studienbesuche eine Bewertung mit ADHD-RS-IV durch und es wurde regelmäßig die Sicherheit bewertet. Nach den 8 Wochen hatten die Teilnehmer*innen die Möglichkeit an einer offenen Verlängerungsstudie teilzunehmen.

Es konnte eine signifikante Reduktion der ADHD-RS-IV-Gesamtwerte bei den SPN-812-Gruppen mit 200 mg, 300 mg und 400 mg im Vergleich zur Placebo-Gruppe beobachtet werden. Die Veränderungen von der Baseline waren bei 100 mg -16,7 (P = 0,0899), 200 mg -18,4 (p = 0,0310), 300 mg -18,6 (p = 0,0268) und bei 400 mg -19,0 (p = 0,0209). Die Effektivität nahm mit steigender Dosierung zu,

was auf eine dosisabhängige Symptomverbesserung hinweist. Auch die sekundären Endpunkte über die Subskalen für Hyperaktivität/Impulsivität und den CGI-S-Werten zeigten statistisch signifikante Verbesserungen, jedoch erst ab einer Dosis von 200 mg/Tag. Bei der Subskala für Unaufmerksamkeit konnte bei keiner Dosierung eine signifikante Änderung festgestellt werden, jedoch wurden positive Trends beobachtet. Auch bei den Nebenwirkungen konnten dosisabhängige Effekte beobachtet werden, wobei die häufigsten Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Appetitminderung, gastrointestinale Beschwerden und Reizbarkeit waren. Es wurden keine schwerwiegende unerwünschten Wirkung gemeldet.

Strenge Ausschlusskriterien schränkten die Übertragbarkeit der Ergebnisse ein, da Kinder mit ADHS häufig Komorbiditäten aufweisen und diese nicht teilnehmen durften (84).

Tabelle 14: PICOS, Johnson et al. (2020)

Patient*innen	Intervention	Comparison	Outcome	Studydesign
Kinder mit ADHS (6–12 Jahre)	Viloxazin-SPN-812 (100–400 mg/Tag)	Placebo	ADHD-RS-IV, CGI-S	Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-2-Studie

3.4.3 Nasser et al. (2021)

In dieser randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Phase-III-Studie aus dem Jahr 2021, wurde auch die Wirksamkeit und Sicherheit von Viloxazin mit verlängerter Freisetzung (VLX-ER) als Monotherapie für die Behandlung von ADHS bei Jugendlichen untersucht. Es wurden 310 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren rekrutiert, diese wurden in drei Gruppen randomisiert. Die drei Gruppen erhielten entweder 200 mg, 400 mg VLX-ER oder Placebo über einen Zeitraum von sechs Wochen. Als Bewertungsskalen wurde ADHD-RS-5 als primärer Endpunkt sowie CGI-I, Conners 3-Parent Short Form Composite T-Score

und die WFIRS-P (Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent) als sekundäre Endpunkte verwendet.

Eingeschlossen wurden Jugendliche mit einem ADHS-RS-5-Gesamtscore von mindestens 28 und einer CGI-Schweregrad von mindestens 4. Personen mit anderen schwerwiegenden psychiatrischen oder neurologischen Erkrankungen wurden ausgeschlossen.

Beide Viloxazin-Gruppen, die 200 mg ($p = 0,0232$) und die 400 mg ($p = 0,0091$), zeigten signifikante Verbesserungen der ADHD-RS-V Gesamtscores gegenüber der Placebogruppe. In den Subskalen der ADHD-RS-V ergaben sich ebenfalls signifikante Verbesserungen, bei der Unaufmerksamkeitssubskala lagen die p-Werte bei 0,0424 (200 mg) und 0,039 (400 mg), und für die Hyperaktivitäts-/Impulsivitäts-Subskala betragen die p-Werte 0,0069 (200 mg) und 0,0005 (400 mg). Auch der CGI-I Score zeigte bei den Viloxazin-Gruppen eine signifikante Verbesserung (200 mg: $p = 0,0042$; 400 mg: $p = 0,0003$), was auf eine deutliche klinische Verbesserung hindeutet. Eine Veränderung des Conners-3-PS-T-Score am Ende der Studie konnte in beiden Dosierungsgruppen im Vergleich zu Placebo festgestellt werden, jedoch statistisch nicht signifikant (200 mg: $p = 0,6854$, 400 mg: $p = 0,0518$). Der einzige signifikante Unterschied beim Conners-3-PS konnte im Unterpunkt: Hyperaktivität festgestellt werden ($p < 0,05$). Viloxazin wurde gesamt gut vertragen und toleriert, die häufigsten milden bis moderaten Nebenwirkungen waren Somnolenz, Appetitverlust, Übelkeit und Kopfschmerzen. Diese traten vermehrt in der höheren Dosierung (400 mg/Tag) auf. Die Studienbewertung basierte hauptsächlich auf den Einschätzungen der Ermittler*innen und den Angaben der Eltern, da keine Lehrerbewertungen einbezogen wurden (85).

Tabelle 15: PICOS, Nasser et al. (2021)

Patient*innen	Intervention	Comparison	Outcome	Studydesign
Jugendliche mit ADHS (12–17 Jahre)	Viloxazin-SPN-812 (200–400 mg/Tag)	Placebo	ADHD-RS-5, WFIRS-P, CGI-I	Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie

3.4.4 Nasser et al. (2021)

In der Studie „A Phase 3 Placebo-Controlled Trial of Once-Daily 400-mg and 600-mg SPN-812 (Viloxazine Extended-Release) in Adolescents with ADHD“ geht es um eine Phase-III, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von SPN-812 (Viloxazine Extended-Release) in Dosierungen von 400 mg/Tag und 600 mg/Tag bei Jugendlichen mit ADHS analysiert. Das Ziel der Studie war es, die Reduktion der ADHS-Symptome im Vergleich zu Placebo zu untersuchen, wobei die Effekte der verschiedenen Dosierungen genau analysiert wurde. Der primäre Endpunkt dieser Studie war die Veränderung des Gesamtscores der ADHD-RS-V von der Baseline bis zum Ende der siebten Studienwoche.

Es nahmen insgesamt 297 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren teil. Voraussetzung war ein ADHD-RS-V Score von mindestens 28 sowie ein CGI-S Score von mindestens 4. Patient*innen mit schwerwiegenden psychiatrischen oder neurologischen Erkrankungen, einem BMI über der 95. Perzentile sowie Patient*innen die in der Woche vor Studienbeginn Psychopharmaka oder andere ADHS-Medikamente eingenommen hatten, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Nach einer Screening-Phase wurden die Teilnehmer*innen zufällig auf drei Gruppen aufgeteilt. Die eine Gruppe erhielt 400 mg/Tag SPN-812, eine zweite Gruppe 600 mg/Tag SPN-812 und die dritte bekam Placebo. Die Teilnehmer*innen wurden regelmäßig untersucht und die Symptome mit den bewährten Skalen, ADHD-RS-V, CGI-I sowie Conners 3-PS und die WFIRS-P, beurteilt.

Die Ergebnisse zeigten, dass die 400 mg Dosierung signifikante Verbesserungen im Vergleich zu Placebo bewirkte. Der ADHD-RS-V reduzierte sich um durchschnittlich 18,3 Punkte, verglichen mit 13,2 Punkten in der Placebogruppe ($p = 0,0082$). Der Unterschied zwischen der 600 mg/Tag und der Placebogruppe war statistisch nicht signifikant ($p = 0,0712$), obwohl eine Reduktion des Scores von 16,7 Punkten zu beobachten war. Auch beim CGI-I konnte nur eine signifikante Verbesserung in der Gruppe mit 400 mg/Tag ($p = 0,0051$) beobachtet werden. Conners-3 und WFIRS-P konnten in den beiden Wirkstoffgruppen eine leichte aber keine signifikante Verbesserung aufweisen.

SPN-812 wurde insgesamt gut vertragen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Somnolenz, Müdigkeit, Kopfschmerzen und Übelkeit. 4,5 % der Patient*innen brachen die Studie wegen den unerwünschten Arzneimittelwirkungen ab, wobei es keinen Unterschied zwischen den Dosierungsgruppen gab.

Eine überdurchschnittlich hoher Placebo-Response von mehr als 44 % könnte die Ergebnisse beeinflusst haben, insbesondere der 600 mg Gruppe welche keine statistische Signifikanz erreichen konnte (86).

Tabelle 16: PICOS, Nasser et al. (2021)

Patient*innen	Intervention	Comparison	Outcome	Studydesign
Jugendliche mit ADHS (12–17 Jahre)	Viloxazin-SPN-812 (400, 600 mg/Tag)	Placebo	Primär: ADHD-RS-V Sekundär: CGI-I, Conners 3-PS, WFIRS-P	Randomisierte Kontrollierte Studie

3.4.5 Nasser et al. (2020)

Im Mittelpunkt der Studie „A Phase III, Randomized, Placebo-controlled Trial to Assess the Efficacy and Safety of Once-daily SPN-812 (Viloxazine Extended-release) in the Treatment of Attention-deficit/Hyperactivity Disorder in School-age Children“ steht die Untersuchung, wie sich SPN-812 (Viloxazin Extended-Release) in Dosierungen von 100 mg und 200 mg pro Tag bei Kindern mit ADHS im Alter von 6 bis 11 Jahren auswirkt. Das Ziel der Studie war eine Analyse der Reduktion von ADHS-Symptomen durch SPN-812 im Vergleich zu Placebo. Dafür wurde die Veränderung von der Baseline der ADHD-RS-V, als primärer Endpunkt gewählt. Sekundäre Endpunkte umfassten die Beurteilung der klinischen Verbesserung anhand der CGI-I Skala, die Bewertung exekutiver Funktionen und Lernprobleme mit der Conners 3-PS sowie die Messung funktioneller Beeinträchtigungen mittels WFIRS-P.

Die Studie schloss 477 Kinder ein, die die DSM-5 Kriterien für ADHS erfüllten. Ein ADHD-RS-V Score von mindestens 28 und ein CGI-S Score von mindestens 4 waren Voraussetzung. Ausgeschlossen wurden Kinder mit schweren psychiatrischen oder neurologischen Erkrankungen, systemischen Erkrankungen, Nahrungsmittelallergien oder einer bekannten Unverträglichkeit von Viloxazin. Nach der Screening-Phase wurden die zufällig in drei Gruppen aufgeteilt: eine Placebogruppe, eine Gruppe mit 100 mg/Tag und eine mit 200 mg/Tag SPN-812. Die Symptome und mögliche Nebenwirkungen wurden wöchentlich über die gesamte Studiendauer hinweg erfasst, und zusätzlich wurden auch Vitalzeichen und Laborparameter kontrolliert.

Die Ergebnisse zeigten, dass SPN-812 signifikante Verbesserungen der ADHS-Symptome erreichte. Der ADHD-RS-V Score sank in der Gruppe mit 100 mg durchschnittlich um 16,6 Punkte, in der 200 mg Gruppe um 17,7 Punkte und in der Placebogruppe um 10,9 Punkte. Beide Dosierungen konnten signifikante Unterschiede im Vergleich zum Placebo erzielen (100 mg: $p = 0,0004$; 200 mg: $p < 0,0001$). Auch die sekundären Endpunkte zeigten deutliche Verbesserungen in den beiden SPN-812 Gruppen im Vergleich zur Placebogruppe. Beim CGI-I waren die Signifikanzwerte bei 100 mg: $p = 0,0020$ und bei 200 mg: $p < 0,0001$ im Vergleich zu Placebo. Vergleichbare Ergebnisse wurden auch bei den Conners-3-PS-Werten ($p = 0,0003$ für 100 mg; $p = 0,0002$ für 200 mg) sowie bei den WFIRS-P-Werten ($p = 0,0019$ für 100 mg; $p = 0,0002$ für 200 mg) beobachtet.

Der Wirkstoff wurde gut vertragen mit den häufigsten Nebenwirkungen von Somnolenz, Kopfschmerzen, Appetitverlust und Müdigkeit wobei keine relevanten Unterschiede in den Wirkstoffgruppen erkennbar war.

Die kurze Studiendauer von sechs Wochen lässt keine Aussage über Langzeitwirkung und Langzeitsicherheit zu. Die speziellen Einschlusskriterien schränkt auch die Generalisierbarkeit der Ergebnisse etwas ein (87).

Tabelle 17: PICOS, Nasser et al. (2020)

Patient*innen	Intervention	Comparison	Outcome	Studydesign
Kinder (6 - 11 Jahre) mit ADHS	Viloxazin-SPN-812 (100 – 200 mg/Tag)	Placebo	Primär: ADHD-RS-V Sekundär: CGI-I, Conners 3-PS, WFIRS-P	Randomisierte Kontrollierte Studie

3.5 Studien zu Guanfacin

Über die Datenbank „PubMed“ wurde mit den Suchbegriffen („adhd“ OR „attention deficit disorder“ OR „attention deficit disorder with hyperactivity“ AND „guanfacine“) und der Anwendung von den in Kapitel 2 beschriebenen Filtern (Clinical Trial, Observational Study, Randomized Controlled Trial, from 2019/01/01 – 2024/10/31) und den Ein- und Ausschlusskriterien zwei relevante Studien gefunden.

3.5.1 Iwanami et al. (2020)

Diese Langzeitstudie beschäftigt sich mit der Wirksamkeit und Sicherheit von Guanfacin (GXR) - Extended Release zur Behandlung von ADHS bei Erwachsenen. Das Studiendesign wurde als offen, unkontrolliert und dosisoptimiert gewählt mit 191 erwachsenen Studienteilnehmer*innen über einen Zeitraum von 50 Wochen. Danach folgte eine Dosisreduktion über zwei Wochen und anschließend eine einwöchige Nachbeobachtung. Zu Beginn wurde mit einer Dosis von 2 mg täglich gestartet und wurde schrittweise bis zu einer Erhaltungsdosis von 4 bis 6 mg, je nach Verträglichkeit und klinischem Bedarf, angepasst. Danach wurde die Dosis in 1 mg – Schritten alle 3 Tage reduziert. Diese Dosisreduktion lässt Rückschlüsse auf Langzeitwirkung und Sicherheit der

Behandlung zu und es können auch potenzielle Entzugserscheinungen bewertet werden.

Es wurde von über 94 % der Patient*innen berichtet, mindestens ein behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis, die meisten davon mild bis moderat, wahrgenommen zu haben. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Somnolenz, vermehrtes Durstgefühl, Nasopharyngitis, Blutdruckabfall, Schwindelgefühl, Bradykardie, Übelkeit und Verstopfung. Die Abbruchrate lag aufgrund der unerwünschten Ereignisse bei knapp 20 %, wobei hierfür Somnolenz und Blutdruckabfall die Hauptgründe waren.

Die Ergebnisse bezüglich der Wirksamkeit ergaben signifikante Verbesserungen in der Symptomatik, gemessen durch die ADHD-RS-IV-Gesamtscores sowie die Conners Adult ADHD Rating Scales. Es konnte eine Reduktion der Symptome und eine Verbesserung der Lebensqualität und Exekutivfunktionen in allen Patientengruppen festgestellt werden. Der Gesamtscore bei neuen Patient*innen konnte um -19,69 Punkte reduziert werden ($p < 0,0001$), ebenso die GXR-Gruppe um -9,11 ($p < 0,0001$) und die Placebogruppe um -8,31 Punkte ($p < 0,0001$). Auch beim Conners Adult ADHD Rating Scale konnten in alle 3 Gruppen eine signifikante Reduktion beobachtet werden ($p < 0,0001$). Die globalen Einschätzungen zur Krankheitsverbesserung (CGI-I) und die subjektiven Eindrücke (PGI-I) wiesen ebenfalls signifikante Verbesserungen auf, der Anteil der Patient*innen mit den Angaben „sehr verbessert“ oder „deutliche verbessert“ waren in der Placebogruppe 51 %, in der GXR-Gruppe 64 % und in der Gruppe der neuen Patient*innen 79 %. Diese Ergebnisse blieben bis zum Studienende stabil und unterstützen die Wirksamkeit von Guanfacin als Therapieoption bei erwachsenen ADHS-Patient*innen.

Limitationen der Studie bestehen unter anderem darin, dass es sich um ein offenes Studiendesign ohne Placebo-Kontrollgruppe handelt. Dies kann potenzielle Verzerrungen in den Ergebnissen zulassen (88).

Tabelle 18: PICOS, Iwanami et al. (2020)

Patient*innen	Intervention	Comparison	Outcome	Studydesign
Erwachsene mit ADHS (18–55 Jahre)	Guanfacin-ER (4–6 mg/Tag)	Placebo	TEAE, ADHD-RS-IV	Offene Langzeitstudie (Phase 3)

3.5.2 Van Stralen et al. (2020)

Die Studie „A Controlled Trial of Extended-Release Guanfacine and Psychostimulants on Executive Function and ADHD” untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Guanfacin-Extended Release (GXR) als Zusatztherapie bei Kindern mit unzureichendem Ansprechen einer Monotherapie mit Stimulanzien. Es wurde eine randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Crossover Studie durchgeführt. Kinder im Alter von 6 bis 12 Jahren mit der Diagnose ADHS wurden in zwei Gruppen aufgeteilt. Im ersten Teil der Studie bekam eine Gruppe GXR zusätzlich zu ihrer regulären Stimulanzientherapie, während die andere Gruppe zusätzlich ein Placebo bekam. In der zweiten Periode wurde jeweils mit dem anderen Medikament fortgesetzt. Es wurden zur Evaluierung verschiedene Skalen verwendet, darunter das Behavioural Rating Inventory of Executive Function (BRIEF-P) zur Bewertung der exekutiven Funktion, die ADHD-RS-IV zur Beurteilung von ADHS-Symptomen sowie die CGI-S und CGI-I.

Die Studienergebnisse zeigten signifikante Verbesserungen der exekutiven Funktion und der ADHS-Symptome in der GXR-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe. Der ADHD-RS-IV verbesserte sich bei der GXR-Gruppe um -11,2 und um -4,4 bei der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,0001$). BRIEF-P, CGI-S und CGI-I Skalen zeigten ebenso eine signifikante Verbesserung der exekutiven Funktion ($p = 0,0392$) und des allgemeinen Krankheitsverlaufs ($p = 0,003$) sowie eine Verbesserung der Krankheitsschwere ($p = 0,0007$) im Vergleich zu Placebo.

Es wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen gemeldet. In der GXR-Gruppe traten Kopfschmerzen, Bauchschmerzen und Müdigkeit häufiger auf als in

der Kontrollgruppe.

Die Studie umfasste ausschließlich Proband*innen, die bereits auf stimulierende Medikamente nicht ausreichend ansprachen und daher könnte die Verallgemeinerung der Ergebnisse auf andere Patient*innengruppen, problematisch sein. Zusätzlich als limitierenden Faktor zu erwähnen sind die fehlende Bewertung durch Lehrer*innen, Eltern oder eine Selbstbeurteilung der Patient*innen und auch das Risiko, dass verbleibende Effekte der vorherigen Behandlung den Ergebnissen der nachfolgenden Behandlung überlagerten (89).

Tabelle 19: PICOS, Van Stralen et al. (2020)

Patient*innen	Intervention	Comparison	Outcome	Studydesign
Kinder mit ADHS (6–12 Jahre)	Guanfacine-ER (1–4 mg/Tag)	Placebo	BRIEF-P, ADHD-RS-IV, CGI-I	Randomisierte, doppelblinde Crossover-Studie

3.6 Studie zu Neurostimulation

Über die Datenbank PubMed wurde mit den Suchbegriffen („adhd“ OR „attention deficit disorder“ OR „attention deficit disorder with hyperactivity“ AND „neurostimulation“ OR „trigeminal nerve stimulation“) und der Anwendung von den in Kapitel 2 beschriebenen Filtern (Clinical Trial, Observational Study, Randomized Controlled Trial, from 2019/01/01 – 2024/10/31) und den Ein- und Ausschlusskriterien eine relevante Studie gefunden.

3.6.1 McGough et al. (2019)

Die im Jahr 2019 veröffentlichte Studie mit dem Titel: „Double-Blind, Sham-Controlled, Pilot Study of Trigeminal Nerve Stimulation for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder“, ist eine doppelblinde, placebokontrollierte Pilotstudie welche die Wirksamkeit und Sicherheit der Trigeminalnervstimulation (TNS), einer nicht-invasiven Neuromodulationsmethode, bei Kindern mit ADHS, untersuchte. Die Studie umfasste 62 Kinder im Alter von 8 bis 12 Jahren, welche eine ADHS-Diagnose nach den DSM-V Kriterien erhalten haben und einen IQ von mindestens

85 aufwiesen. Weitere Einschlusskriterien waren ein ADHD-RS-Gesamtscore von mindestens 24 sowie keine aktuelle medikamentöse Therapie. Ausgeschlossen wurden Kinder mit schweren Depressionen, Autismus-Spektrum-Störung, Psychosen, Epilepsie und anderen neurologischen Erkrankungen in der Vorgeschichte.

Zu Beginn startete eine vierwöchige Behandlungsphase, gefolgt von einer Woche ohne Intervention. Die Teilnehmer*innen wurden zufällig in zwei Gruppen geteilt, wobei eine die aktive TNS-Gruppe war und die andere eine Placebo-Gruppe ohne elektrische Stimulation. Zur Beurteilung wurden die ADHD-RS und die CGI-I verwendet.

Die aktive trigeminale Nervenstimulation zeigte gegenüber der Scheinbehandlung signifikante Verbesserungen der ADHD-RS ($p = 0,005$) und der CGI-I ($p = 0,003$). Durch EEG-Messungen konnte man feststellen, dass bei der TNS-Gruppe eine erhöhte Aktivität in den rechten frontalen und mittleren Stirnbereichen auftrat. Es konnten keine nennenswerten Nebenwirkungen beobachtet werden.

Die Studie weist einige Limitationen auf, z.B. die kleine Stichprobengröße sowie eine kurze Studiendauer von fünf Wochen erlaubt keine Aussage über langfristige Effekte. Insgesamt zeigt die Studie jedoch, dass TNS eine vielversprechende und sichere Therapieoption für die Behandlung von ADHS ist (90).

Tabelle 20: PICOS, McGough et al. (2019)

Patient*innen	Intervention	Comparison	Outcome	Studydesign
Kinder mit ADHS (8–12 Jahre)	Trigeminale Nervenstimulation (TNS)	Scheinbehandlung (Sham TNS)	ADHD-RS, CGI	Randomisierte, doppelblinde, Scheinkontrollierte-Pilotstudie

4 Diskussion

Die Datenerhebung erfolgte über eine Studienrecherche mit Hilfe der Datenbank „PubMed“ im Zeitraum von 2019/01/01 bis 2024/10/31. Diese Recherche ergab 12 Studien, zwei weitere Studien wurden aus einem erweiterten Zeitraum hinzugefügt und analysiert. Dabei konnte eine Meta-Analyse über Methylphenidat sowie zwei Studien zu neuen Formulierungen von MPH, eine Studie über Lisdexamphetamin in Form einer RCT, zwei Studien über Guanfacin, wobei eine davon eine Open-Label und die andere eine randomisiert und kontrollierte Cross-over Studie war, gefunden werden. Weiters wurden zwei Studien zu Atomoxetin als randomisierte, kontrollierte Vergleichsstudie (ATX-MPH) und eine RCT, erhoben und analysiert. Fünf RCT's über Viloxazin sowie eine RCT über Neurostimulation wurden ebenfalls in die Recherche miteingeschlossen.

Die erhobenen Daten wurden in Kapitel 3 beschrieben, um wesentliche Inhalte der Studien zusammenzufassen.

Diese Literaturrecherche analysiert 14 Studien zu verschiedenen pharmakologischen und alternativen Therapieansätze in der Behandlung von ADHS bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. Das Ziel dieser Arbeit ist es, neuartige bzw. alternative Therapieoptionen, mit den bisherigen Goldstandards im Hinblick auf Effektivität und Sicherheit zu vergleichen und das Potential von diesen neuen Therapieformen zu evaluieren.

Die Goldstandards, Methylphenidat und Amphetamin, weisen eine sehr gute Wirksamkeit in der Verbesserung der ADHS-Kernsymptome, wie Unaufmerksamkeit, Impulsivität und Hyperaktivität, auf. Studien wie die von Storebø et al. (2015) und Childress et al. (2022) zeigen signifikante Verbesserungen in validen Ratingskalen wie der ADHD-Rating-Skala und der Clinical-Global-Impression Skala (77,80). Dennoch gibt es bei einem nicht vernachlässigbaren Anteil der Betroffenen Einschränkungen in der Wirksamkeit sowie Unverträglichkeiten oder Nebenwirkungen, die den Einsatz mit Stimulanzien erschwert. Besonders effektiv sind die Wirkungen bei Kindern und Jugendlichen, gleichzeitig können die Effekte bei Erwachsenen je nach Dosis und individuellem Ansprechen variieren.

Neuartige Wirkstoffe wie Guanfacin und Atomoxetin, das erst kürzlich wieder zugelassene Viloxazin, sowie alternative Behandlungsansätze wie z.B. die nicht-invasive Neurostimulation eröffnen neue Perspektiven in der Behandlung von ADHS.

In dieser Diskussion werden die Ergebnisse im Kontext der Forschungsfrage kritisch analysiert. Es werden die Effektivität und Sicherheit dieser neuen Behandlungsoptionen bewertet und die methodische Qualität der Studien sowie deren Übertragbarkeit auf die unterschiedlichen Altersgruppen kritisch beleuchtet. Zum Schluss werden noch praktische Implikationen für die Behandlung von ADHS sowie künftiger Forschungsbedarf hervorgehoben.

Stimulanzien wie Methylphenidat (MPH) und Lisdexamfetamin (LDX) haben in der Literatur konstant hohe Effektstärken gezeigt, was sie als Goldstandard etabliert. In der Meta-Analyse von Storebø et al. (2015) zeigt MPH eine starke Symptomreduktion der ADHD-RS Scores mit einer mittleren Reduktion von 9,6 Punkten, was einer Effektstärke von -0,77 (95% KI: -0,90 bis -0,64) entspricht (77). Im Vergleich konnten Childress et al. (2022) eine Reduktion von 5,9 Punkten im Schnitt (Effektstärke: -0,43; $p = 0,0242$), bei der Einnahme von LDX vor allem bei jüngeren Kindern, feststellen (80).

Viloxazin ist einer der „neuesten“ Wirkstoffe in der Behandlung von ADHS, mit sehr guten Ergebnissen sowohl bei Kindern und Jugendlichen als auch bei Erwachsenen. Bei Kindern (6-12 Jahre) konnte eine Reduktion des ADHD-RS-V von 17 bis 18 Punkte erreicht werden, dies entspricht einer Effektstärke von bis zu -0,623 (84,87). Auch bei Jugendlichen und Erwachsenen konnte eine Reduktion von 16 bis 17,5 Punkte beobachtet werden (83,85,86). Die Therapie mit Viloxazin hat sehr hohes Potenzial in der Zukunft, es reduziert nicht nur die Kernsymptome, sondern verbessert auch funktionelle Bereiche wie Exekutivfunktionen und schulische Beeinträchtigungen (BRIEF: $p = 0,0468$; WFIRS-P: $p < 0,05$) (83). PRC-063, eine 16-Stunden-Formulierung von MPH, sowie MPH-MLR, eine Multilayer-ER-Formulierung, zeigten eine beeindruckende Reduktion des ADHD-RS-V-Scores bei Erwachsenen um -24,4 Punkten (PRC-063; $p < 0,0001$) nach sechs Monaten bzw. -22,5 Punkte (MPH-MLR; $p < 0,0001$) (78,79). Diese Ergebnisse sprechen für eine sehr gute Langzeitwirkung und bestätigen die

Vorteile von Retardpräparaten gegenüber unretardiertem MPH, da es zu einer gleichmäßigeren Wirkstofffreisetzung im Tagesverlauf führt und somit kein Rebound-Effekt bei Dosisabfall zustande kommt (2).

Als Alternative Therapieoption wurde die Trigemurale Nervenstimulation untersucht. McGough et al. (2019) konnten in ihrer Pilotstudie zeigen, dass TNS bei nicht-medikamentösen Ansätzen herausragt. Es zeigt sich eine Verbesserung der ADHD-RS-V Scores, mit einer mittleren Effektstärke von -0,5 ($p = 0,005$) (90). Die Ergebnisse lassen auf eine vielversprechende Methode schließen, weitere Studien in der Zukunft sind jedoch essenziell für eine gute Evidenz.

In dieser Arbeit wird in einer Studie eine Kombinationstherapie untersucht, da diese eine zunehmend wichtige Rolle in der Behandlung von ADHS entwickelt, insbesondere bei Patient*innen die auf eine Monotherapie nur unzureichend ansprechen oder starke Nebenwirkungen haben. Eine Empfehlung in den NICE Guidelines für eine Kombinationstherapie gab es bisher aufgrund von mangelnder Forschung noch nicht (60). Die Therapie von Guanfacin mit Stimulanzien konnte in der Studie „A Controlled Trial of Extended-Release Guanfacine and Psychostimulants on Executive Function and ADHD“ gute Ergebnisse in der Verbesserung der exekutiven Funktionen erzielen, insbesondere zeigte der BRIEF-P signifikante Auswirkungen bei Kindern ($p = 0,0392$; SMD: -0,88) (89). Aber auch Erwachsene können von Guanfacin profitieren, das zeigt die Langzeitstudie von Iwanami et al. (2020) in der eine langfristige ADHD-RS-IV Score Reduktion von -8,31 bis -9,11 Punkte beobachtet wurde ($p < 0,0001$; SMD: -2,55) (88). Der Vergleich beider Effektstärken lässt auf eine stärkere Wirkung bei Erwachsenen schließen.

Die Sicherheit spielt eine wichtige Rolle bei der Auswahl der optimalen Behandlung, insbesondere für die Langzeitwirkung. Die verschiedenen Studien zeigen unterschiedliche Sicherheitsprofile, die jeweils von den spezifischen Wirkmechanismen der Therapien beeinflusst werden. Stimulanzien sind aufgrund ihrer dopaminergen und noradrenergen Wirkung mit kardiovaskulären Risiken assoziiert, zeigen aber bei richtiger Anwendung und regelmäßige Überwachung eine gute Verträglichkeit, vor allem die Anwendung von retardierten Produkten gilt als überaus sicher (78,79). Nicht-stimulierende Wirkstoffe wie Viloxazin weisen ein

besseres kardiovaskuläres Profil auf (83–87). Neben Viloxazin weist auch Guanfacin weniger systemische Nebenwirkungen, im Vergleich zu Stimulanzien, auf und ist auch für die Langzeitanwendung gut geeignet (88,89). Generell haben Stimulanzien, besonders MPH, ein erhöhtes Missbrauchs- und Suchtpotenzial. Zusätzlich wird eine Suchterkrankung bei Patient*innen mit ADHS häufiger entwickelt als bei Gesunden. Durch neue langwirksame, retardierte Präparate kann das Risiko eines Missbrauchs reduziert werden, da die mehrfache Einnahme pro Tag wegfällt. Studien zeigen auch, dass frühzeitige Stimulanzientherapie das Risiko für Substanzmissbrauch und -abhängigkeit im Erwachsenenalter senken kann (63,65,78,79). Bei Nicht-Stimulanzien konnte im Vergleich kein Suchtpotenzial erhoben werden (81–86,88,89).

Das beste Sicherheitsprofil zeigt TNS, da es hier keine pharmakologischen Nebenwirkungen gibt, es konnten dabei keine ernsten Nebenwirkungen festgestellt werden (90). TNS bietet also eine sichere und effektive Kombinationstherapie bzw. eine Alternative für Patient*innen, die keine Medikamente einnehmen können oder wollen, der Evidenzgrad ist jedoch niedrig und es benötigt daher mehr Forschung in diese Richtung.

4.1 Limitationen

Die vorliegende Arbeit weist mehrere Limitationen auf, welche bei der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse berücksichtigt werden sollten. Eine wichtige Einschränkung ist das Fehlen direkter Vergleichsstudien, vor allem zwischen den neuartigen Wirkstoffen wie Viloxazin oder Guanfacin bzw. den etablierten Goldstandards. Dies macht eine genaue Gegenüberstellung der Wirksamkeit und Sicherheit nur eingeschränkt möglich.

Weiters wurden durch den knapp bemessenen Suchzeitraum, viele ältere Studien nicht erfasst, welche vor allem bei MPH und LDX einige Studien mit hoher Evidenz und guter Vergleichbarkeit wegfallen ließ.

Zusätzlich variieren die verwendeten Studiendesigns, einige Studien wurden als RCT mit hoher methodischer Qualität durchgeführt während andere Ergebnisse auf offenen prospektive Beobachtungsstudien oder retrospektiven Analysen basierten. Dies kann zu Verzerrungen führen und die Vergleichbarkeit einschränken. Diese Limitation gilt besonders für die Meta-Analyse von Storebø et

al. (2015), die trotz der umfassenden Analyse einige methodische Schwächen und potenzielle Bias aufweist sowie viele Studien mit geringer Evidenz beinhaltet und daher die Aussagekraft mindert (77).

Ein weiterer Punkt ist die Heterogenität der Altersgruppen, die in den Studien untersucht wurde. Einige Studien konzentrierten sich nur auf Kinder oder Jugendliche während andere ausschließlich Erwachsene miteinschloss. Dies führt zu einer erschwerten Verallgemeinerung auf die gesamte ADHS-Population, insbesondere da ADHS sich in den verschiedenen Altersgruppen unterschiedlich auswirkt.

Weiters können Langzeitwirksamkeiten nur bedingt eruiert werden, da die Mehrzahl der analysierten Studien eine sehr kurze Studiendauer aufweist. Das heißt über langfristige Sicherheit und Nebenwirkungen können nur bedingt Aussagen getroffen werden.

Viele ADHS-Patient*innen leiden zusätzlich an komorbiden Erkrankungen wie Depression, Angststörungen, Lernstörungen sowie Autismus-Spektrum-Störung. Die meisten Studien schlossen jedoch Patient*innen mit so einer zusätzlichen Erkrankung aus der Studie aus. Damit können keine Bewertungen über die Auswirkungen der Interventionen auf die komorbiden Begleiterkrankungen durchgeführt werden.

Es werden in den Studien sehr viele unterschiedliche Bewertungstools verwendet. Diese Heterogenität erschwert oft einen direkten Vergleich.

ADHS wird häufiger beim männlichen Geschlecht diagnostiziert als beim weiblichen und auch die Symptome können unterschiedlich je nach Geschlecht variieren. Es wurden jedoch kaum geschlechterspezifische Analysen durchgeführt. Die regionalen Unterschiede und die fehlende Berücksichtigung von sozialen Faktoren in den Studien, lassen einen Rückschluss auf die Gesamtbevölkerung nur schwer herstellen.

Diese Limitationen spiegeln die Komplexität der ADHS-Forschung wider. Es wird die Notwendigkeit verdeutlicht, mehr methodisch hochwertige Studien, die sowohl Langzeiteffekte als auch individuelle Eigenschaften der Patient*innen, gesellschaftliche sowie wirtschaftliche Faktoren berücksichtigen, durchzuführen.

4.2 Fazit

Diese Arbeit analysiert die Unterschiede zwischen neuen Wirkstoffen bzw. neuartigen Darreichungsformen und den bisherigen etablierten Goldstandards wie Methylphenidat und Amphetamin hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit.

Zusätzlich wurde auch das Potenzial nicht-pharmakologischer Ansätze wie der TNS, für weitere Behandlungsmöglichkeiten gezeigt.

Die Goldstandards bleiben nach wie vor eine hervorragende Therapie, insbesondere durch ihren hohen Effektivitätsraten. MPH kann die ADHS-Symptome erfolgreich reduzieren und bleibt die erste Wahl bei Kindern und Jugendlichen ohne relevante Komorbiditäten. Durch neuartige Formulierungen, wie Extended-Release-Präparate, wird die Behandlung zusätzlich optimiert. LDX gilt vor allem bei älteren Kindern als gut wirksam und mit der langanhaltenden Wirkung weist es zusätzlich ein geringeres Missbrauchspotenzial auf. Beide Stimulanzien erfordern allerdings eine kardiovaskuläre Überwachung.

Das nicht stimulierend wirkende Viloxazin kann vergleichbare oder zum Teil stärkere Wirksamkeit als die Stimulanzien erreichen, insbesondere bei Patient*innen mit komorbiden psychiatrischen Erkrankungen, wie z.B. Angststörung. Guanfacin kann sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Stimulantien verwendet werden. Eine Adaption in den Leitlinien für Kombinationsmöglichkeiten, könnte sinnvoll sein, da die Ergebnisse eine profitable Wirkung zeigen. Jedoch mangelt es noch immer an ausreichender Forschung zu direkten Vergleichsstudien bzw. Kombinationsstudien. Atomoxetin zeigt eine mittlere Effektstärke und hat seine Vorteile in der Langzeitkontrolle der Symptome, daher ist es eine sinnvolle Therapieoption für Erwachsene oder älteren Jugendlichen mit stabiler Symptomatik.

Die Behandlung von ADHS ist komplex und erfordert eine gut durchdachte Strategie. Durch altbewährte, aber auch neue Medikamente in Kombination mit Psychoedukation, Psychotherapie (beispielsweise Verhaltenstherapie) sowie weitere Alternativen, kann eine gute und sichere Behandlung von ADHS bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen gewährleistet werden. Im Hinblick auf die Langzeitwirkungen und die langfristige Sicherheit von neuartigen Wirkstoffen besteht zukünftig weiterer Forschungsbedarf.

5 Literaturverzeichnis

1. Schneider F, Weber-Papen S, Schneider I, Herausgeber. Facharztwissen Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie. 2. Auflage. Berlin; [Heidelberg]: Springer; 2017. 725 S.
2. Kahl KG, Puls JH, Schmid G, Spiegler J, Herausgeber. Praxishandbuch ADHS: Diagnostik und Therapie für alle Altersstufen [Internet]. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012 [zitiert 15. August 2024]. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-002-25595>
3. Merikangas KR, He JP, Brody D, Fisher PW, Bourdon K, Koretz DS. Prevalence and Treatment of Mental Disorders Among US Children in the 2001-2004 NHANES. *Pediatrics*. 1. Januar 2010;125(1):75-81.
4. Rowland AS, Skipper BJ, Umbach DM, Rabiner DL, Campbell RA, Naftel AJ, u. a. The Prevalence of ADHD in a Population-Based Sample. *J Atten Disord*. September 2015;19(9):741–54.
5. CDCMMWR. QuickStats: Percentage of Children and Adolescents Aged 5–17 Years Who Had Ever Received a Diagnosis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, by Urbanization Level and Age Group — National Health Interview Survey, United States, 2020–2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2024 [zitiert 24. Juni 2024];73. Verfügbar unter: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/73/wr/mm7305a6.htm>
6. Fayyad J, Graaf RD, Kessler R, Alonso J, Angermeyer M, Demyttenaere K, u. a. Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry*. Mai 2007;190(5):402–9.
7. Song P, Zha M, Yang Q, Zhang Y, Li X, Rudan I. The prevalence of adult attention-deficit hyperactivity disorder: A global systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 11. Februar 2021;11:04009.
8. Bitsko RH, Claussen AH, Lichstein J, Black LI, Jones SE, Danielson ML, u. a. Mental Health Surveillance Among Children — United States, 2013–2019. *MMWR Suppl*. 25. Februar 2022;71(2):1–42.
9. Huss M, Hölling H, Kurth BM, Schlack R. How often are German children and adolescents diagnosed with ADHD? Prevalence based on the judgment of health care professionals: results of the German health and examination survey

- (KiGGS). *Eur Child Adolesc Psychiatry*. Dezember 2008;17 Suppl 1:52–8.
10. Gawrilow C. *Lehrbuch ADHS*. 3., aktualisierte Auflage. München: Ernst Reinhardt Verlag; 2023. 193 S. (utb Psychologie, Pädagogik).
 11. Jensen CM, Steinhausen HC. Comorbid mental disorders in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder in a large nationwide study. *ADHD Atten Deficit Hyperact Disord*. März 2015;7(1):27–38.
 12. Koolwijk I, Stein DS, Chan E, Powell C, Driscoll K, Barbaresi WJ. “Complex” Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, More Norm Than Exception? Diagnoses and Comorbidities in a Developmental Clinic. *J Dev Behav Pediatr*. November 2014;35(9):591–7.
 13. Larson K, Russ SA, Kahn RS, Halfon N. Patterns of Comorbidity, Functioning, and Service Use for US Children With ADHD, 2007. *Pediatrics*. März 2011;127(3):462–70.
 14. Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, u. a. The Prevalence and Correlates of Adult ADHD in the United States: Results From the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry*. April 2006;163(4):716–23.
 15. Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *The Lancet*. Juli 2005;366(9481):237–48.
 16. Döpfner M, Banaschewski T, Sonuga-Barke E. Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (ADHS). In: Petermann F, Herausgeber. *Lehrbuch der Klinischen Kinderpsychologie*. 6. Auflage. Hogrefe; 2008. S. 257–76.
 17. Taylor E, Döpfner M, Sergeant J, Asherson P, Banaschewski T, Buitelaar J, u. a. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder-first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. Juli 2004 [zitiert 16. September 2024];13(S1). Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/s00787-004-1002-x>
 18. Faraone SV, Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. April 2019;24(4):562–75.
 19. Kölch M, Rassenhofer M, Fegert JM, Herausgeber. *Klinikmanual Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie*. 3. Auflage. Berlin [Heidelberg]: Springer; 2020. 806 S.
 20. Albajara Sáenz A, Villemonteix T, Massat I. Structural and functional neuroimaging in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Dev Med Child Neurol*.

April 2019;61(4):399–405.

21. Giedd JN, Blumenthal J, Molloy E, Castellanos FX. Brain Imaging of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Ann N Y Acad Sci.* Juni 2001;931(1):33–49.
22. Arnsten AFT, Pliszka SR. Catecholamine influences on prefrontal cortical function: Relevance to treatment of attention deficit/hyperactivity disorder and related disorders. *Pharmacol Biochem Behav.* August 2011;99(2):211–6.
23. Arnsten AFT. *Fundamentals of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Circuits and Pathways.* 2006;
24. Banerjee TD, Middleton F, Faraone SV. Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatr.* September 2007;96(9):1269–74.
25. Millichap JG. Etiologic Classification of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics.* 1. Februar 2008;121(2):e358–65.
26. Sourander A, Sucksdorff M, Chudal R, Surcel HM, Hinkka-Yli-Salomäki S, Gyllenberg D, u. a. Prenatal Cotinine Levels and ADHD Among Offspring. *Pediatrics.* 1. März 2019;143(3):e20183144.
27. Zeng Y, Tang Y, Yue Y, Li W, Qiu X, Hu P, u. a. Cumulative evidence for association of parental diabetes mellitus and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* Oktober 2020;117:129–39.
28. Maher GM, O’Keeffe GW, Kearney PM, Kenny LC, Dinan TG, Mattsson M, u. a. Association of Hypertensive Disorders of Pregnancy With Risk of Neurodevelopmental Disorders in Offspring: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 1. August 2018;75(8):809.
29. On behalf of the IDEFICS consortium, Pohlmann H, Rach S, De Henauw S, Eiben G, Gwozdz W, u. a. Further evidence for the role of pregnancy-induced hypertension and other early life influences in the development of ADHD: results from the IDEFICS study. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* August 2017;26(8):957–67.
30. Brikell I, Ghirardi L, D’Onofrio BM, Dunn DW, Almqvist C, Dalsgaard S, u. a. Familial Liability to Epilepsy and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Cohort Study. *Biol Psychiatry.* Januar 2018;83(2):173–80.
31. Ouyang L, Fang X, Mercy J, Perou R, Grosse SD. Attention-

Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms and Child Maltreatment: A Population-Based Study. *J Pediatr*. Dezember 2008;153(6):851–6.

32. Keilow M, Wu C, Obel C. Cumulative social disadvantage and risk of attention deficit hyperactivity disorder: Results from a nationwide cohort study. *SSM - Popul Health*. April 2020;10:100548.

33. Schneider F, Weber-Papen S, Vernaleken IB. *Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie ... in 5 Tagen*. Heidelberg: Springer Medizin Verl; 2010. 271 S. (Springer-Lehrbuch).

34. Nigg JT, John OP, Blaskey LG, Huang-Pollock CL, Willcutt EG, Hinshaw SP, u. a. Big Five dimensions and ADHD symptoms: Links between personality traits and clinical symptoms. *J Pers Soc Psychol*. August 2002;83(2):451–69.

35. Drechsler R, Brem S, Brandeis D, Grünblatt E, Berger G, Walitza S. ADHD: Current Concepts and Treatments in Children and Adolescents. *Neuropediatrics*. Oktober 2020;51(05):315–35.

36. Döpfner M, Hautzinger M, Linden M, Herausgeber. *Verhaltenstherapiemanual: Kinder und Jugendliche* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2020 [zitiert 25. September 2024]. (Psychotherapie: Praxis). Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-58980-9>

37. Spröber N, Fischer L, Brettschneider A, Fegert JM, Grieb J. Grundlagen. In: *SAVE - Strategien für Jugendliche mit ADHS* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013 [zitiert 25. September 2024]. S. 3–20. Verfügbar unter: https://link.springer.com/10.1007/978-3-642-38362-5_1

38. Tischler L, Schmidt S, Petermann F, Koglin U. ADHS im Jugendalter: Symptomwandel und Konsequenzen für Forschung und klinische Praxis. *Z Für Psychiatr Psychol Psychother*. Januar 2010;58(1):23–34.

39. Kohn J, Esser G. ADHS im Jugend- und Erwachsenenalter. *Monatsschr Kinderheilkd*. August 2008;156(8):748–56.

40. Banaschewski T, Hohmann S, Millenet S. Langfassung der interdisziplinären evidenz- und konsensbasierten (S3) Leitlinie „Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter“ [Internet]. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e.V. (DGKJP), Herausgeber. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/028-045>

41. Faraone SV, Banaschewski T, Coghill D, Zheng Y, Biederman J, Bellgrove MA, u. a. The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 Evidence-based conclusions about the disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. September 2021;128:789–818.
42. American Psychiatric Association, Herausgeber. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5-TR™*. Fifth edition, text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing; 2022. 1050 S.
43. Harrison JE, Weber S, Jakob R, Chute CG. ICD-11: an international classification of diseases for the twenty-first century. *BMC Med Inform Decis Mak*. November 2021;21(S6):206.
44. World Health Organization (WHO). *International Classification of Diseases* [Internet]. 2019 [zitiert 1. Oktober 2024]. Verfügbar unter: <https://icd.who.int/browse11>
45. McGoey KE, DuPaul GJ, Haley E, Shelton TL. Parent and Teacher Ratings of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Preschool: The ADHD Rating Scale-IV Preschool Version. *J Psychopathol Behav Assess*. 13. November 2007;29(4):269–76.
46. DuPaul GJ, Power TJ, Anastopoulos AD, Reid R. *ADHD Rating Scale--5 for Children and Adolescents*. The Guilford Press; 2016.
47. Petermann F. *Conners Skalen zu Aufmerksamkeit und Verhalten –3*. *Z Für Psychiatr Psychol Psychother*. Januar 2014;62(1):73–5.
48. Collett BR, Ohan JL, Myers KM. Ten-Year Review of Rating Scales. V: Scales Assessing Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. September 2003;42(9):1015–37.
49. Retz-Junginger P, Retz W, Blocher D, Weijers HG, Trott GE, Wender PH, u. a. Wender Utah Rating Scale (WURS-k) Die deutsche Kurzform zur retrospektiven Erfassung des hyperkinetischen Syndroms bei Erwachsenen: Die deutsche Kurzform zur retrospektiven Erfassung des hyperkinetischen Syndroms bei Erwachsenen. *Nervenarzt*. September 2002;73(9):830–8.
50. Belendiuk KA, Clarke TL, Chronis AM, Raggi VL. Assessing the Concordance of Measures Used to Diagnose Adult ADHD. *J Atten Disord*. Februar 2007;10(3):276–87.
51. Spencer TJ, Adler LA, Meihua Qiao, Saylor KE, Brown TE, Holdnack JA,

- u. a. Validation of the Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale (AISRS). *J Atten Disord*. Juli 2010;14(1):57–68.
52. Canu WH, Hartung CM, Stevens AE, Lefler EK. Psychometric Properties of the Weiss Functional Impairment Rating Scale: Evidence for Utility in Research, Assessment, and Treatment of ADHD in Emerging Adults. *J Atten Disord*. Oktober 2020;24(12):1648–60.
53. Busner J, Targum SD. The Clinical Global Impressions Scale: Applying a Research Tool in Clinical Practice. *Psychiatry (Edgmont)*. Juli 2007;4(7):28-37.
54. Jarratt KP, Riccio CA, Siekierski BM. Assessment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Using the BASC and BRIEF. *Appl Neuropsychol*. Juni 2005;12(2):83–93.
55. Gioia GA, Isquith PK, Retzlaff PD, Espy KA. Confirmatory Factor Analysis of the Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) in a Clinical Sample. *Child Neuropsychol*. Dezember 2002;8(4):249–57.
56. Döpfner M, Ise E, Breuer D, Rademacher C, Metternich-Kaizman TW, Schürmann S. Long-Term Course After Adaptive Multimodal Treatment for Children With ADHD: An 8-Year Follow-Up. *J Atten Disord*. Januar 2020;24(1):145–62.
57. Ebert D, Krause J, Roth-Sackenheim C. ADHS im Erwachsenenalter – Leitlinien auf der Basis eines Expertenkonsensus mit Unterstützung der DGPPN.
58. Wolraich ML, Hagan JF, Allan C, Chan E, Davison D, Earls M, u. a. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 1. Oktober 2019;144(4):e20192528.
59. Schmeck K, Albermann K, Bader M, Hänggeli CA, Ryffel M, Zollinger M, u. a. Behandlung von Aufmerksamkeits-Defizit-/Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern und Jugendlichen.
60. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019 [zitiert 3. Oktober 2024]. (National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines). Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493361/>
61. Gerlach M, Mehler-Wex C, Walitza S, Warnke A, Wewetzer C, Herausgeber. *Neuro-/Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter* [Internet].

- Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016 [zitiert 3. Oktober 2024].
Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-48624-5>
62. Graefe KH, Lutz W, Bönisch H, Herausgeber. Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. 2. überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2016. 1 S. (Duale Reihe).
63. Walitza S, Gerlach M, Romanos M, Renner T. Psychostimulanzien und andere Arzneistoffe, die zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) angewendet werden. In: Gerlach M, Mehler-Wex C, Walitza S, Warnke A, Wewetzer C, Herausgeber. Neuro-/Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016 [zitiert 13. November 2024]. S. 289–331. Verfügbar unter: http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-48624-5_8
64. Von Heydwohlf A. Behandlung von ADHS bei Erwachsenen mit Atomoxetin: Teil 1: Grundlagen. Psychopraxis Neuropraxis. Juni 2019;22(3):129–33.
65. Benkert O, Hippus H. Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013 [zitiert 14. November 2024]. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-642-29810-3>
66. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 3519, Guanfacine [Internet]. 2024 [zitiert 28. November 2024]. Verfügbar unter: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3519>
67. Findling RL, Candler SA, Nasser AF, Schwabe S, Yu C, Garcia-Olivares J, u. a. Viloxazine in the Management of CNS Disorders: A Historical Overview and Current Status. CNS Drugs. Juni 2021;35(6):643–53.
68. Yu C, Garcia-Olivares J, Candler S, Schwabe S, Maletic V. New Insights into the Mechanism of Action of Viloxazine: Serotonin and Norepinephrine Modulating Properties. J Exp Pharmacol. August 2020;Volume 12:285–300.
69. Edinoff AN, Akuly HA, Wagner JH, Boudreaux MA, Kaplan LA, Yusuf S, u. a. Viloxazine in the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Front Psychiatry. 17. Dezember 2021;12:789982.
70. Ban TA, McEvoy JP, Wilson WH. Viloxazine: a Review of the Literature. Int Pharmacopsychiatry. 1980;15(2):118–23.
71. Micoulaud-Franchi JA, Geoffroy PA, Fond G, Lopez R, Bioulac S, Philip P.

EEG neurofeedback treatments in children with ADHD: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 13. November 2014 [zitiert 17. November 2024];8. Verfügbar unter:

<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnhum.2014.00906/abstract>

72. Grigolon RB, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Trevizol AP. Editorial: Transcutaneous Trigeminal Nerve Stimulation for Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. April 2019;58(4):392–4.

73. Kömen W. ADHS und Ernährung: Ein relevanter Umweltfaktor, den die Patienten selbst steuern können. *Pädiatrie*. Oktober 2022;34(5):32–41.

74. Izquierdo-Pulido M, Ríos A, Farran-Codina A, Alda JÁ. 4. The role of diet and physical activity in children and adolescents with ADHD.

75. Lüdeke S, Linderkamp F, Cevani I. Differenzielle Analysen zum Zusammenhang zwischen Kreativität und ADHS bei Kindern und Jugendlichen. *Kindh Entwickl*. April 2019;28(2):106–13.

76. Wettlaufer L. PICO-Schema: Ein wertvolles Tool für die klinische Literatursuche [Internet]. *Regulatorisches Wissen für Medizinprodukte*. 2024 [zitiert 11. November 2024]. Verfügbar unter: <https://www.johner-institut.de/blog/regulatory-affairs/pico-schema/>

77. Storebø OJ, Krogh HB, Ramstad E, Moreira-Maia CR, Holmskov M, Skoog M, u. a. Methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: Cochrane systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised clinical trials. *BMJ*. 25. November 2015;h5203.

78. Weiss MD, Childress AC, Donnelly GAE. Efficacy and Safety of PRC-063, Extended-Release Multilayer Methylphenidate in Adults with ADHD Including 6-Month Open-Label Extension. *J Atten Disord*. August 2021;25(10):1417–28.

79. Wigal SB, Nordbrock E, Adjei AL, Childress A, Kupper RJ, Greenhill L. Efficacy of Methylphenidate Hydrochloride Extended-Release Capsules (Aptensio XR™) in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Phase III, Randomized, Double-Blind Study. *CNS Drugs*. April 2015;29(4):331–40.

80. Childress AC, Lloyd E, Jacobsen L, Gunawardhana L, Johnson SA, Findling RL. Efficacy and Safety of Lisdexamfetamine in Preschool Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Dezember

2022;61(12):1423–34.

81. Taş Torun Y, Işık Taner Y, Güney E, İseri E. Osmotic Release Oral System-Methylphenidate Hydrochloride (OROS-MPH) versus atomoxetine on executive function improvement and clinical effectiveness in ADHD: A randomized controlled trial. *Appl Neuropsychol Child*. 2. Oktober 2022;11(4):567–78.
82. Adler LA, Solanto M, Escobar R, Lipsius S, Upadhyaya H. Executive Functioning Outcomes Over 6 Months of Atomoxetine for Adults With ADHD: Relationship to Maintenance of Response and Relapse Over the Subsequent 6 Months After Treatment. *J Atten Disord*. Februar 2020;24(3):363–72.
83. Nasser A, Hull JT, Chaturvedi SA, Liranso T, Odebo O, Kosheleff AR, u. a. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Assessing the Efficacy and Safety of Viloxazine Extended-Release Capsules in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *CNS Drugs*. August 2022;36(8):897–915.
84. Johnson JK, Liranso T, Saylor K, Tulloch G, Adewole T, Schwabe S, u. a. A Phase II Double-Blind, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of SPN-812 (Extended-Release Viloxazine) in Children With ADHD. *J Atten Disord*. Januar 2020;24(2):348–58.
85. Nasser A, Liranso T, Adewole T, Fry N, Hull JT, Busse GD, u. a. A Phase 3, Placebo-Controlled Trial of Once-Daily Viloxazine Extended-Release Capsules in Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Clin Psychopharmacol*. Juli 2021;41(4):370–80.
86. Nasser A, Liranso T, Adewole T, Fry N, Hull JT, Chowdhry F, u. a. A Phase 3 Placebo-Controlled Trial of Once-Daily 400-mg and 600-mg SPN-812 (Viloxazine Extended-Release) in Adolescents with ADHD. *Psychopharmacol Bull*. 16. März 2021;51(2):43–64.
87. Nasser A, Liranso T, Adewole T, Fry N, Hull JT, Chowdhry F, u. a. A Phase III, Randomized, Placebo-controlled Trial to Assess the Efficacy and Safety of Once-daily SPN-812 (Viloxazine Extended-release) in the Treatment of Attention-deficit/Hyperactivity Disorder in School-age Children. *Clin Ther*. August 2020;42(8):1452–66.
88. Iwanami A, Saito K, Fujiwara M, Okutsu D, Ichikawa H. Safety and efficacy of guanfacine extended-release in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: an open-label, long-term, phase 3 extension study. *BMC Psychiatry*.

Dezember 2020;20(1):485.

89. Van Stralen JPM. A Controlled Trial of Extended-Release Guanfacine and Psychostimulants on Executive Function and ADHD. *J Atten Disord*. Januar 2020;24(2):318–25.

90. McGough JJ, Sturm A, Cowen J, Tung K, Salgari GC, Leuchter AF, u. a. Double-Blind, Sham-Controlled, Pilot Study of Trigeminal Nerve Stimulation for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. April 2019;58(4):403-411.e3.