Aus dem Department für Psychische Erkrankungen
Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik im Kindes- und Jugendalter
des Universitätsklinikums Freiburg im Breisgau
Ärztlicher Direktor: Prof. Schulz



Untersuchung der intraindividuellen Konstanz von Methylphenidat- und Citalopram-Konzentrationen im Speichel

-Eine klinische und experimentelle Studie-

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N
zur
Erlangung des Medizinischen Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Albert-Ludwigs-Universität
Freiburg im Breisgau

vorgelegt 2017

von Joshua Preiskorn

geboren in Minden

Dekanin:	**Prof. Dr. rer. nat. Kerstin Krieglstein**
1.Gutachter:	**Prof. Dr. rer. nat. Hans-Willi Clement**
2.Gutachter:	**Prof. Dr. med. Dieter Ebert**
Jahr der Promotion:	**2018**

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis I
Abkürzungsverzeichnis IV
Tabellenverzeichnis VIII
Abbildungsverzeichnis X
1 Einleitung 1
1.1 Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) 1
1.1.1 Definition 1
1.1.2 Historisch 2
1.1.3 Epidemiologie 4
1.1.4 Diagnostik 5
1.1.5 Komorbiditäten 13
1.1.6 Risikofaktoren 15
1.1.7 Pathophysiologie 17
1.1.8 Neuromorphologische Auffälligkeiten 20
1.1.9 Therapie 21
1.1.10 Prognose und Verlauf 25
1.2 Methylphenidat (MPH) 26
1.2.1 Historische Entwicklung 26
1.2.2 Chemische Eigenschaften 28
1.2.3 Pharmakologische Eigenschaften 29
1.2.4 Wirkmechanismus 33
1.2.5 Indikationen 34
1.2.6 Anwendung und Dosierung 34
1.2.7 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen 35
1.2.8 Monitoring 35
1.2.9 Missbrauch 36
1.3 Depression 40
1.3.1 Definition 40
1.3.2 Historisch 40
1.3.3 Epidemiologie 41
1.3.4 Diagnostik 42
1.3.5 Komorbiditäten 46
1.3.6 Risikofaktoren 48
1.3.7 Pathophysiologie 49
1.3.8 Neuromorphologische Auffälligkeiten 52

1.3.9 Therapie ... 52
1.3.10 Prognose und Verlauf ... 56
1.4 Citalopram und Escitalopram ... 57
1.4.1 Historische Entwicklung ... 57
1.4.2 Chemische Eigenschaften ... 58
1.4.3 Pharmakologische Eigenschaften ... 59
1.4.4 Wirkmechanismus ... 60
1.4.5 Indikationen ... 62
1.4.6 Anwendung und Dosierung ... 63
1.4.7 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen ... 63
1.4.8 Monitoring ... 65
1.5 Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) ... 65
1.5.1 Anwendungsgebiete des TDM ... 65
1.5.2 Vorteile des TDM ... 66
1.5.3 TDM im Serum ... 67
1.5.4 TDM in alternativen Matrices mit Fokus auf Speichel ... 68
1.5.5 TDM bei MPH ... 71
1.5.6 TDM bei (Es-)Citalopram ... 75
1.5.7 Begrifflichkeiten des TDM ... 77
1.6 Speichel ... 79
1.6.1 Bildung und Funktion ... 79
1.6.2 Physiologische Eigenschaften ... 80
1.6.3 Regulation und Einflüsse ... 80
1.6.4 Übergang körperfremder Stoffe in den Speichel ... 81
2 Zielsetzung ... 82
2.1 Hypothesen ... 83
3 Material und Methodik ... 84
3.1 Material ... 84
3.1.1 Ethikvotum ... 84
3.1.2 Probandenkollektiv ... 84
3.1.3 Eingesetzte Geräte, Verbrauchsmaterialien und verwendete Chemikalien ... 85
3.2 Methodik ... 90
3.2.1 Probenentnahme und Lagerung ... 90
3.2.2 Aufarbeitung der Proben ... 92
3.2.3 Hochleistungsflüssigkeitschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (HPLC-MS/MS) oder UV-Detektion (HPLC-UV) zur Probenmessung ... 94
3.2.4 Statistik ... 103

4 Ergebnisse 104
4.1 Patientenkollektiv 104
4.1.1 Patientenkollektiv für MPH-Messungen 104
4.1.2 Patientenkollektiv für Citalopram-/Escitalopram-Messungen 109
4.2 Messergebnisse der Proben von Patienten unter MPH-Therapie 114
4.2.1 MPH-Konzentrationen der Patientenproben in ng/ml: 116
4.2.2 RS-Konzentrationen der Patientenproben in ng/ml: 136
4.2.3 pH-Werte der Patientenproben unter MPH-Therapie: 140
4.3 Messergebnisse der Proben von Patienten unter Es-/Citalopram-Therapie 145
4.3.1 Citalopram-Konzentrationen der Patientenproben in ng/ml: 146
4.3.2 pH-Werte der Patientenproben unter Citalopram-Therapie: 158
4.4 Hypothesenüberprüfung 164
5 Diskussion 167
5.1 Diskussion der Methodik 167
5.1.1 Diskussion der Probengewinnung 167
5.1.2 Diskussion der Probenaufarbeitung 168
5.1.3 Diskussion der Messverfahren 168
5.2 Diskussion der Ergebnisse bei den MPH-Patienten 169
5.2.1 Allgemeine Diskussion der MPH-Konzentrationswerte 169
5.2.2 Allgemeine Diskussion der RS-Konzentrationswerte 171
5.2.3 Allgemeine Diskussion der pH-Werte 173
5.2.4 Konstanz der intraindividuellen MPH-Speichelkonzentrationen 173
5.2.5 Korrelation sowie Verhältnis zwischen der MPH-Konzentration im Speichel und der im Serum 175
5.2.6 Korrelation zwischen den MPH-Konzentrationen im Speichel bzw. Serum und der MPH-Dosis 177
5.3 Diskussion der Ergebnisse bei den Citalopram-Patienten 179
5.3.1 Allgemeine Diskussion der Citalopram-Konzentrationswerte 179
5.3.2 Allgemeine Diskussion der pH-Werte 181
5.3.3 Konstanz der intraindividuellen Citalopram-Speichelkonzentrationen 181
5.3.4 Korrelation zwischen der Medikamentenkonzentration im Speichel und der im Serum 181
5.3.5 Korrelation zwischen den Medikamentenkonzentrationen in Speichel bzw. Serum und der Dosis 182
5.4 Generelle Diskussion 183
6 Zusammenfassung 185
7 Literaturverzeichnis 185
8 Publikationsliste 216
9 Danksagung 217

Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
%CV	Variationskoeffizient
>	größer als
<	kleiner als
≥	größer/gleich
≤	kleiner/gleich
Δt	Zeitabstand
≙	entspricht
°C	Grad Celsius
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
µm	Mikrometer
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
AGNP	Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie
APA	American Psychiatric Association
Art.Nr.	Artikelnummer
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
Best.-Nr.	Bestellnummer
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
Cl^-	Chlorid-Ion
CNV	Copy Number Variation (Kopienzahlvariation)
CRH	Corticotropin-Releasing Hormon
CYP	Cytochrom P450
D	*lat.* dexter: rechts
Da	Dalton
DAT	Dopamintransporter
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
DSM-II	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 2. Revision
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Revision
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. Revision

EKG	Elektrokardiografie
ESI	Elektrospray-Ionisation
FDA	U. S. Food and Drug Administration
g	Gramm
g	Erdbeschleunigung
GSK-3 beta	Glykogensynthase-Kinase 3 beta
h	Stunde
H_3PO_4	Phosphorsäure
HCO_3^-	Hydrogencarbonat
HHN-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HKS	Hyperkinetische Störung
HPLC	High Power Liquid Chromatography (Hochleistungsflüssigkeitschromatographie)
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision
IFN	Interferon
IgA	Immunglobulin A
IL	Interleukin
inkl.	inklusive
IO&NS	Inflammatorischer, Oxidativer und Nitrosativer Stress
IR	Immediate Release (Sofortige Freisetzung)
K^+	Kalium-Ion
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
Konz.	Konzentration
L	*lat.* laevus: links
l	Liter
LC	Liquid Chromatography
m	Masse
MAOI	Monoaminooxidase-Inhibitor
mg	Milligramm
mg/kg	Milligramm pro Kilogramm
min	Minuten
mittl.	mittlere/r

ml	Milliliter
mm	Millimeter
MPH	Methylphenidat
MRM	Multiple Reaction Monitoring
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Massenspektrometrie
MS/MS	Tandem-Massenspektrometrie
MW	Mittelwert
n	Stichprobengröße
Na^+	Natrium-Ion
ng	Nanogramm
OH-Gruppe	Hydroxylgruppe
OROS	Osmotic-Release Oral System
p	Signifikanzwert/p-Wert
Pat.	Patient
Pat.-Nr.	Patientennummer
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	Präfrontaler Kortex
pK_s	Säurekonstante/pK_s-Wert
R	*lat.* rectus: rechts
r	Korrelationskoeffizient
RS	Ritalinsäure
S	*lat.* sinister: links
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SERT	Serotonintransporter
SNDRI	Selektiver Noradrenalin-/Dopamin-Wiederaufnahme-Hemmer
SNP	Single Nucleotide Polymorphism (Einzelnukleotid-Polymorphismus)
SNRI	Selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SODAS	Spheroidal Oral Drug Absorption System
SPECT	Single-Photon Emission Computed Tomography (Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie)
SR	Sustained Release (nachhaltige Freisetzung)
SSNRI	Selektive Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer
SSRI	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring

TNF	Tumornekrosefaktor
TZA	Trizyklische Antidepressiva
UV	ultraviolett
v. a.	vor allem
VBM	Voxel-Basierte Morphometrie
VIS	visible (sichtbar)
vs.	versus/gegenübergestellt
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
z	Ladung
ZNS	Zentrales Nervensystem
z. B.	zum Beispiel

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über kontrollierte und nicht kontrollierte Einflussfaktoren während Probengewinnung, -aufarbeitung und -messung 92
Tabelle 2: Übersicht über alle an der MPH-Studie teilnehmenden Probanden (n=21) 106
Tabelle 3: Dati, an denen bei den Probanden der MPH-Studie (n=21) Proben gewonnen wurden ... 109
Tabelle 4: Übersicht über alle an der Citalopram-Studie teilnehmenden Probanden (n=6) 111
Tabelle 5: Dati, an denen bei den Probanden der Es-/Citalopram-Studie (n=6) Proben gewonnen wurden 114
Tabelle 6: MPH-Konzentrationen in den Patientenproben aller MPH-Probanden (n=21) 116
Tabelle 7: Parameter zur Interpretation der intraindividuellen Medikamentenspiegel-Konstanz von MPH im Speichel 117
Tabelle 8: Intraindividuelle z-Transformation der MPH-Konzentrationswerte aller Speichelproben bei den Probanden, von denen 10 Speichelproben vorliegen 120
Tabelle 9: Intraindividuelle z-Transformation der MPH-Konzentrationswerte aller Speichelproben bei den Probanden, von denen 10 Speichelproben vorliegen ohne Patient 16 121
Tabelle 10: Übersicht über die intraindividuellen Verhältnisse zwischen der mittleren MPH-Konz. im Speichel und der MPH-Konz. im Serum (n=11) 123
Tabelle 11: Übersicht über die am selben Tag im Speichel und Serum gemessenen MPH-Konzentrationen sowie über deren intraindividuelle Verhältnisse (n=5) 125
Tabelle 12: Übersicht über die Daten zum Errechnen der Korrelation zwischen MPH-Konzentration in Speichel oder Serum und MPH-Dosis (n=21) 127
Tabelle 13: RS-Konzentrationen in den Patientenproben aller MPH-Probanden (n=21) 136
Tabelle 14: Übersicht über Verhältnis und Korrelationskoeffizient der intraindividuellen MPH- und RS-Konzentrationen in Speichel und Serum (n=17) 137
Tabelle 15: pH-Werte der Proben aller MPH-Patienten (n=21) 140
Tabelle 16: Übersicht über die Daten zum Errechnen des Korrelationskoeffizienten zwischen Verhältnis mittlerer Speichel- zu Serum-MPH-Konzentration und mittlerem pH-Wert im Speichel (n=11) 142
Tabelle 17: Übersicht über die Daten zum Errechnen des Korrelationskoeffizienten zwischen Verhältnis aus gleichzeitig bis mit maximal einem Tag Abstand erhobenen Speichel- und Serum-MPH-Konzentrationen und zeitgleichem Speichel-pH-Wert (n=8) 144
Tabelle 18: Citalopram-Konzentrationen in den Patientenproben aller Citalopram-Probanden (n=6) 146
Tabelle 19: Parameter zur Interpretation der intraindividuellen Medikamentenspiegel-Konstanz von Citalopram im Speichel 148

Tabelle 20: Variationskoeffizient (%CV) der intraindividuellen Citalopram-Serumkonzentrationen von Citalopram-Patienten des Universitätsklinikums Freiburg (n=8) 150
Tabelle 21: Intraindividuelle z-Transformation der Citalopram-Konzentrationswerte aller Speichelproben der Citalopram-Probanden (n=6) 152
Tabelle 22: Übersicht über die intraindividuellen Verhältnisse zwischen der mittleren Citalopram-Konz. im Speichel und der Citalopram-Konz. im Serum (n=5) 154
Tabelle 23: Übersicht über die Daten zum Errechnen der Korrelation zwischen Citalopram-Konzentration in Speichel oder Serum und Citalopram-Dosis (n=6) 155
Tabelle 24: pH-Werte der Proben aller Citalopram-Patienten (n=6) 158
Tabelle 25: Übersicht über die Daten zum Errechnen des Korrelationskoeffizienten zwischen Verhältnis mittlerer Speichel- zu Serum-Citalopram-Konzentration und mittlerem pH-Wert im Speichel (n=5) 160
Tabelle 26: Übersicht über die Daten zum Errechnen des Korrelationskoeffizienten zwischen Verhältnis aus gleichzeitig erhobenen Speichel- und Serum-Citalopram-Konzentrationen und zeitgleichem Speichel-pH-Wert (n=3) 162

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: ADHS-Kriterien nach ICD-10 (Quelle: Dilling et al. 2014) 7
Abbildung 2: ADHS-Kriterien nach DSM-IV (Quelle: American Psychiatric Association 2004) 9
Abbildung 3: Entscheidungsbaum für die Diagnosestellung hyperkinetischer Störungen (Quelle: Döpfner & Lehmkuhl 2003) 12
Abbildung 4: Repräsentative SPECT-Scans zeigen die spezifische Bindung eines DAT-Markers im Striatum bei ADHS-Patienten vor (A) und nach (B) vierwöchiger MPH-Therapie im Vergleich zur gleichaltrigen Kontrollgruppe (C) (Quelle: Krause et al. 2000) 18
Abbildung 5: Regionen mit reduziertem (grün) und erhöhtem (orange) Volumen grauer Substanz in Probanden mit ADHS im Vergleich zu gesunden Individuen. Methodik: Voxel-basierte Morphometrie (VBM) von MRT-Schnittbildern (Quelle: Nakao et al. 2011) 20
Abbildung 6: Behandlungsleitlinien hyperkinetischer Störungen (Quelle: Von Hofacker et al. 2007) . 23
Abbildung 7: Strukturformel Ritalinsäure (vereinfacht, ohne Stereochemie) (Quelle: https://en.wikipedia.org/wiki/Ritalinic_acid, 16.04.2017) 28
Abbildung 8: Stereoisomere von Methylphenidat (Quelle: https://de.wikipedia.org/wiki/Methylphenidat, 16.04.2017) 28
Abbildung 9: Diagnose depressiver Episoden nach ICD-10-Kriterien (Quelle: Härter et al. 2003) 44
Abbildung 10: Kriterien für eine Episode einer Major Depression nach DSM-IV (Quelle: American Psychiatric Association 2004) 46
Abbildung 11: Therapie depressiver Störungen (Quelle: S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie (http://www.leitlinien.de/nvl/html/depression/kapitel-3, 13.04.2017)) 54
Abbildung 12: Stereoisomere von Citalo-pram (oben: R-Isomer, unten: S-Isomer) (Quelle: https://de.wikipedia.org/wi-ki/Citalopram, 17.04.2017) 58
Abbildung 13: Salivette®-System zur Speichelgewinnung, bestehend aus (von links nach rechts): Salivettenröhre, Einhängegefäß, Watterolle, Eindrückstopfen (Quelle: http://www.medical-expo.de/prod/sarstedt/product-69921-585981.html#product-item_720081, 13.04.2017)..... 91
Abbildung 14: Aufbau HPLC-Gerät der Serie Agilent 1100 101
Abbildung 15: Graphische Darstellung der Geschlechter- (links: blau=männlich, orange=weiblich), Alters- (Mitte: blau=7-9 Jahre, orange=10-13 Jahre, grau=>18 Jahre) und Gewichtsverteilung (rechts: blau=20-30kg, orange=30-40kg, grau=40-50kg, gelb=>50kg) der an der MPH-Studie teilnehmenden Probanden (n=21)..... 107
Abbildung 16: Graphische Darstellung der Verteilung der von den an der MPH-Studie teilnehmenden Probanden (n=21) eingenommenen MPH-Präparate (links: blau=Ritalin® LA, blau/weiß=Ritalin® LA + Ritalin®, orange=Concerta®, orange/weiß=Concerta® + Ritalin®, gelb=Medikinet® retard,

grün=Equasym™ retard, grau=Medikinet®, pink=Ritalin®) sowie -Dosis pro Körpergewicht (rechts: blau=<0,5mg/kg KG, orange=0,5-1mg/kg KG, grau=1-1,5mg/kg KG, gelb=>1,5mg/kg KG) 107
Abbildung 17: Graphische Darstellung der bei den an der MPH-Studie teilnehmenden Probanden (n=21) diagnostizierten Erkrankungen (verschiedene Blautöne=F90.0 („einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung“) + eventuelle Ko-Diagnosen, verschiedene Orangetöne=F90.1 („hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens“) + eventuelle Ko-Diagnosen 108
Abbildung 18: Graphische Darstellung der bei den an der MPH-Studie teilnehmenden Probanden (n=21) vorhandenen Komedikation (blau=keine, orange=atypisches Neuroleptikum (Aripiprazol), grau=Antidepressiva (+ Sedativum), gelb=Sonstiges 108
Abbildung 19: Graphische Darstellung der Geschlechter- (links: blau=männlich, orange=weiblich), Alters- (Mitte: blau=<18 Jahre, orange=18-25 Jahre, grau=50-60 Jahre) und Gewichtsverteilung (rechts: blau=50-70kg, orange=70-90kg, grau=>90kg) der an der Es-/Citalopram-Studie teilnehmenden Probanden (n=6) 112
Abbildung 20: Graphische Darstellung der an der Es-/Citalopram-Studie teilnehmenden Probanden (n=6) anhand des eingenommenen Wirkstoffes (links: blau=Citalopram, blau/weiß=Escitalopram) sowie anhand der Dosis pro Körpergewicht (rechts: blau=<0,25mg/kg KG, orange=0,25-0,5mg/kg KG, grau =>0,5mg/kg KG) 112
Abbildung 21: Graphische Darstellung der bei den an der Es-/Citalopram-Studie teilnehmenden Probanden (n=6) diagnostizierten Erkrankungen (verschiedene Blautöne=F32/33 (mittelgradige/schwere (rezidivierende) depressive Episode) + eventuelle Ko-Diagnosen, orange=F42.2 („Zwangsgedanken und -handlungen“)) 113
Abbildung 22: Graphische Darstellung der bei den an der Es-/Citalopram-Studie teilnehmenden Probanden (n=6) vorhandenen Komedikation (blau=keine, orange=Sedativum + Psychostimulantium, orange/grau=Neuroleptikum, Antidepressivum + Sonstige, orange=Sonstiges) 113
Abbildung 23: Graphen der intraindividuellen MPH-Konzentrationen (y-Achse: in ng/ml; rot=Speichel, blau=Serum) in den Speichel- und Serumproben (x-Achse: Probennummer) aller MPH-Probanden (n=21, Patientennummer oben links) inkl. Variationskoeffizient (%CV), 95%-Konfidenzintervall (gestrichelt) und Ausgleichsgeraden (durchgezogen); eingekreiste Werte: außerhalb des Konfidenzintervalls 118
Abbildung 24: Darstellung der interindividuellen Mittelwerte der intraindividuellen z-Transformation der MPH-Konzentrationswerte (y-Achse: z-Wert) aller Speichelproben (x-Achse: Probennummer) von den Patienten mit 10 Speichelproben unter Ausschluss von Patient 16 (n=14), inklusive Variationskoeffizient (%CV) und Standardabweichung der z-Werte 122
Abbildung 25: Darstellung des Verhältnisses zwischen MPH-Konzentration im Serum (y-Achse: Serumkonzentration in ng/ml) und mittlerer MPH-Speichelkonzentration (x-Achse: mittlere

Speichelkonzentration in ng/ml) aller Patienten mit validen Serumkonzentrationswerten (n=11); inklusive Korrelationskoeffizient nach Pearson (r=0,54, p (einseitig)<0,05) und Ausgleichsgerade .. 124
Abbildung 26: Darstellung des Verhältnisses zwischen parallel gemessenen MPH-Konzentrationen in Serum (y-Achse: Serumkonzentration in ng/ml) und Speichel (x-Achse: Speichelkonzentration in ng/ml) aller Patienten, bei denen zeitgleich Serum- und Speichelprobe entnommen wurden (n=5); inklusive Korrelationskoeffizient nach Pearson (r=0,86, p (einseitig)<0,05) und Ausgleichsgerade .. 125
Abbildung 27: Darstellung des Verhältnisses zwischen intraindividueller mittlerer MPH-Speichelkonzentration in ng/ml (y-Achse) und MPH-Dosis in Abhängigkeit vom Körpergewicht (x-Achse: in mg/kg Körpergewicht) aller MPH-Patienten (n=21); inklusive Korrelationskoeffizient nach Pearson (r=0,69, p<0,01) und Ausgleichsgerade 128
Abbildung 28: Darstellung des Verhältnisses zwischen intraindividueller mittlerer MPH-Speichelkonzentration in ng/ml (y-Achse) und sofort-wirksamer MPH-Dosis in Abhängigkeit vom Körpergewicht (x-Achse: in mg/kg Körpergewicht) aller MPH-Patienten (n=21); inklusive Korrelationskoeffizient nach Pearson (r=0,67, p<0,01) und Ausgleichsgerade 130
Abbildung 29: Darstellung des Verhältnisses zwischen intraindividueller MPH-Serumkonzentration in ng/ml (y-Achse) und MPH-Dosis in Abhängigkeit vom Körpergewicht (x-Achse: in mg/kg Körpergewicht) aller MPH-Patienten mit validem Serumkonzentrationswert (n=11); inklusive Korrelationskoeffizient nach Pearson (r=-0,02, p>0,05) und Ausgleichsgerade 131
Abbildung 30: Darstellung des Verhältnisses zwischen intraindividueller MPH-Serumkonzentration in ng/ml (y-Achse) und sofort-wirksamer MPH-Dosis in Abhängigkeit vom Körpergewicht (x-Achse: in mg/kg Körpergewicht) aller MPH-Patienten mit validem Serumkonzentrationswert (n=11); inklusive Korrelationskoeffizient nach Pearson (r=0,83, p<0,01) und Ausgleichsgerade 132
Abbildung 31: Darstellung des Verhältnisses zwischen mittlerer intraindividueller MPH-Speichelkonzentration in ng/ml (y-Achse) und der MPH-Dosis in Abhängigkeit vom Körpergewicht (x-Achse: in mg/kg Körpergewicht) bei Ritalin® LA-Patienten (n=8); inklusive Korrelationskoeffizient nach Pearson (r=0,81, p<0,05) und Ausgleichsgerade 133
Abbildung 32: Darstellung des Verhältnisses zwischen mittlerer intraindividueller MPH-Speichelkonzentration in ng/ml (y-Achse) und der MPH-Dosis in Abhängigkeit vom Körpergewicht (x-Achse: in mg/kg Körpergewicht) bei Concerta®-Patienten (n=8); inklusive Korrelationskoeffizient nach Pearson (r=0,51, p>0,05) und Ausgleichsgerade 134
Abbildung 33: Darstellung des Verhältnisses zwischen der intraindividuellen MPH-Serumkonzentration in ng/ml (y-Achse) und der MPH-Dosis in Abhängigkeit vom Körpergewicht (x-Achse: in mg/kg Körpergewicht) bei Concerta®-Patienten (n=5); inklusive Korrelationskoeffizient nach Pearson (r=0,83, p>0,05) und Ausgleichsgerade 135

Abbildung 34: Graphen der gleichzeitig gemessenen intraindividuellen MPH- und RS-Konzentrationen (y-Achse: in ng/ml; MPH-Konzentrationen in rot, RS-Konzentrationen in blau) in den Speichelproben (x-Achse: Probennummer) aller Probanden mit mindestens 5 verwertbaren Speichelproben (Patientennummer oben links, n=17) inkl. Korrelationskoeffizient nach Pearson (p<0,05: Patienten 1, 4, 6, 7, 8, 16, 23, 24 und 29; p>0,05: Patienten 2, 3, 10, 11, 12, 14, 26 und 27) zwischen MPH- und RS-Konzentrationswerten und Ausgleichsgeraden 138
Abbildung 35: Darstellung des Verhältnisses zwischen MPH- (x-Achse: in ng/ml) und RS-Konzentration (y-Achse: in ng/ml) aller Speichelproben (n=169) inkl. Korrelationskoeffizient nach Pearson (r=0,62, p<0,01) und Ausgleichsgerade 139
Abbildung 36: Graphen der intraindividuellen pH-Werte (y-Achse; rot=Speichel, blau=Serum) in den Speichel- und Serumproben (x-Achse: Probennummer) aller MPH-Probanden (Patientennummer oben links, n=21) inklusive Variationskoeffizient (%CV) der pH-Werte der Speichelproben und Ausgleichsgeraden..... 141
Abbildung 37: Darstellung der Korrelation zwischen dem intraindividuellen Verhältnis der mittleren MPH-Konzentration im Speichel zu jener im Serum (y-Achse: Ratio mittl. Speichel- zu Serumkonz. MPH) und dem individuellen mittleren Speichel-pH-Wert (x-Achse) aller MPH- Probanden mit verwertbarer Serumkonzentration (n=11) inkl. Korrelationskoeffizient nach Pearson (r=-0,17, p>0,05) und Ausgleichsgerade 143
Abbildung 38: Darstellung der Korrelation zwischen dem intraindividuellen Verhältnis der gleichzeitig erhobenen MPH-Konzentrationen in Speichel und Serum (y-Achse: Ratio Speichel- zu Serumkonz. MPH) und dem zeitgleich gemessenen Speichel-pH-Wert (x-Achse) aller Probanden, bei denen die Serumprobe am selben Tag wie eine der Speichelproben entnommen wurde (n=5); inkl. Korrelationskoeffizient nach Pearson (r=-0,04, p>0,05) und Ausgleichsgerade 144
Abbildung 39: Darstellung der Korrelation zwischen dem intraindividuellen Verhältnis der gleichzeitig oder mit maximal einem Tag Abstand erhobenen MPH-Konzentrationen in Speichel und Serum (y-Achse: Ratio Speichel- zu Serumkonz. MPH) und dem Speichel-pH-Wert (x-Achse) aller Probanden, bei denen die Gewinnung der Serumprobe um maximal einen Tag von der Gewinnung einer der Speichelproben abwich (n=8); inkl. Korrelationskoeffizient nach Pearson (r=-0,1, p>0,05) und Ausgleichsgerade..... 145
Abbildung 40: Citalopram-Konzentrationen aller Speichel- und Serumproben von Patient 20 inklusive der zu dem Zeitpunkt aktuellen Dosis Escitalopram 147
Abbildung 41: Graphen der intraindividuellen Citalopram-Konzentrationen (y-Achse: in ng/ml; rot=Speichel, blau=Serum) in den Speichel- und Serumproben aller Citalopram-Probanden (n=6, Patientennummer oben links) inkl. Variationskoeffizient (%CV), 95%-Konfidenzintervall (gestrichelt)

und Ausgleichsgeraden (durchgezogen); eingekreiste Werte liegen außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls 149
Abbildung 42: Graphen der intraindividuellen Citalopram-Serumkonzentrationen (y-Achse: in ng/ml) bei Patienten der Erwachsenen- sowie Kinder- und Jugendpsychiatrie des Universitätsklinikums Freiburg (n=8) inkl. Variationskoeffizient (%CV), 95%-Konfidenzintervall (gestrichelt) und Ausgleichsgeraden (durchgezogen); eingekreiste Werte liegen außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls 151
Abbildung 43: Darstellung der interindividuellen Mittelwerte der intraindividuellen z-Transformation der Citalopram-Konzentrationswerte (y-Achse: z-Wert) aller Speichelproben (x-Achse: Probennummer) der Citalopram-Patienten (n=6), inklusive Variationskoeffizient (%CV) und Standardabweichung 153
Abbildung 44: Darstellung des Verhältnisses zwischen Citalopram-Konzentration im Serum (y-Achse: Serumkonzentration in ng/ml) und mittlerer Citalopram-Speichelkonzentration (x-Achse: mittlere Speichelkonzentration in ng/ml) aller Patienten mit validen Serumkonzentrationswerten (n=5); inklusive Korrelationskoeffizient nach Pearson (r=0,92, p<0,05) und Ausgleichsgerade 154
Abbildung 45: Verhältnis zwischen intraindividueller mittlerer Citalopram-Speichelkonzentration in ng/ml (y-Achse) und Citalopram-Dosis (x-Achse: in mg/kg Körpergewicht) aller Citalopram-Patienten (n=6); inklusive Korrelationskoeffizient nach Pearson (r=0,63, p>0,05) und Ausgleichsgerade 156
Abbildung 46: Darstellung des Verhältnisses zwischen Citalopram-Serumkonzentration in ng/ml (y-Achse) und Citalopram-Dosis in Abhängigkeit vom Körpergewicht (x-Achse: in mg/kg Körpergewicht) aller Citalopram-Probanden (n=6); inklusive Korrelationskoeffizient nach Pearson (r=0,68, p>0,05) und Ausgleichsgerade 157
Abbildung 47: Graphen der intraindividuellen pH-Werte (y-Achse; rot=Speichel, blau=Serum) in den Speichel- und Se-rumproben (x-Achse: Probennummer) aller Citalopram-Probanden (Patientennummer oben links) inkl. Variationskoeffizient (%CV) der pH-Werte der Speichelproben und Ausgleichsgeraden 159
Abbildung 48: Darstellung der Korrelation zwischen dem intraindividuellen Verhältnis der mittleren Citalopram-Konzentration im Speichel zu jener im Serum (y-Achse: Ratio mittl. Speichel- zu Serumkonz. Citalopram) und dem individuellen mittleren Speichel-pH-Wert (x-Achse) aller Citalopram-Probanden mit verwertbarer Serumkonzentration (n=5) inkl. Korrelationskoeffizient nach Pearson (r=-0,21, p>0,05) und Ausgleichsgerade 161
Abbildung 49: Darstellung der Korrelation zwischen dem intraindividuellen Verhältnis der gleichzeitig erhobenen Citalopram-Konzentrationen in Speichel und Serum (y-Achse: Ratio Speichel- zu Serumkonz. Citalopram) und dem zeitgleich gemessenen Speichel-pH-Wert (x-Achse) aller

Probanden, bei denen die Serumprobe am selben Tag wie eine der Speichelproben entnommen wurde (n=3); inkl. Korrelationskoeffizient nach Pearson (r=-0,99, p>0,05) und Ausgleichsgerade.... 162

1 Einleitung

1.1 Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

1.1.1 Definition

Aufmerksamkeitsstörung und Hyperaktivität gelten zusammen mit Impulsivität als Leitsymptome der ADHS. Die weltweit für Klinik und Forschung bekanntesten Klassifikationssysteme sind das International Classification of Diseases (ICD) von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und das Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) der American Psychiatric Association (APA). Sie unterscheiden sich in ihrer Definition und ihren Diagnosekriterien nur im Detail.

1.1.1.1 Definition nach ICD-10

In Deutschland wird, wie in den meisten anderen Teilen der Welt, das Diagnoseklassifikationssystem International Classification of Diseases in seiner inzwischen zehnten Auflage (ICD-10) zur Diagnostik verwendet. In diesem wird die Erkrankung offiziell als hyperkinetische Störung (HKS) bezeichnet. Die Verwendung des diagnostischen Begriffes Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ist jedoch inzwischen weit verbreitet und hat sich national wie international (engl.: Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)) als Standardbezeichnung weitestgehend etabliert. Aus diesen Gründen wird auf den folgenden Seiten einheitlich der Begriff ADHS verwendet, der mit der HKS nach ICD-10 gleichzusetzen ist. In dessen Leitlinien werden die Kernsymptomatik und dessen Auftreten folgendermaßen beschrieben:

„Hyperkinetische Störungen treten immer früh in der Entwicklung auf (gewöhnlich in den ersten fünf Lebensjahren). Ihre Hauptmerkmale sind ein Mangel an Ausdauer bei Beschäftigungen, die einen kognitiven Einsatz verlangen, und eine Tendenz, von einer Tätigkeit zu einer anderen zu wechseln, ohne etwas zu Ende zu bringen; hinzu kommt eine desorganisierte, mangelhaft regulierte und überschießende Aktivität. Diese Schwierigkeiten persistieren gewöhnlich durch die Schulzeit und sogar bis ins Erwachsenenalter; aber viele Betroffene zeigen eine graduelle Besserung bezüglich Aktivität und Aufmerksamkeit. Verschiedene andere Störungen können zusätzlich vorhanden sein: hyperkinetische Kinder sind oft achtlos und impulsiv, neigen zu Unfällen und – eher aus Unachtsamkeit als vorsätzlich – zu Regelverletzungen, worauf sie mit den disziplinarischen Folgen konfrontiert sind. Ihre Beziehungen zu Erwachsenen sind oft von Distanzlosigkeit und einem Mangel an normaler Vorsicht und Zurückhaltung geprägt; bei anderen Kindern sind sie unbeliebt und können isoliert werden. Eine kognitive Beeinträchtigung ist üblich, spezifische Verzögerungen der motorischen und sprachlichen Entwicklung sind überproportional häufig. Sekundäre Komplikationen schließen dissoziales Verhalten und ein niedriges Selbstwertgefühl ein. Dementsprechend gibt es eine beträchtliche Überschneidung

zwischen hyperkinetischem Verhalten und anderen Mustern störenden Verhaltens wie der Störung des Sozialverhaltens bei fehlenden sozialen Bindungen. Trotzdem legen die gegenwärtigen Befunde eine Abtrennung der Störungsgruppe nahe, bei der das hyperkinetische Verhalten das Hauptproblem darstellt.“ (Dilling et al. 2014)

Zur Definition gehört zudem, dass die Störung in mindestens zwei Lebensbereichen (beispielsweise der Schule und der Familie) über mehr als sechs Monate auftritt und einen starken Leidensdruck mit sozialer oder schulischer Funktionsbeeinträchtigung bedingt (Dilling et al. 2014).

1.1.1.2 Definition nach DSM-V

Das psychiatrische Klassifikationssystem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) der American Psychiatric Association (APA), welches seit 2013 in seiner fünften Auflage (DSM-V) vorliegt und vor allem in den USA zur klinischen Diagnostik angewandt wird, hat fast identische Kriterien, unterteilt ADHS aber außerdem in drei Subtypen: den gemischten, den vorwiegend unaufmerksamen und den vorwiegend hyperaktiv/impulsiven Typ (American Psychiatric Association 2013). Diese werden im Kapitel „Untergruppen“ genauer erklärt.

1.1.1.3 ADHS bei Erwachsenen

Den Leitlinien ist anzumerken, dass ADHS vor allem eine Erkrankung des Kindes- und Jugendalters ist und lange Zeit ausschließlich als solche bekannt war. Erst in den Neunzigerjahren wurde deutlich, dass ADHS nicht immer – wie zuvor angenommen – im Erwachsenenalter verschwindet. Die daraufhin einsetzende Forschung zur Verbreitung unter Erwachsenen zeigte, dass 15% der kindlichen ADHS-Patienten auch im Alter von 25 Jahren noch das Vollbild einer ADHS aufweisen und es bei weiteren 50% nur zu einer partiellen Remission gekommen war (Faraone et al. 2006). Die Symptomatik ist dieselbe, allein die Hyperaktivität scheint im Erwachsenenalter in den Hintergrund zu rücken. Dennoch ist der Leidensdruck enorm: Es besteht trotz ernsthafter Bemühungen ein besonderes Problem, das Leben zu ordnen sowie leichte, tägliche Aufgaben zu planen und durchzuführen. Diese Unfähigkeit erstreckt sich über Berufs- und Privatleben, welche sich häufig chaotisch präsentieren (Gentile et al. 2006). Durch das ständige Scheitern an den eigenen und gesellschaftlichen Erwartungen steigt auch die Gefahr der Entwicklung einer Depression, Angststörung oder Substanzabhängigkeit. Alle drei zählen zu den typischen Komorbiditäten der ADHS im Erwachsenenalter (Assessing Adults With ADHD and Comorbidities 2009).

1.1.2 Historisch

Obwohl ADHS in der breiten Bevölkerung als relativ neues Phänomen wahrgenommen wird, stammen erste Hinweise auf derartige Verhaltensauffälligkeiten im Kindesalter bereits aus der Mitte des

19. Jahrhunderts. Einer der bekanntesten Erstbeschreiber ist der Frankfurter Nervenarzt und Kinderbuchautor Dr. Heinrich Hoffmann. Dieser schilderte schon 1846 in seiner Geschichte vom „Zappel-Philipp“ viele der ADHS-typischen Symptome, darunter mangelnde Aufmerksamkeit und motorische Unruhe (Lange et al. 2010). Erste Fallberichte von Kindern mit ähnlichem Verhalten wurden vor über hundert Jahren vom britischen Kinderarzt George Still wissenschaftlich veröffentlicht. Er beschrieb 1902 bei seinem Vortrag im Rahmen der Goulstonian Lectures, einer jährlichen Vortragsreihe im Namen des Royal College of Physicians in London, einen von ihm in 43 Kindern beobachteten “defect of moral control as a morbid manifestation, without general impairment of intellect and without physical disease”. Die Kinder seien häufig aggressiv, trotzig, belehrungsresistent und übermäßig emotional. Er identifizierte die Symptomatik als eigenständiges Krankheitsbild, dessen Ursachen sich nicht allein in schlechter Erziehung oder ungünstigen Umweltbedingungen finden ließen. Außerdem bemerkte er bereits eine stärkere Ausprägung beim männlichen Geschlecht (Lange et al. 2010; Martinez-Badía und Martinez-Raga 2015; Still 1902).

30 Jahre später stellten die beiden Berliner Ärzte Kramer und Pollnow die Symptome der „hyperkinetischen Erkrankung im Kindesalter“ vor. Die Autoren identifizierten als Kernsymptom eine deutliche motorische Unruhe von geradezu zwingendem Charakter. Sie beschrieben die betroffenen Kinder als kaum in der Lage, nur für kurze Zeit stillzusitzen, dazu in ständiger Bewegung mit einer auffälligen Vorliebe für das Klettern auf hohe Objekte und mit einem hohen Leidensdruck, wenn sie vom Ausüben ihrer motorischen Impulse abgehalten werden (Kramer und Pollnow 1932). Weitere Symptome seien eine leichte Ablenkbarkeit sowie eine Unfähigkeit des Erkennens und Einschätzens von Gefahren, des geplanten Handelns und des Unterdrückens von Impulsen. Damit fassten sie schon damals die drei Hauptsymptome Aufmerksamkeitsdefizit, Impulsivität und Unaufmerksamkeit zusammen, welche noch heute als Leitsymptome in der ADHS-Diagnostik nach ICD-10 und DSM-V gelten (American Psychiatric Association 2013; Lange et al. 2010).

In den Dreißiger- und Vierzigerjahren wurde der Begriff des „minimal brain damage“ (minimalen Hirnschadens) eingeführt, dessen Konzept in erster Linie von organischen Hirnschäden als Ursache für die später als ADHS bekannte Erkrankung ausging. Grundlage war eine epidemische Enzephalitiswelle zwischen 1917 und 1928. Bei Überlebenden stellten Wissenschaftler und Ärzte Verhaltensauffälligkeiten fest, die den oben beschriebenen Symptomen ähnelten. Ähnliches galt für Kinder, die schwere Kopfverletzungen erlitten hatten. Die Annahme, dass pathologisch-hyperaktivem Verhalten immer ein struktureller, wenn auch minimaler und objektiv nicht nachweisbarer, Hirnschaden zugrunde liege, hatte sich bald zur allgemeinen Lehrmeinung etabliert (Lange et al. 2010). Erst in den 60ern mehrten sich Zweifel an der allgemeinen Gültigkeit dieser Hypothese. Bemängelt wurde vor allem die hohe Zahl an Kindern mit hyperaktiven Verhaltensstörungen, in deren Anamnese es keinerlei Hinweise auf traumatische oder infektiöse Ursachen gab. Gleichzeitig legten Forschungsergebnis-

se von Laufer et al. aus dem Jahr 1957 nahe, dass elektroenzephalographische Besonderheiten bei Kindern mit hyperkinetischen Verhaltensstörungen durch Amphetamin-Applikation potentiell reversibel seien (Laufer et al. 1957). Diese Ergebnisse ließen eher an eine funktionelle Störung als einen irreversiblen Hirnschaden als Ursache des charakteristischen Syndroms denken. 1963 einigte man sich deshalb auf einer Konferenz der Oxford International Study Group of Child Neurology auf den Begriff „minimal brain dysfunction“ und regte weitere Forschung auf dem Gebiet an, um eine Unterteilung der heterogenen Gruppe von Kindern, die unter diesem breiten Konzept subsumiert wurden, in kleinere und homogenere Untergruppen zu ermöglichen (Lange et al. 2010).

Dass „minimal brain dysfunction“ eine zu allgemeine Beschreibung war, wurde schnell klar. Viele Fälle von nachgewiesenem Hirnschaden oder nachgewiesener Dysfunktion des Hirns zeigten ganz andere Ausprägungen als jenen hyperaktiven Symptomkomplex, der 1963 noch als Kern der „minimal brain dysfunction“ definiert wurde. In den Untersuchungen der nächsten Jahre konzentrierte man sich deshalb stärker auf das pragmatische Beobachten und Beschreiben der objektiven Verhaltensauffälligkeiten und -defizite der Kinder und eine daran orientierte Unterteilung als auf das Finden eines zugrundeliegenden, ätiologischen Mechanismus im Gehirn. Man orientierte sich am auffallendsten Symptom, der Hyperaktivität. 1968 schließlich wurde die Erkrankung unter dem Namen „hyperkinetische Reaktion der Kindheit“ ins Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-II) aufgenommen. Die Definition war kurz gehalten und beinhaltete alle Kernsymptome: “The disorder is characterized by overactivity, restlessness, distractibility, and short attention span, especially in young children; the behavior usually diminishes by adolescence” (Lange et al. 2010). In den Achtzigerjahren wurde erstmals eine Persistenz bis ins Erwachsenenalter nachgewiesen (Conrad und Potter 2000).

1.1.3 Epidemiologie

Die weltweite Prävalenz von ADHS liegt großen Meta-Analysen zufolge zwischen 5,29 und 7,1% für Kinder und Jugendliche (Polanczyk et al. 2007; Willcutt 2012) und bei altersabhängigen 2,5 bis 5% für Erwachsene (Willcutt 2012; Simon et al. 2009). Obwohl die wahre, mit standardisierten Methoden gemessene Prävalenz unverändert bleibt, steigt der Prozentsatz an mit ADHS diagnostizierten Kindern seit dem späten 20. Jahrhunderts stetig an (MMWR 2010; Getahun D 2013; Robison et al. 2002; Polanczyk et al. 2014). Ebenfalls in den letzten Jahrzehnten stark angestiegen ist die Verschreibungsrate von ADHS-spezifischer Medikation wie Ritalin® und Medikinet® in Industrienationen (Stuhec et al. 2015; Dalsgaard et al. 2013; McCarthy et al. 2012; Robison et al. 2002). Ein deutliches Übergewicht an männlichen mit ADHS diagnostizierten Individuen zieht sich durch alle Studien. Einem aus epidemiologischen Studien bekannten Männlich/Weiblich-Verhältnis von 3-4:1 steht jedoch ein Verhältnis von 7-8:1 in klinischen Populationen gegenüber (Biederman et al. 2005). Es lässt sich vermuten, dass aufgrund der erfahrungsbasierten Fokussierung auf männliche Individuen einige weibliche

durch das Raster fallen und nicht so bereitwillig einer sorgfältigen ADHS-Diagnostik unterzogen werden wie es bei Jungen im selben Alter der Fall wäre. Die Prävalenz in der erwachsenen Bevölkerung nimmt mit steigendem Alter stetig ab (Simon et al. 2009).

1.1.4 Diagnostik

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung ist eine klinische Diagnose. Sie setzt sich grob aus Anamnese, Fragebögen, Verhaltensbeobachtung, mehreren testpsychologischen Untersuchungen und einer körperlich-pädiatrischen zusammen. Neuropsychologische Tests sind nicht zwingend zur Diagnostik notwendig, da kein zuverlässiges kognitives ADHS-Profil bekannt ist (Willcutt et al. 2005a).

1.1.4.1 Anamnese

Die Anamnese bei ADHS-Verdacht sollte mit größter Sorgfalt geschehen. Eine genaue Erörterung der kindlichen Entwicklung, medikamentösen Vergangenheit sowie familiären und sozialen Rahmenbedingungen ist neben der Exploration der Symptomatik für die Diagnosestellung essentiell (Thapar und Cooper 2015). Das Vorhandensein der verschiedenen Symptome nach ICD-10 oder DSM-V sollte inklusive Häufigkeit, Intensität und situativer Variabilität in der Anamnese erfasst werden. Zusätzlich ist die Exploration häufiger Komorbiditäten (siehe Kapitel „Komorbiditäten“) wichtig. Die erhobenen Informationen sollten aus mehr als nur einer Quelle stammen und das Verhalten des Kindes in verschiedenen Situationen (zu Hause, in der Schule) umfassen. Üblicherweise werden mindestens die Eltern und Lehrer oder andere Betreuer befragt. Je älter das Kind, desto stärker wird es in die Exploration mit einbezogen. Das zusätzliche Ausfüllen von Fragebögen ist eine sinnvolle Ergänzung und stellt sicher, dass alle wichtigen Gebiete abgefragt werden (Von Hofacker et al. 2007).

1.1.4.2 Verhaltensbeobachtung

Die Verhaltensbeobachtung erfolgt während der Anamnese sowie während der körperlichen und psychologischen Untersuchungen. Sie orientiert sich ebenfalls an den unten beschriebenen Klassifikationssystemen ICD-10 und DSM-V. Aufgrund der für das Kind besonderen Testsituation ist es möglich, dass trotz manifester ADHS keine verdächtige Symptomatik beobachtet werden kann (Von Hofacker et al. 2007).

1.1.4.3 Testpsychologische Untersuchungen

Zumindest eine orientierende Intelligenzdiagnostik wird bei allen Schulkindern empfohlen. Darüber hinaus ist eine detaillierte testpsychologische Untersuchung der Intelligenz und schulischen Teilleistungen immer dann indiziert, wenn Hinweise auf Leistungsprobleme oder schulische Unterforderung vorliegen. Wegen der hohen Komorbiditätsraten von Entwicklungsstörungen und weil meist keine

zuverlässigen Angaben zum Entwicklungsstand vorliegen, sollte vor allem bei Vorschulkindern eine ausführliche Entwicklungsdiagnostik durchgeführt werden (Von Hofacker et al. 2007).

1.1.4.4 Körperlich-pädiatrische Untersuchung

Eine umfassende und sorgfältige körperliche Untersuchung ist bei Verdacht auf eine psychiatrische Erkrankung Pflicht. Ein besonderes Augenmerk gilt den möglichen organischen Differentialdiagnosen adenotonsilläre Hypertrophie, Hyperthyreose oder Epilepsie. Gegebenenfalls sind Serumuntersuchungen oder weiterführende apparative Diagnostik unumgänglich (Von Hofacker et al. 2007).

1.1.4.5 Diagnosekriterien nach ICD-10

Sowohl nach ICD-10 als auch nach DSM-V werden die Verhaltensauffälligkeiten nach den drei Leitsymptomen Hyperaktivität, Unaufmerksamkeit und Impulsivität eingeteilt. Die Verfasser der Leitlinien haben zu jedem der drei Bereiche eine bestimmte Anzahl klar beschriebener Symptome formuliert, von denen eine Mindestanzahl zutreffen muss, damit das zugehörige Leitsymptom diagnostiziert werden kann. Voraussetzung ist bei beiden Klassifikationssystemen deren eindeutiges, situationsübergreifendes und andauerndes Vorhandensein in einem für den Entwicklungsstand des Kindes abnormen Ausmaß. Zusätzlich müssen die Symptome ein deutliches Leiden oder eine deutliche Beeinträchtigung der sozialen, schulischen oder beruflichen Funktionsfähigkeit zur Folge haben (American Psychiatric Association 2013; Dilling et al. 2014). Obwohl laut ICD-10 das Vorliegen einer tiefgreifenden Entwicklungsstörung als Ausschlusskriterium gilt, wird in der Praxis dennoch häufig die Ko-Diagnose ADHS gestellt. Dies hängt neben dem starken Überschneidungsgrad vor allem mit der hohen klinischen und therapeutischen Relevanz zusammen. Außerdem zeigt die Erfahrung, dass sich trotz des Vorliegens einer Autismus-Spektrum-Störung gut zwischen Individuen mit und ohne zusätzlicher ADHS-Symptomatik unterscheiden lässt.

G1. Unaufmerksamkeit: Mindestens sechs Monate lang mindestens sechs der folgenden Symptome von Unaufmerksamkeit in einem mit dem Entwicklungsstand des Kindes nicht zu vereinbarenden und unangemessenen Ausmaß.
Die Kinder:

- sind häufig unaufmerksam gegenüber Details oder machen Sorgfaltsfehler bei den Schularbeiten und sonstigen Arbeiten und Aktivitäten,
- sind häufig nicht in der Lage, die Aufmerksamkeit bei Aufgaben und bei Spielen aufrechtzuerhalten;
- hören häufig scheinbar nicht, was ihnen gesagt wird,
- können oft Erklärungen nicht folgen oder ihre Schularbeiten, Aufgaben oder Pflichten am Arbeitsplatz nicht erfüllen (nicht wegen oppositionellem Verhalten oder weil die Erklärungen nicht verstanden werden),
- sind häufig beeinträchtigt, Aufgaben und Aktivitäten zu organisieren,
- vermeiden ungeliebte Arbeiten, wie Hausaufgaben, die häufig geistiges Durchhaltevermögen erfordern,
- verlieren Häufig Gegenstände, die für bestimmte Aufgaben wichtig sind, z. B. für Schularbeiten, Bleistifte, Bücher, Spielsachen und Werkzeuge,
- werden häufig von externen Stimuli abgelenkt,
- sind im Verlauf der alltäglichen Aktivitäten oft vergesslich.

G2. Überaktivität: Mindestens sechs Monate lang mindestens drei der folgenden Symptome von Überaktivität in einem mit dem Entwicklungsstand des Kindes nicht zu vereinbarenden und unangemessenen Ausmaß.
Die Kinder:

- fuchteln häufig mit Händen und Füßen oder winden sich auf den Sitzen,
- verlassen ihren Platz im Klassenraum oder in anderen Situationen, in denen Sitzen bleiben erwartet wird,
- laufen herum oder klettern exzessiv in Situationen, in denen dies unpassendist (bei Jugendlichen oder Erwachsenen entspricht dem nur ein Unruhegefühl),
- sind häufig unnötig laut beim Spielen oder haben Schwierigkeiten bei leisen Freizeitbeschäftigungen; zeigen ein anhaltendes Muster exzessiver motorischer Aktivitäten, die durch den sozialen Kontext oder Verbote nicht durchgreifend beeinflussbar sind.

G3. Impulsivität: Mindestens sechs Monate lang mindestens eins der folgenden Symptome von Impulsivität in einem mit dem Entwicklungsstand des Kindes nicht zu vereinbarenden und unangemessenen Ausmaß.
Die Kinder:

- platzen häufig mit der Antwort heraus, bevor die Frage beendet ist,
- können häufig nicht in einer Reihe warten oder warten, bis sie bei Spielen oder in Gruppensituationen an die Reihe kommen,
- unterbrechen und stören andere häufig (z. B. mischen sie sich ins Gespräch oder Spiel anderer ein),
- reden häufig exzessiv ohne angemessen auf soziale Beschränkungen zu reagieren.

G4. Beginn der Störung vor dem siebten Lebensjahr.
G5. Symptomausprägung: Die Kriterien sollten in mehr als einer Situation erfüllt sein, z. B. sollte die Kombination von Unaufmerksamkeit und Überaktivität sowohl zu Hause als auch in der Schule bestehen oder in der Schule und an einem anderen Ort, wo die Kinder beobachtet werden können, z. B. in der Klinik. (Der Nachweis situationsübergreifender Symptome erfordert normalerweise Informationen aus mehr als einer Quelle. Elternberichte über das Verhalten im Klassenraum sind meist unzureichend.)
G6. Die Symptome von G1. – G3. verursachen deutliches Leiden oder Beeinträchtigung der sozialen, schulischen oder beruflichen Funktionsfähigkeit.
G7. Die Störung erfüllt nicht die Kriterien für eine tiefgreifende Entwicklungsstörung (F84.-), eine manische Episode (F30.-), eine depressive Episode (F32.-) oder eine Angststörung (F41.-).

Abbildung 1: ADHS-Kriterien nach ICD-10 (Quelle: Dilling et al. 2014)

1.1.4.6 Diagnosekriterien nach DSM-V

Größter Unterschied zur Diagnostik nach ICD-10 ist, dass Patienten, welche nur die Kriterien für Unaufmerksamkeit oder Hyperaktivität und Impulsivität erfüllen, nach DSM-V mit ADHS des jeweiligen Subtyps diagnostiziert werden können. Dies entspricht einer milderen Variante des Krankheitsvollbildes. Die generelle Aufteilung der Symptome, auch wenn nach DSM Impulsivität und Hyperaktivität in einer Kernsymptomgruppe zusammengefasst werden, und die Symptome selbst sind denen im ICD-Diagnosekatalog sehr ähnlich. Gleiches gilt für die zusätzlichen Voraussetzungen zur Diagnosestellung, etwa das situationsübergreifende Vorhandensein und die deutliche Funktionsbeeinträchtigung. Das DSM ist insgesamt allgemeiner gefasst. In Studien wurde nachgewiesen, dass bei Anwendung beider Klassifikationssysteme auf dieselbe Bevölkerung nach DSM etwas häufiger die Diagnose ADHS gestellt wird als nach ICD (Tripp et al. 1999). Die Abbildung zeigt die Diagnosekriterien nach DSM-IV, welche im DSM-V aber weitestgehend identisch geblieben sind. Die Neuerungen im DSM-V tragen vor allem der steigenden Relevanz der ADHS im Erwachsenenalter Rechnung. So wurden die 18 aufgeführten Symptome teilweise um Kriterien für die Lebensbereiche Erwachsener ergänzt, das Höchstalter bei Erstmanifestation auf 12 Jahre hochgestuft und die Zahl der für die Diagnosestellung erforderlichen Symptome für Patienten ab 17 Jahren von sechs auf fünf pro Kernsymptomgruppe herabgesetzt. Außerdem wird die Diagnose Autismus-Spektrum-Störung nicht mehr als Ausschlusskriterium für die Diagnose ADHS geführt, wie es in der klinischen Praxis schon länger nicht mehr üblich ist.

A. Entweder Punkt 1 oder Punkt 2 müssen zutreffen:
A.1 Unaufmerksamkeit: Sechs (oder mehr) der folgenden Symptome von Unaufmerksamkeit sind während der letzten sechs Monate beständig in einem mit dem Entwicklungsstand des Kindes nicht zu vereinbarenden und unangemessenen Ausmaß vorhanden gewesen:

- beachtet häufig Einzelheiten nicht oder macht Flüchtigkeitsfehler bei den Schularbeiten, bei der Arbeit oder bei anderen Tätigkeiten,
- hat oft Schwierigkeiten, längere Zeit die Aufmerksamkeit bei Aufgaben oder beim Spielen aufrechtzuerhalten,
- scheint häufig nicht zuzuhören, wenn andere ihn/sie ansprechen,
- führt häufig Anweisungen anderer nicht vollständig durch und kann Schularbeiten, andere Arbeiten oder Pflichten am Arbeitsplatz nicht zu Ende bringen (nicht aufgrund oppositionellen Verhaltens oder von Verständnisschwierigkeiten),
- hat häufig Schwierigkeiten, Aufgaben und Aktivitäten zu organisieren,
- vermeidet häufig, hat eine Abneigung gegen oder beschäftigt sich häufig nur widerwillig mit Aufgaben, die länger andauernde geistige Anstrengungen erfordern, wie Mitarbeit im Unterricht oder Hausaufgaben,
- verliert häufig Gegenstände, die er/sie für Aufgaben oder Aktivitäten benötigt (z. B. Spielsachen, Hausaufgabenhefte, Stifte, Bücher oder Werkzeug),
- lässt sich öfter durch äußere Reize leicht ablenken,
- ist bei Alltagstätigkeiten häufig vergesslich.

A.2 Hyperaktivität und Impulsivität: Sechs (oder mehr) der folgenden Symptome der Hyperaktivität und Impulsivität sind während der letzten sechs Monate beständig in einem mit dem Entwicklungsstand des Kindes nicht zu vereinbarenden und unangemessenen Ausmaß vorhanden gewesen.

- zappelt häufig mit Händen oder Füßen oder rutscht auf dem Stuhl herum,
- steht in der Klasse und anderen Situationen, in denen Sitzen bleiben erwartet wird, häufig auf,
- läuft häufig herum oder klettert exzessiv in Situationen, in denen dies unpassend ist (bei Jugendlichen oder Erwachsenen kann dies auf ein subjektives Unruhegefühl beschränkt bleiben),
- hat häufig Schwierigkeiten, ruhig zu spielen oder sich mit Freizeitaktivitäten ruhig zu beschäftigen,
- ist häufig „auf Achse“ oder handelt oftmals, als wäre er/sie „getrieben“,
- redet häufig übermäßig viel (in ICD-10 als Impulsivitätsmerkmal gewertet).
- platzt häufig mit den Antworten heraus, bevor die Frage zu Ende gestellt ist,
- kann nur schwer warten, bis er/sie an der Reihe ist,
- unterbricht und stört andere häufig (platzt z. B. in Gespräche oder Spiele anderer hinein).

B. Einige Symptome der Hyperaktivität, Impulsivität oder Unaufmerksamkeit, die Beeinträchtigungen verursachen, treten bereits vor dem Alter von sieben Jahren auf.
C. Beeinträchtigungen durch diese Symptome zeigen sich in zwei oder mehr Bereichen (z. B. in der Schule bzw. am Arbeitsplatz oder zu Hause).
D. Es müssen deutliche Hinweise auf klinisch bedeutsame Beeinträchtigungen der sozialen, schulischen oder beruflichen Funktionsfähigkeit vorhanden sein.
E. Die Symptome treten nicht ausschließlich im Verlauf einer tiefgreifenden Entwicklungsstörung, Schizophrenie oder einer anderen psychotischen Störung auf und können auch nicht durch eine andere psychische Störung besser erklärt werden (z. B. affektive Störung, Angststörung, dissoziative Störung oder eine Persönlichkeitsstörung).

Abbildung 2: ADHS-Kriterien nach DSM-IV (Quelle: American Psychiatric Association 2004)

1.1.4.7 Diagnostik der ADHS bei Erwachsenen

Im DSM-V wird wie erwähnt verstärkt auf die Diagnosestellung bei Erwachsenen eingegangen. Im ICD-10 hingegen ist dies nicht der Fall, auch die Symptombeschreibung orientiert sich vor allem an der Problematik von Kindern. So bleibt es derzeit noch dem Therapeuten selbst überlassen, diese auf das Erwachsenenleben umzuinterpretieren. Ergänzungen und Zugeständnisse zur Erwachsenen-ADHS werden vermutlich in der neuen Auflage ICD-11 integriert sein. Diese erscheint voraussichtlich 2018 (World Health Organization WHO.int Website 2016).

1.1.4.8 Untergruppen

Nach DSM-V lassen sich Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen in drei Untergruppen aufteilen: Der Mischtyp entspricht am ehesten der allgemeinen ADHS, wie sie auch nach ICD-10 (als „einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung“, s. u.) diagnostiziert wird und bei der alle Kernsymptome (Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität) in ausreichendem Ausmaß vorhanden sind. Der vorwiegend unaufmerksame ADHS-Typ wird diagnostiziert, wenn genügend Symptome der Aufmerksamkeitsstörung, nicht aber der Hyperaktivität/Impulsivität vorliegen. Der vorwiegend hyperaktiv-impulsive ADHS-Typ wiederum liegt dann vor, wenn die Kriterien für Hyperaktivität/Impulsivität, nicht aber für Unaufmerksamkeit in vollem Rahmen erfüllt sind (American Psychiatric Association 2013).

Die ICD-10 unterscheidet zwischen der „einfache[n] Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung“, der „Aufmerksamkeitsstörung ohne Hyperaktivität“ (analog zum vorwiegend unaufmerksamen Subtyp nach DSM-V) und der „hyperkinetische[n] Störung des Sozialverhaltens“. Letztere ist eine Kombinationsdiagnose aus der einfachen Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung und der Störung des Sozialverhaltens. Sie trägt der hohen Komorbiditätsrate der beiden Störungen sowie der in dem Fall ungünstigeren Prognose Rechnung (Von Hofacker et al. 2007).

1.1.4.9 Schweregradeinteilung

Vermutlich handelt es sich bei den Symptomen um in ihrem Schweregrad kontinuierlich verteilte Merkmale. Der nach DSM-V vorwiegend unaufmerksame Subtyp entspricht wohl einer milderen Form der ADHS. Prinzipiell orientiert man sich zum Einschätzen des Schweregrades an der Intensität der Symptomatik, dem Grad der Generalisierung in verschiedenen Bereichen des Lebens (wie Schule, Familie, Freizeit, etc.), der Einschränkung des Funktionsniveaus in diesen Bereichen und daran, inwiefern die Symptomatik nicht nur in fremdbestimmten (wie in der Schule oder bei den Hausaufgaben), sondern auch selbstbestimmten Situationen (beim Spielen) auftritt (Von Hofacker et al. 2007).

1.1.4.10 Differentialdiagnostik und Ausschlussdiagnosen

Die drei Kernsymptome implizieren aufgrund mangelnder Spezifität isoliert noch keine ADHS. Zunächst müssen andere in Frage kommende Störungsbilder im Rahmen der Differenzialdiagnostik mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Deren Vorhandensein würde aber nur dann zum Ausschluss von ADHS führen, wenn sie alle ADHS-typischen Symptome erklären könnten. Häufige Differentialdiagnosen sind medikamenteninduzierte Verhaltensstörungen (bspw. durch Phenobarbital, Antihistaminika, Steroide oder Sympathomimetika), primär neurologische Erkrankungen wie Epilepsie, organische Erkrankungen wie Hyperthyreose oder, besonders bei Symptombeginn nach dem 7. Lebensjahr, auch andere psychische Störungen wie Borderline-Störung, Depression, Angststörung oder Psychose. (Bundesärztekammer 2005; Von Hofacker et al. 2007) Auch eine obstruktive Schlafapnoe durch adenotonsilläre Hypertrophie kann aufgrund des chronischen Schlafmangels zum Vollbild einer ADHS führen (Dadgarnia et al. 2012). Die Therapie der Wahl ist die operative Tonsillektomie, durch welche sich die ADHS-typische Symptomatik stark bessert.

Davon abzugrenzen sind Komorbiditäten, die zusätzlich zu einer ADHS vorliegen können und zum Teil ADHS-typische, teilweise aber auch unabhängige Symptome hervorrufen. Einige dieser Komorbiditäten wie tiefgreifende Entwicklungsstörungen, Störungen des Sozialverhaltens oder Intelligenzminderungen sind sogar überdurchschnittlich häufig mit ADHS assoziiert (s. Kapitel „Komorbiditäten“) (Bundesärztekammer 2005; Von Hofacker et al. 2007). Offiziell ist eine tiefgreifende Entwicklungsstörung nach ICD-10 eine Ausschlussdiagnose für ADHS. Jedoch zeigen nicht alle Kinder mit einer tiefgreifenden Entwicklungsstörung auch ADHS-typische Symptome. Eine Doppeldiagnose hat sich deshalb in Klinik und Forschung längst etabliert. Im DSM-V, das 2013 veröffentlicht wurde, wurde dieser Umstand bereits korrigiert (American Psychiatric Association 2013).

Bei Kindern mit Intelligenzminderung in Form von Lern- oder geistiger Behinderung treten vor allem Symptome der Aufmerksamkeitsstörung, aber auch erhöhte Unruhe und Impulsivität auf. Aufgrund des hohen Überschneidungsgrades gestaltet sich die Diagnostizierung einer zusätzlich vorhandenen ADHS besonders schwierig. Voraussetzung ist, dass die ADHS-spezifischen Symptome deutlich stärker ausgeprägt sind als man angesichts der Intelligenzminderung erwarten würde (Bundesärztekammer 2005).

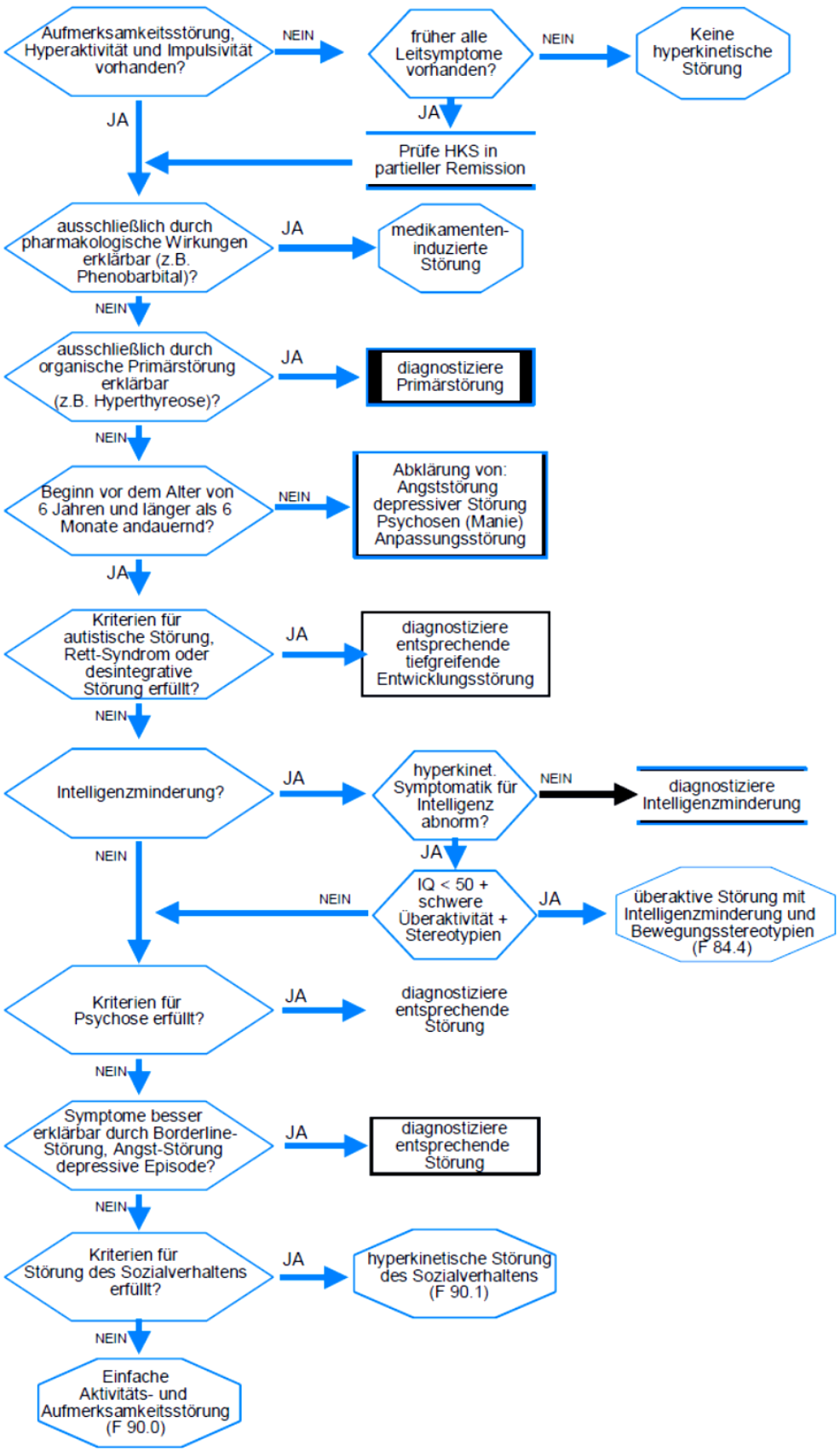


Abbildung 3: Entscheidungsbaum für die Diagnosestellung hyperkinetischer Störungen (Quelle: Döpfner & Lehmkuhl 2003)

1.1.4.11 Herausforderungen und Probleme der Diagnostik

Da keine biologischen und objektiv messbaren Tests existieren, besteht trotz klar formulierter Diagnosekriterien das Risiko der Über- oder Unterdiagnostik. Die Kriterien sind zwar eindeutig definiert, doch ob sie erfüllt sind oder nicht, hängt allein von der Einschätzung des Facharztes ab. Diese kann trotz aller Professionalität nicht komplett objektiv sein, sondern variiert naturgemäß je nach Tagesform, ganz davon abgesehen, dass auch der zu beurteilende Patient nicht jeden Tag dieselbe Symptomausprägung demonstriert. Man versucht dieser Problematik durch Einbeziehen Dritter (Eltern, Lehrer) vorzubeugen, deren Urteil aber ebenso subjektiv geprägt sein kann und die darüber hinaus nicht die Expertise des Therapeuten besitzen. Der beschriebene Zusammenhang unterstreicht, wie essentiell eine sorgfältige Beurteilung durch gut ausgebildete und erfahrene Therapeuten ist (Von Hofacker et al. 2007). Selbst für diese ist es extrem schwierig, eine exakte Trennlinie zwischen „pathologisch“ und „noch im Normbereich“ zu ziehen. Ähnlich zu weitverbreiteten organischen Erkrankungen wie der arteriellen Hypertonie ist ADHS eine kontinuierlich über die Population verteilte Risikodimension. Direkt unterhalb des vom ICD festgelegten Cut-Offs liegen jene gesunden Individuen, die dennoch einige ADHS-typische Symptome exprimieren. Diese reichen aber in der Gesamtzahl oder -ausprägung nicht aus, um die Diagnose zu stellen und eine entsprechende Therapie einzuleiten. Ein erhöhtes Risiko für jene negativen Konsequenzen, die man mit der Therapie von ADHS zu vermeiden versucht, ist dennoch gegeben (Thapar und Cooper 2015).

1.1.5 Komorbiditäten

Prinzipiell zeigt ADHS eine hohe Überschneidung mit anderen Pathologien. Vor allem im Erwachsenenalter sind je nach Geschlecht verschiedene Komorbiditäten mit unterschiedlicher Häufigkeit ausgeprägt. Bei weiblichen ADHS-Erkrankten liegen besonders oft zusätzliche psychiatrische Erkrankungen wie Depressionen, Angststörungen oder Bulimie vor. Bei Männern mit ADHS findet man überproportional häufig Drogen- und Alkoholabhängigkeit, Störungen des Sozialverhaltens sowie dissoziale Persönlichkeitsstörungen (Williamson und Johnston 2015).

1.1.5.1 Komorbiditäten in Kindern und Jugendlichen mit ADHS

Mindestens eine koexistierende Störung tritt in bis zu 80% aller Kinder und Jugendlichen mit gesicherter ADHS auf (Bundesärztekammer 2005; Jensen et al. 1997). Eine hohe Prävalenz besteht für andere Störungen der Entwicklung des Nervensystems wie Autismus-Spektrum-Störungen (Lichtenstein et al. 2010) sowie für umschriebene Entwicklungsstörungen, Intelligenzminderungen, Tic-Störungen und Störungen des Sozialverhaltens (Jensen und Steinhausen 2015). Besonders mit letzteren liegt eine extrem hohe Überschneidung vor, so dass eine Kombinationsdiagnose unter einem einzigen Code im ICD-10 als „F90.1 Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens“ gestellt werden

kann. Zwischen ADHS und Zwangsstörungen besteht bei Kindern und Jugendlichen ebenfalls eine positive Korrelation, bei Erwachsenen ist die Datenlage für eine eindeutige Beurteilung hingegen noch zu dünn (Abramovitch et al. 2015).

Darüber hinaus leiden Kinder, die im Alter von vier bis sechs Jahren mit ADHS diagnostiziert werden, zu 18% als Jugendliche an einer Depression (Chronis-Tuscano et al. 2010). Dies entspricht einem im Vergleich zur Normalbevölkerung zehnfach erhöhten Risiko. Auch für einen Zusammenhang mit immunologischen Erkrankungen gibt es Hinweise. So erhöht die Manifestation einer atopischen Dermatitis innerhalb der ersten zwei Lebensjahre das Risiko, im späteren Verlauf des Lebens an einer ADHS zu erkranken, um 16% (Liao et al. 2016). Je früher und ausgeprägter die atopische Dermatitis auftritt, desto stärker die Korrelation. Eine positive Korrelation zwischen ADHS und anderen atopischen Erkrankungen wie Asthma, allergischer Rhinitis oder allergischer Konjunktivitis besteht ebenfalls (Chen et al. 2014).

1.1.5.2 Komorbiditäten in Erwachsenen mit ADHS

Viele Erwachsene mit ADHS haben weitere psychiatrische Erkrankungen, darunter vor allem Angststörungen (47%), affektive Störungen (38%), Störungen der Impulskontrolle (20%) und Substanzmissbrauch (15%). Die Gefahr besteht, dass eine ADHS aufgrund der dominanten und überlappenden Symptome einer dieser schon vorbekannten Komorbiditäten verborgen bleibt. Gleichzeitig ist jedoch auch die Diagnostik einer komorbiden Angst- oder Lernstörung durch vorherrschende ADHS-Symptome deutlich erschwert (Assessing Adults With ADHD and Comorbidities 2009). Das Auftreten psychiatrischer Komorbiditäten ist bereits bei jungen Erwachsenen stark ausgeprägt. Dies demonstriert eine aktuelle US-amerikanische Studie unter beginnenden Collegestudenten (Durchschnittsalter 18,2 Jahre). Die ADHS-Erkrankten unter ihnen hatten zu 55% mindestens eine und zu 31,8% sogar mindestens zwei weitere Komorbiditäten im Vergleich zu 11,2% bzw. 4% bei nicht Erkrankten (Anastopoulos et al. 2016). Der Großteil dieses Unterschiedes ließ sich auf eine stark erhöhte Prävalenz für Depressionen und Angststörungen zurückführen.

Eine interessante und noch nicht vollständig geklärte Frage ist die, inwiefern ADHS und einige der häufigen Komorbiditäten auseinander resultieren. Denkbar ist beispielsweise die Entwicklung einer Angststörung oder einer Depression aufgrund von ADHS-bedingtem schulischen oder beruflichen Versagens. Andererseits liegen Hinweise vor, dass ADHS und Depression gemeinsame genetische Risikofaktoren haben und sich dadurch die häufige Koexistenz begründen lässt (Faraone und Biederman 1997).

1.1.6 Risikofaktoren

ADHS ist eine komplexe multifaktorielle Erkrankung, dessen Entstehung sich nicht auf einen einzelnen Risikofaktor zurückführen lässt. Mit hoher Wahrscheinlichkeit spielen viele überwiegend genetische, aber auch Umweltfaktoren bei der Entstehung eine Rolle (Franke et al. 2009).

1.1.6.1 Endogene Risikofaktoren

ADHS hat eindeutig eine familiäre Komponente, da das relative Erkrankungsrisiko bei erstgradig verwandten Familienmitgliedern eines betroffenen Probanden um den Faktor 5-9 erhöht ist (Faraone et al. 2000). Zwillingsstudien aus verschiedenen Ländern zeigen, dass die Vererbbarkeit von ADHS bei 71-90% liegt (Faraone et al. 2005; Nikolas und Burt 2010). Zu berücksichtigen ist, dass genetische und familiäre Risikofaktoren lediglich die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer ADHS erhöhen, diese aber nicht direkt verursachen. Für verschiedene Klassen von Genomvariationen wurde eine Assoziation mit der Entstehung von ADHS nachgewiesen (Rutter's Child and Adolescent Psychiatry 2015). Die meisten dieser verantwortlichen Genomveränderungen sind Variationen eines einzelnen Basenpaares in einem DNA-Strang, sogenannte Einzelnukleotid-Polymorphismen (engl. SNP = Single Nucleotide Polymorphism/s) (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium 2013; Wray et al. 2014). Diese haben sich zu einem gewissen Grad im Genpool einer Population durchgesetzt, sind vererbbar und stellen ca. 90 % aller genetischen Varianten im menschlichen Genom dar. Je nach Lage können sie Einfluss auf das Transkriptionsprodukt haben oder nicht. Eine manifeste ADHS wird aber erst wahrscheinlich, wenn mehrere tausend ADHS-assoziierte SNP in einer Person kombiniert auftauchen (Hamshere et al. 2013). Einer der bekanntesten Polymorphismen ist auf Chromosom 1p36 zu finden und wird neben ADHS auch mit Dyslexie assoziiert (Zhou et al. 2008), eine andere häufige Genvariante des LPHN3-Gens ist ebenfalls mit ADHS verknüpft und befindet sich auf dem Chromosom 4q13 (Arcos-Burgos et al. 2010; Franke et al. 2012). Die Funktion der aus den betroffenen Genabschnitten synthetisierten Proteine ist, falls die Polymorphismen überhaupt auf einem Exon liegen, in den meisten Fällen noch nicht erforscht. Jedoch stehen auch bestimmte Varianten des dopaminergen Genabschnittes SLC6A3/DAT1, welcher für den Dopamin-Transporter codiert, und DRD4, welcher für den Dopamin-Rezeptor 4 codiert, sowie des für den Serotonintransporter codierenden Genabschnittes SLC6A4/5-HTT/SERT in engem Zusammenhang mit der Manifestation einer ADHS. Deren genotypische Ausprägung kann interessanterweise je nach Alter zu verschiedenen Phänotypen führen. Erwachsene Träger des DRD4-7R-Genotyps etwa zeigen verstärkt ADHS-typische Symptome, während für jüngere Träger kein solcher Zusammenhang besteht (Franke et al. 2012; Thissen et al. 2015). Die Genvariante 5-HTT LL hingegen sorgt vor allem bei jugendlichen Trägern für eine unaufmerksame Symptomatik und auch der Haplotyp DAT1 10-6 zeigt bei verschiedenen Altersgruppen unterschiedlich starke Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses (Thissen et al. 2015). Der Haplo-

typ DAT1 9-6 ist mit erwachsener ADHS assoziiert, 10-6 hingegen eher mit kindlicher (Franke et al. 2012). Weitere Polymorphismen der Gensequenzen DRD4 und SLC6A3/DAT1 sind ebenso mit kindlicher ADHS assoziiert (Gizer et al. 2009). Bestimmte Veränderungen des Genabschnittes BAIAP2 erhöhen die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer ADHS bei Erwachsenen (Franke et al. 2012). Dieser scheint in einem der beiden Hirnlappen des sich entwickelnden Gehirns stärker ausgeprägt und bietet damit, da bei ADHS-Patienten gehäuft eine alternierte Hirnasymmetrie vorliegt (Hale et al. 2009), einen anderen ätiologischen Erklärungsansatz als Veränderungen der Neurotransmitter-Signalübertragung. Insgesamt gilt: Je höher der Anteil der vielen ADHS-assoziierten SNP in einem ADHS-Patienten ist, desto häufiger leidet er auch an komorbiden Verhaltensstörungen (Hamshere et al. 2013).

Auch seltenere chromosomale Mutationen, bekannt als Kopienzahlvariationen (engl. CNV = Copy Number Variation/s), sind mit einem erhöhten ADHS-Risiko verknüpft. CNV führen durch Deletion oder Duplikation zu Abweichungen der Anzahl der Kopien eines bestimmten DNA-Abschnittes innerhalb eines Genoms. In Studien wurde bei 15,6% der untersuchten ADHS-Probanden und 7,5% der Kontrollgruppe mindestens eine CNV gefunden. Damit sind diese sehr viel seltener als SNP, haben dafür aber auch einen weitaus größeren Einfluss auf das Auftreten der Erkrankung. Besonders hoch war der Anteil an CNV bei geistig behinderten ADHS-Patienten (42,4%). Die Loci, an denen die CNV bei Probanden mit hyperaktiver Störung gefunden wurden, sind auch mit Autismus-Spektrum-Störungen und Schizophrenie assoziiert (Lionel et al. 2011; Williams et al. 2010).

1.1.6.2 Exogene Risikofaktoren

Beobachtende Fall-Kontroll- sowie epidemiologische Studien zeigen, dass für viele Umgebungsfaktoren ein erhöhtes ADHS-Erkrankungsrisiko vorliegt. Zu diesen gehören eine Reihe an prä- und perinatalen Faktoren, Umweltgifte, Ernährungs- und psychosoziale Faktoren. Eine gesicherte Kausalität ist jedoch extrem schwer nachzuweisen. Ob eine dritte, nicht erfasste Variabel für die gemessene Korrelation verantwortlich ist, lässt sich in den seltensten Fällen ausschließen (Thapar et al. 2013). Zu den bekanntesten prä- und perinatalen Risikofaktoren gehören niedriges Geburtsgewicht, Frühgeburtlichkeit sowie in-utero-Exposition von mütterlichem Stress, Zigaretten, Alkohol, Medikamenten (besonders Paracetamol) und verbotenen Substanzen (Liew et al. 2014; Thapar et al. 2013). Ein erniedrigter mütterlicher Serotonin-Spiegel während der Schwangerschaft, ob durch Depressionen oder einen genetischen Defekt bedingt, erhöht ebenso die Wahrscheinlichkeit einer späteren ADHS beim Kind um den Faktor 1,5 bis 2,5 (Halmoy et al. 2010). Besonders mütterlicher Stress und Zigarettenrauchen sind als Risikofaktoren stark umstritten, da mehrere quasi-experimentelle Studien nahelegen, dass sich der Zusammenhang größtenteils oder komplett auf ungemessene Störfaktoren zurückführen lässt (Obel et al. 2011; Obel et al. 2015; Rice et al. 2010; Skoglund et al. 2014; Thapar et al.

2009). Eine negative Mutter-Kind-Beziehung ist nach den Ergebnissen neuer Studien und entgegen weitverbreiteter Meinungen eher Folge als Ursache frühkindlicher ADHS-Symptome und verbessert sich durch leitlinientreue Therapie nachweislich (Lifford et al. 2009; Schachar et al. 1987).

1.1.7 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie zur Entstehung von ADHS auf molekularer Ebene ist noch immer nebulös. Eine Klärung dieser Umstände würde helfen, die subjektive Diagnostik zu objektivieren, neue therapeutische Konzepte zu entwickeln und letztlich auch deren Ansprechen im Vergleich zu bereits etablierten Therapieverfahren objektiv zu erforschen. Die biologischen Mechanismen, über welche die besprochenen endo- und exogenen Faktoren die neuropsychologische Entwicklung beeinflussen und das ADHS-Risiko erhöhen, sind nicht genau verstanden. Ein in der Diagnostik verwendbarer neurobiologischer Marker existiert demzufolge nicht. Verschiedene Tiermodelle lassen jedoch auf eine Beteiligung noradrenerger, dopaminerger und serotonerger Neurotransmission schließen (Russell 2011). Eine Beeinflussung besonders ersterer beider erklärt auch den Wirkmechanismus des ADHS-spezifischen Wirkstoffes Methylphenidat (MPH). Die für die Pathogenese der ADHS wichtigsten Hirnstrukturen sind nach aktueller Studienlage der dopaminerge Belohnungs-Signalweg zwischen Mittelhirn und Nucleus accumbens sowie der präfrontale Kortex (PFC).

1.1.7.1 Der dopaminerge Belohnungs-Signalweg

Neuere Studien legen eine Störung des dopaminergen Belohnungs-Signalwegs bei ADHS-Patienten nahe. Dieser stellt eine Verbindung zwischen Mittelhirn und Nucleus accumbens dar. Mit Hilfe von Positronen-Emissions-Tomographie (PET) wurde bei betroffenen Probanden eine verminderte Verfügbarkeit an den dopaminergen D2/D3-Rezeptoren und an Dopamin-Transportern (DAT) in der verantwortlichen Region gemessen; diese könnte Grundlage der vermuteten Motivationsproblematik sein. Bei ADHS-Patienten wurden mit standardisierten Tests ein signifikant niedrigerer Motivationsgrad und eine positive Korrelation zwischen getestetem Motivationsgrad und gemessener Verfügbarkeit von D2/D3-Rezeptoren sowie Dopamin-Transportern im Belohnungs-Signalweg gemessen (Volkow et al. 2011). In einer ähnlichen, älteren Studie wurde 2000 von Krause et al. erstmals mittels Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) eine erhöhte Konzentration und damit Verfügbarkeit an DAT im Striatum von 10 unbehandelten, ADHS-diagnostizierten Probanden nachgewiesen. Mit dem Nucleus accumbens als Teil des Striatums ist der dopaminerge Belohnungs-Signalweg direkt betroffen. Gleichzeitig sind aber auch viele weitere dopaminerg miteinander verbundene Strukturen des Striatums für das Zusammenwirken von Motivation, Emotion und Kognition auf neuronaler Ebene verantwortlich. Da die DAT für den Rücktransport von Dopamin aus dem synaptischen Spalt ins präsynaptische Neuron verantwortlich sind und so dessen stimulierende Wirkung an der

Synapse hemmen, resultiert deren erhöhtes Vorkommen in einem relativen lokalen Dopaminmangel. Durch tägliche Therapie mit einem MPH-Präparat konnte innerhalb von vier Wochen die Konzentration an DAT im Striatum bei allen 10 ADHS-Patienten auf das Niveau der Kontrollgruppe und zu einem guten Teil gar darunter gesenkt werden (Krause et al. 2000).

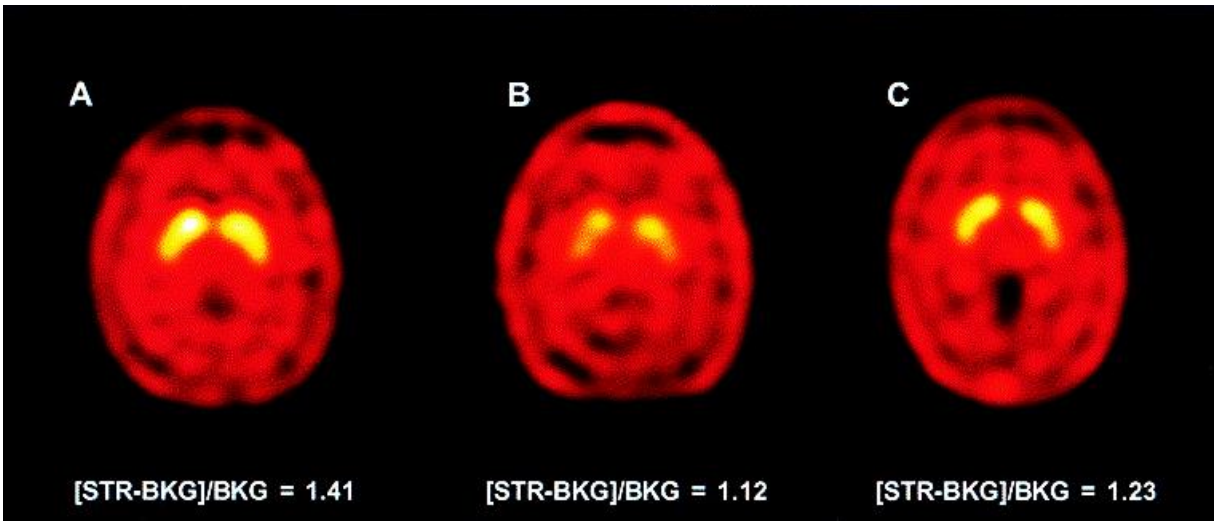


Abbildung 4: Repräsentative SPECT-Scans zeigen die spezifische Bindung eines DAT-Markers im Striatum bei ADHS-Patienten vor (A) und nach (B) vierwöchiger MPH-Therapie im Vergleich zur gleichaltrigen Kontrollgruppe (C) (Quelle: Krause et al. 2000)

1.1.7.2 Der präfrontale Kortex

Dem PFC wird ebenfalls eine gewichtige Rolle in der Pathophysiologie der ADHS zugeschrieben. Für die Kontrolle von Aufmerksamkeit und Verhalten ist er unerlässlich. Er reguliert Gedanken, Emotionen und Verhalten durch eine riesige Bandbreite an Verschaltungen in andere Hirnbereiche, darunter dem Assoziationskortex zur Regulation der selektiven Sinneswahrnehmung (Barbas et al. 2011) und den Basalganglien (zu denen der Nucleus accumbens und damit der Belohnungs-Signalweg gehört) sowie dem Kleinhirn zur Modulation der motorischen, kognitiven und emotionalen Verarbeitung (Middleton und Strick 2000). Dieses System wird auch als Arbeitsgedächtnis bezeichnet. Die relevantesten Neurotransmitter für all seine Verknüpfungen sind Dopamin und Noradrenalin. Sowohl eine zu niedrige als auch eine zu hohe Konzentration dieser Botenstoffe führt zu einem Funktionsdefizit des präfrontalen Kortex. Der PFC kann als eine Art Steuerungszentrale begriffen werden, über die aktuelle Stimuli selektiv wahrgenommen und interpretiert oder ausgeblendet, gerade zurückliegende im Gedächtnis behalten und alte Informationen zur besseren Beurteilung herangezogen werden (Goldman-Rakic 1996). Damit ist er essentiell für die gedankliche Fokussierung auf eine Aufgabe ohne ständige Ablenkung durch andere externe Stimuli. Alle für die Aufgabenerfüllung unangebrachten Aktionen unterdrückt er (Arnsten 2011). Durch das Heranziehen alter Informationen und das Abwiegen mit aktuellen Stimuli ist der PFC zudem für die rationale Entscheidungsfindung unerlässlich: Ent-

scheidet man sich für eine sofortige, kleinere Belohnung oder ist man bereit, auf eine größere zu warten? Vor allem von ihm und seinen Verknüpfungen zu den Basalganglien sind die Frustrationstoleranz und der Hang zur Impulsivität abhängig (Kim und Lee 2010).

Mit Konzentrationsfähigkeit und Impulsivität ist der PFC also für zwei Kardinalsymptome der ADHS mitverantwortlich. Arnsten hebt in ihrer Übersichtsarbeit von 2011 vor allem die Bedeutung des Noradrenalins hervor. Dieses hat die höchste Affinität zum α2- und eine niedrigere zum α1- sowie β2-Adrenozeptor. Besonders der dorsolaterale PFC ist sehr sensibel für Noradrenalin (Arnsten 2011). Nachgewiesenermaßen führen moderate Level, wie im wachen und ungestressten Zustand, beim Affen über Wirkung an postsynaptischen α2-Rezeptoren im dorsolateralen PFC zu einer besseren Leistung des Arbeitsgedächtnisses (Arnsten und Goldman-Rakic 1985; Li und Mei 1994). Hohe Noradrenalinlevel hingegen, wie im akuten Stresszustand, führen durch verstärkte Wirkung an postsynaptischen α1- und β2-Rezeptor im selben Bereich des PFC zu einer Einschränkung des Arbeitsgedächtnisses (Birnbaum et al. 1999; Ramos et al. 2005). Die Leistung des PFC ist demzufolge stark vom Noradrenalinspiegel abhängig, die Dosis-Wirkungskurve entspricht einem umgedrehten U. Bei zu niedrigem Spiegel ist das Arbeitsgedächtnis eingeschränkt, bei einem moderaten Noradrenalinlevel wird es optimal unterstützt durch Stimulation der affinen α2-Adrenozeptoren. Bei zu hohem Spiegel werden auch die hemmenden α1- und β2-Rezeptoren vermehrt aktiviert und die Leistung nimmt wieder ab. Eine systemische Administration von spezifischen α2-Agonisten führt folglich zu einer verbesserten Funktion des PFC ohne Rückfall bei zu hoher Dosierung (Ramos et al. 2006). Die Tatsache, dass der selektive α2-Agonist Guanfacin off-label zur Therapie von ADHS eingesetzt wird, unterstreicht sowohl die Wichtigkeit der Rolle des PFC als auch die des Noradrenalins für die Pathophysiologie der ADHS (Strange 2008).

1.1.7.3 Neurokognitive Auffälligkeiten

Auch wenn es kein spezifisches kognitives ADHS-Profil gibt, welches bei jedem betroffenen Patienten vorliegt, so wurden doch verschiedene neurokognitive Bereiche als häufig alternierte identifiziert. Unter den exekutiven Funktionen besteht ein starker Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von ADHS und einem Defizit der „Response Inhibition“ – der Fähigkeit, ungewollte Reaktionen zu unterdrücken, der Vigilanz, des Arbeitsgedächtnisses und der Planungsfähigkeit (Willcutt et al. 2005b). Unter den nicht-exekutiven Funktionen findet sich eine starke Korrelation mit einem Defizit in zeitlicher Planung (Noreika et al. 2013), Gedächtnisleistung (Rhodes et al. 2012), Entscheidungsfindung (DeVito et al. 2008) und mit einer erhöhten intraindividuellen Variabilität der Reaktionszeiten (Kofler et al. 2013). Es besteht jedoch kein zuverlässiger Zusammenhang zwischen kognitiven Defiziten und Schwere oder Prognose der Erkrankung (Coghill et al. 2014a; van Lieshout et al. 2013), auch wenn sich einer Meta-Analyse von 60 Studien aus dem Jahr 2014 zufolge einige der häufigen exekutiven

und nicht-exekutiven Defizite mit Hilfe des ADHS-spezifischen Medikamentenwirkstoffes MPH signifikant verbessern lassen (Coghill et al. 2014b).

1.1.8 Neuromorphologische Auffälligkeiten

Als deutlichstes morphologisches Merkmal wurde bei ADHS-Erkrankten eine strukturelle Veränderung des striatofrontalen Regelkreislaufes identifiziert, welche als „striatofrontale Dysfunktion“ definiert wurde (Castellanos 1997). Später entdeckte man ebenfalls eine signifikante Reduktion des Kleinhirnvolumens, was das striatofrontale zu einem striatofrontocerebellarem Modell erweiterte (Valera et al. 2007). Große Meta-Analysen zeigen zudem eine ADHS-assoziierte Abnahme an grauer Substanz im rechten Nucleus lentiforme (Putamen & Globus pallidus) sowie im rechten Nucleus caudatus (siehe Abbildung 5) (Nakao et al. 2011). Generell ist ein global reduziertes Volumen des Groß- und Kleinhirns im Vergleich zu gesunden gleichaltrigen Probanden bekannt (Castellanos et al. 2002), welches sich auch im Verlauf von Jahrzehnten mit Ausnahme des Caudatums und unabhängig von einem spontanen Verschwinden der ADHS nicht weiter dem altersentsprechenden Durchschnitt annähert (Proal et al. 2011). Die kortikale Ausreifung, welche normalerweise zwischen fünftem und zehntem Lebensjahr stattfindet, vollzieht sich bei ADHS-Probanden erst drei bis fünf Jahre später und erreicht dazu, passend zum insgesamt reduzierten Hirnvolumen, niedrigere Maximalwerte des kortikalen Durchmessers. Die Reihenfolge der Entwicklung der hirnorganischen Strukturen ist dabei bei ADHS-Kindern nicht verändert, die Ausreifung also nicht abnormal, sondern schlicht verzö-

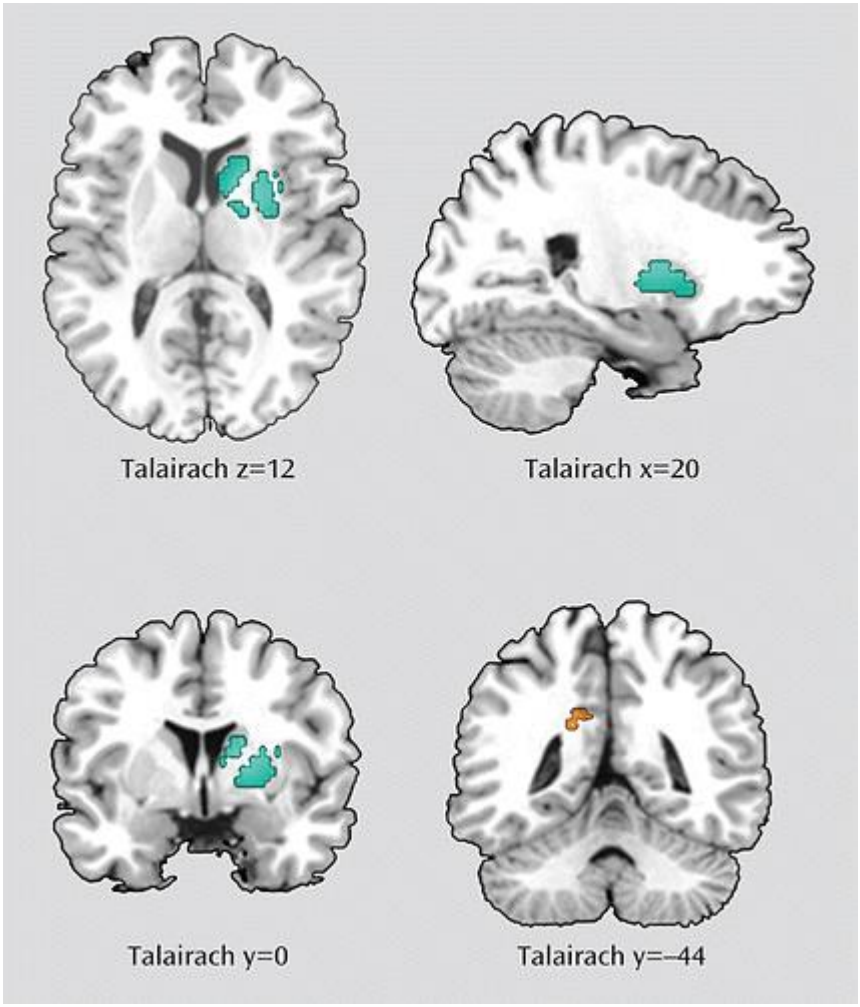


Abbildung 5: Regionen mit reduziertem (grün) und erhöhtem (orange) Volumen grauer Substanz in Probanden mit ADHS im Vergleich zu gesunden Individuen. Methodik: Voxel-basierte Morphometrie (VBM) von MRT-Schnittbildern (Quelle: Nakao et al. 2011)

gert. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass das frühe Ausreifen des primären Motorcortex ohne parallele und altersentsprechende Ausreifung von höherrangigen Bewegungskontrollregionen die motorische Ruhelosigkeit begünstigen oder gar auslösen könnte, welche ein prominentes Symptom der ADHS ist (Shaw et al. 2010).

Es wurde zweifelsfrei nachgewiesen, dass alle oben beschriebenen neuromorphologischen Veränderungen ohne Medikamenteneinnahme stärker ausgeprägt sind als bei Betroffenen unter pharmakologischer Therapie (Castellanos et al. 2002; Frodl und Skokauskas 2012). Verschiedene Metaanalysen belegen zudem, dass der Einsatz von Stimulantien bei ADHS-Patienten neben einer strukturellen auch eine funktionellen Normalisierung der beschriebenen Hirnanomalitäten herbeiführt (Hart et al. 2013; Nakao et al. 2011). Bereits eine einmalige Stimulanzien-Gabe bei Kindern mit ADHS führt zu einer Regulierung atypischer Hirnaktivitäten (Rubia et al. 2011). Neben den hier beschriebenen wurden in etlichen Studien noch weitere morphologische Veränderungen des Gehirns bei ADHS-Patienten dokumentiert. Es ist unwahrscheinlich, dass alle bekannten Veränderungen des Gehirns auch bei jedem ADHS-Patienten vorliegen. Vielmehr sollten die zahlreichen Ergebnisse Motivation sein, die ADHS in verschiedene morphologisch und klinisch relevante Phänotypen einzuteilen, deren Differenzierung auch für Prognose und Therapieoptionen einen entscheidenden Charakter hat.

1.1.9 Therapie

1.1.9.1 Auswahl des Therapiesettings

Gewöhnlich erfolgt die Therapie im ambulanten Rahmen. Unter besonderen Umstände kann sie aber auch im stationären oder zumindest teilstationären Setting nötig sein. Dies ist der Fall bei extrem ausgeprägten hyperkinetischen Syndromen oder komorbiden Störungen, mangelnden Ressourcen in der Familie, Schule oder im Kindergarten sowie bei anderweitig besonders ungünstigen psychosozialen Bedingungen. Nach nicht erfolgreichem ambulantem Therapieversuch ist ebenfalls eine teil- oder stationäre Therapie indiziert (Von Hofacker et al. 2007).

1.1.9.2 Stufenschema

Es existieren mehrere europäische und amerikanische Leitlinien für die Stufentherapie der ADHS, welche größtenteils nur im Detail variieren. Im Gegensatz zum amerikanischen Konzept wird in Europa bei mildem ADHS oder betroffenen Kindern im Vorschulalter aufgrund unzureichender Datenlage bezüglich möglicher Langzeitschäden von einer medikamentösen Therapie prinzipiell abgeraten (Pliszka 2007; Taylor et al. 2004; Thapar und Cooper 2015; Wolraich et al. 2011) . Einerseits ist auch im Vorschulalter eine Besserung der ADHS-Symptomatik durch Behandlung mit MPH-Präparaten zu erzielen (Greenhill et al. 2006), andererseits geben Tiermodelle Hinweise auf chronische Hirnschäden bei zu früher Anwendung (Moll et al. 2001).

Die Behandlung wird in der Regel multimodal durchgeführt. Eine Psychoedukation der Eltern, des Kindes und des Klassenlehrers oder anderer betreuender Personen gehört an den Anfang einer jeden Therapie. Je nach Schweregrad, Verfügbarkeit und individuellen Wünschen sind darüber hinaus eine pharmakologische Therapie, Verhaltenstherapie, Elterntherapie, Interventionstherapie in der Schule oder Familie, Familientherapie, diätetische Behandlungen oder Therapie durch Neurofeedback möglich. Davon unabhängig müssen auch eventuelle Komorbiditäten entsprechend therapiert werden (Von Hofacker et al. 2007). Da die pharmakologische Therapie die mit Abstand effektivste ist (Brown et al. 2005; The MTA Cooperative Group 1999), wird ihre Anwendung in Leitlinien relativ früh empfohlen (Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2009; Von Hofacker et al. 2007; Wolraich et al. 2011).

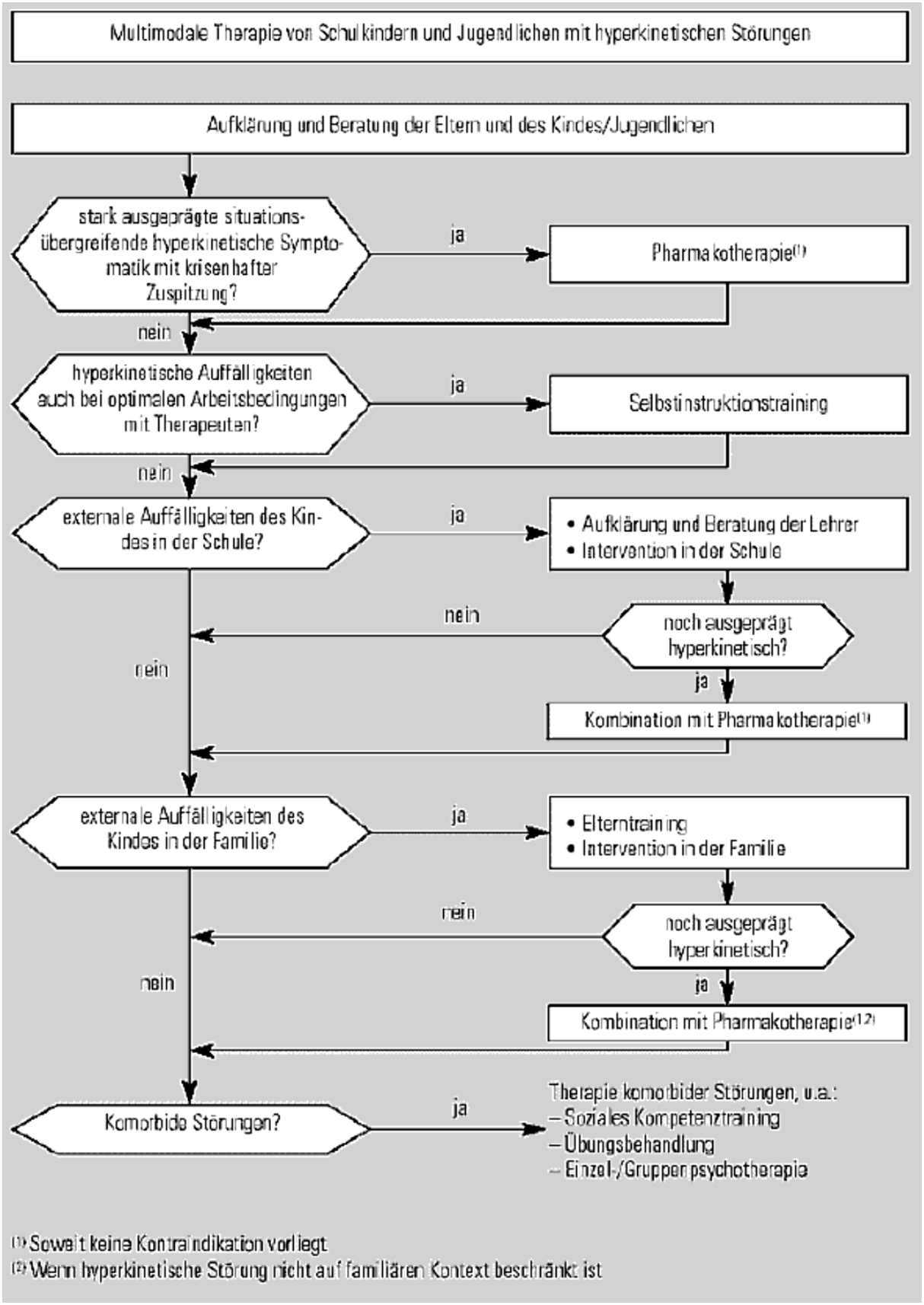


Abbildung 6: Behandlungsleitlinien hyperkinetischer Störungen (Quelle: Von Hofacker et al. 2007)

1.1.9.3 Pharmakologische Therapie

Stimulanzien wie MPH und Dexamphetamin sind Mittel der ersten Wahl, der Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer Atomoxetin gilt als erste Alternative. Allen Wirkstoffen ist gemein, dass sie die Konzentration von Katecholaminen im synaptischen Spalt erhöhen. Metaanalysen zeigen für alle eine gute Wirksamkeit bei Kindern (Reichow et al. 2013) und Erwachsenen (Moriyama et al. 2013) mit ADHS genauso wie bei autistischen Kindern mit der Nebendiagnose ADHS (Faraone und Buitelaar 2010). Obwohl sich bei ADHS-Patienten mit zusätzlicher Autismus-Spektrum-Störung oder geistiger Behinderung häufiger die bei pharmakologischer Therapie typischen Nebenwirkungen wie initiale Wachstumshemmung, Appetitverlust, Schlafstörungen oder Kopfschmerzen (siehe Kapitel „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen“) zeigen, wird auch bei diesem Klientel die pharmakologische Therapie empfohlen (Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network 2005; Simonoff et al. 2013).

1.1.9.4 Nicht-pharmakologische Therapieformen

Der Evidenzgrad zum Einsatz von nicht-pharmakologischen Interventionen zur Unterstützung der medikamentösen Therapie ist niedriger, als es die Leitlinien vermuten lassen. So wurde in einer großen Studie zu ADHS-Therapieoptionen mit 579 erkrankten Kindern kein signifikanter Vorteil der multimodalen, aus Pharmako- und intensivierter Verhaltenstherapie bestehenden Behandlung gegenüber der rein medikamentösen Therapie gefunden. Eine Verbesserung von nicht zur ADHS-Kernsymptomatik gehörenden Symptomen, wie etwa des oppositionellen Verhaltens, der sozialen Kompetenzen in der Schule oder der Eltern-Kind-Beziehung, scheint jedoch wahrscheinlich. Gleichzeitig scheint durch multimodale Therapie eine niedrigere Medikamentendosierung vonnöten zu sein (The MTA Cooperative Group 1999). Aktuelle Metaanalysen, in denen randomisierte Kontrollstudien zur Effektivität nicht-pharmakologischer Therapieoptionen ausgewertet wurden, kommen zu dem Ergebnis, dass Verhaltenstherapie sowie kognitives Training, Neurofeedback und oligoantigene Eliminationsdiät nach derzeitigem wissenschaftlichen Standard nicht uneingeschränkt zur Therapie der ADHS-Kernsymptomatik empfohlen werden können, bis ein höherer Evidenzgrad für deren Effektivität vorliegt (Moriyama et al. 2013; Sonuga-Barke et al. 2013). Bezüglich der Ernährung gibt es neben der Eliminationsdiät noch weitere vielversprechende Behandlungsansätze, darunter die Elimination künstlicher Farbstoffe (Stevenson et al. 2014) oder die Supplementierung von Omega-3-Fettsäuren, von denen ADHS-Kindern einen im Schnitt signifikant niedrigeren Spiegel haben (Hawkey und Nigg 2014). Diese Konzepte und ihre Effekte müssen jedoch ebenfalls noch umfangreicher und tiefgründiger erforscht werden (Sonuga-Barke et al. 2013; Stevenson et al. 2014).

1.1.10 Prognose und Verlauf

Die ADHS-Kernsymptome Hyperaktivität und Impulsivität haben die Tendenz, mit fortschreitendem Alter in ihrer Ausgeprägtheit abzunehmen bis gar komplett zu verschwinden. Die Aufmerksamkeitsstörung jedoch persistiert häufig über die Jugend hinaus, so dass die meisten erwachsenen ADHS-Patienten dem unaufmerksamen Subtyp angehören. Dies führt gerade im Berufsleben für die betroffenen Individuen zu einem starken Leidensdruck. Insgesamt kommt es statistisch gesehen bei 15% der betroffenen Kinder zu gar keiner und bei weiteren 50% nur zu partieller Remission des ADHS-Syndroms im Erwachsenenalter (Faraone et al. 2006).

Es besteht eine positive Korrelation zwischen über das 18. Lebensjahr hinausgehender Persistenz und Schwere der Erkrankung sowie psychiatrischen Komorbiditäten im Kindesalter. Eine Ausprägung aller Subtypen, eine dissoziale Persönlichkeitsstörung eines Elternteils und eine affektive Störung des Vaters erhöhen ebenfalls die Wahrscheinlichkeit einer Persistenz (Lara et al. 2008). Eine ADHS-Diagnose ist mit einem niedrigeren Bildungsabschluss und einer erhöhten Rate an Schulabbrüchen vergesellschaftet. Dies betrifft auch gesunde Individuen, in denen eine Tendenz zu ADHS mit weniger stark ausgeprägten Symptomen vorliegt (Loe und Feldman 2007). Darüber hinaus ist ADHS mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für schweres antisoziales Verhalten, Kriminalität und Substanzmissbrauch im höheren Alter assoziiert (Langley et al. 2010). Für die Entwicklung über die 3. Lebensdekade hinaus gibt es noch relativ wenige Daten. Eine Langzeitstudie aus dem Jahr 2012, basierend auf Informationen zu Individuen, die vor 33 Jahren im Alter von 6-12 Jahren mit ADHS diagnostiziert wurden, bestätigte die Ergebnisse von Langley et al. und ergab eine im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöhte Prävalenz von antisozialer Persönlichkeitsstörung, Substanzmissbrauch, Aufenthalten in psychiatrischen Einrichtungen und Gefängnisstrafen (Klein et al. 2012). Generell befanden sich die im Rahmen des Follow-Ups untersuchten Personen in einer ungünstigeren Arbeits-, wirtschaftlichen und sozialen Situation als die gleichaltrige Kontrollgruppe ohne ADHS-Diagnose in der Kindheit. Eine Metaanalyse unter amerikanischen Gefängnisinsassen zeigte eine beachtliche ADHS-Prävalenz von 30,1% in Jugend- und 26,2% in Erwachsenengefängnissen (Young et al. 2015). Die Quote bei inhaftierten Frauen lag fast ebenso hoch. Diese Ergebnisse untermauern den Zusammenhang zwischen ADHS-Symptomatik, namentlich vor allem der Hyperaktivität und Impulsivität, und Delinquenz. Hervorzuheben ist, dass sich die Prognose für viele der hier beschriebenen Outcome-Parameter wie berufliche bzw. schulische und soziale Situation (Epstein et al. 2010; Halmoy et al. 2009), Substanzmissbrauch (Biederman et al. 1999; Mannuzza et al. 2008; Wilens et al. 2003) oder Delinquenz (Marcotte und Markowitz 2010) durch frühzeitige Diagnosestellung sowie darauffolgende konsequente und leitlinienkonforme Therapie drastisch verbessern lässt. Dass die Prognose für ADHS-Patienten bezüglich ihrer späteren Lebenssituation dennoch so schlecht ausfällt verdeutlicht, wie viel Verbesse-

rungspotenzial durch häufigeres und früheres Erkennen sowie engmaschiger kontrollierte Therapie vorhanden ist.

1.2 Methylphenidat (MPH)

1.2.1 Historische Entwicklung

1.2.1.1 Historische Entwicklung: Amphetamin

Ende des 19. Jahrhunderts wurde erstmals Ephedrin (N-methyl-ß-hydroxy-amphetamin), ein Amphetaminderivat, aus der Pflanze Ephedra vulgaris isoliert (Sulzer et al. 2005). Weitere Analoga wie Epinephrin (Adrenalin) folgten in den frühen Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts. Um 1920 entwickelte Gordon Alles das synthetische Ephedrin-Substitut Benzedrin (d,1-amphetamin-sulfat) und beschrieb als Erster dessen sympathomimetische Wirkung (Alles 1933). 1937 wurde vom amerikanischen Psychiater Charles Bradley mit diesem Benzedrin erstmals ein Amphetaminderivat bei sogenannten "Problemkindern" eingesetzt, wenn auch zunächst zur experimentellen Behandlung von Kopfschmerzen. Benzedrin wurde zur damaligen Zeit hauptsächlich zur Inhalationstherapie bei Bronchialasthma bei Erwachsenen verordnet, war aber auch für seine stimmungsaufhellende und aufweckende Wirkung bekannt. Bradley stellte bei seinen Patienten unerwartete Veränderungen des Verhaltens fest: Die Kinder zeigten eine Verbesserung der Schulleistungen, der emotionalen Reaktion und bei sozialen Interaktionen (Bradley 1936). Es schien eine paradoxe Wirkung zu sein: Ein antriebssteigerndes Medikament für Erwachsene wirkte bei Kindern beruhigend. In den darauffolgenden Jahren veröffentlichte Bradley mehrere Studien über die Wirkung von Benzedrin bei verhaltensauffälligen Kindern mit stets positiven Ergebnissen, auch wenn sein damaliges Studiendesign ohne Verblindung oder Placebo-Kontrollen nicht mehr dem heutigen akademischen Standard entspricht und seine Ergebnisse von der Fachwelt über viele Jahre größtenteils ignoriert wurden (Baumeister et al. 2012; Strohl 2011). Außerdem räumte er eine hohe Prävalenz an Nebenwirkungen wie Tachykardie und Angespanntheit ein (Zimmerman und Burgemeister 1958).

1.2.1.2 Historische Entwicklung: MPH

Im Jahre 1944 wurde die Substanz Methylphenidat, ein weiteres Amphetaminderivat, durch den Chemiker Leandro Panizzon in den Laboratorien der Firma Ciba, heute Novartis, in Basel synthetisiert. Der Hauptvorteil von MPH gegenüber Amphetamin und anderen Derivaten ist der, dass es ein schwächeres Stimulans mit kürzerer Halbwertszeit und geringerem Nebenwirkungsprofil ist (Baumeister et al. 2012). Entwickelt wurde es als mildes, ausgesprochen gut verträgliches Psychotonikum für Erwachsene, einzuordnen irgendwo zwischen Koffein und Amphetamin. Mögliche Indikationsgebiete waren gesteigerte, auch medikamentenassoziierte Ermüdbarkeit, depressive Verstimmungen, seniles Verhalten, Psychoneurosen und Narkolepsie (NM M. Ritalin (methylphenidate) 1956). 1954

wurde es patentiert, unter dem Handelsnamen Ritalin® in Deutschland rezeptfrei und in der Schweiz schon damals rezeptpflichtig auf den Markt gebracht und noch im selben Jahr in der Ärztezeitung „Klinische Wochenschrift“ als neuartige Substanz präsentiert (Meier et al. 1954). 1958 wurde die erste Studie veröffentlicht, in der MPH bei Kindern mit emotionalen Problemen und Verhaltensauffälligkeiten eingesetzt wurde. Man erhoffte sich weniger Nebenwirkungen als beim bislang für diese Indikation verwendeten Benzedrin. Tatsächlich zeigte sich unter MPH-Therapie bei 65% der Probanden eine klare Verbesserung der Symptomatik bei gleichzeitig vergleichsweise weniger und vor allem milderen Nebenwirkungen (Zimmerman und Burgemeister 1958). Die Fünfzigerjahre waren eine Zeit der „pharmakologischen Revolution“, welche auch an der Psychiatrie mit der Entdeckung und dem rasant ansteigenden Einsatz von Neuroleptika, Tranquilizern und Antidepressiva nicht spurlos vorüberging. Durch die Entwicklung und den Erfolg der neuen Psychopharmaka bei Erwachsenen änderte sich auch die generelle Einstellung zu deren Einsatz bei Kindern und speziell die Wahrnehmung von MPH als potentielle Therapieoption bei Kindern mit Verhaltensstörungen (Singh 2002). Dass die Fachwelt in diesem Zeitraum Definition und bisherige Erkenntnisse neu ordnete, dem Krankheitsbild mit „hyperkinetische Störung der Kindheit“ 1957 einen neuen und einheitlichen Namen gab und sich in breitem Konsens für eine biologisch-organische Ursache aussprach, tat sein Übriges dazu bei (Laufer und Denhoff 1957). Eine organische Behandlung für eine organische Erkrankung schien nur einleuchtend, so dass die Verschreibungszahlen rasch anstiegen. 1970 erschien in der Washington Post ein unwissenschaftlicher Zeitungsartikel, „Omaha Pupils given „Behavior“ Drugs“, der erstmalig eine öffentliche Diskussion über die inzwischen weit verbreitete Psychopharmaka-Behandlung bei Kindern nach sich zog, wenn auch vorwiegend über den damals noch verbreiteteren Einsatz Amphetamins. Der Artikel machte auf die steigende Zahl der Verschreibungen und die liberale Verschreibungspraxis aufmerksam (Maynard 1970). Als Reaktion auf den öffentlichen Druck rief die amerikanische Regierung eine Sonderkommission ein. Auch der Verband der Kinderärzte setzte sich kritisch mit der medikamentösen Behandlung der hyperkinetischen Störung der Kindheit auseinander (Weiss et al. 1970). Die Diagnosestellung und Indikationsstellung zur pharmakologischen Therapie wurden nach den 50er Jahren und dem Boom der Psychopharmaka-Industrie wieder kritischer hinterfragt. Es folgten dennoch viele weitere Studien, die die Wirksamkeit MPH bei Aufmerksamkeits- und Hyperaktivitätsstörungen (Hanwella et al. 2011) und seine Überlegenheit gegenüber allen nicht-pharmakologischen Interventionen (Brown et al. 2005; The MTA Cooperative Group 1999) belegen, so dass sich Medikamente mit dem Wirkstoff MPH trotz kontroverser Diskussion und auch aufgrund mangelnder Alternativen als Standardtherapie für die ADHS etabliert haben. Die weltweite Verschreibungsrate liegt mittlerweile bei 2,4 Milliarden Tagesdosen pro Jahr (The Pharmaceutical Journal 2015), in Deutschland bei 60 Millionen Tagesdosen pro Jahr (Schwabe und Paffrath 2015).

1.2.2 Chemische Eigenschaften

Methylphenidat ist genauso wie Amphetamin ein Phenylethylaminderivat.
Die Summenformel lautet $C_{14}H_{19}NO_2$. Es unterscheidet sich von Dopamin durch das Fehlen einer Hydroxy-Gruppe, was ihm die Überwindung der Blut-Hirn-Schranke erlaubt. Es hat zwei chirale Zentren und demnach vier Konfigurationsisomere, welche in je zwei links (lat. **s**inister) und rechts (lat. **r**ectus) drehende Razemate unterteilt werden: Die (2R,2'R)-, die (2S,2'S)-, die (2R,2'S)- und die (2S,2'R)-Form. Im klinischen Gebrauch in Deutschland finden sich das Razemat des D (*lat.* **d**exter=rechts)- und L (*lat.* **l**aevus=links)-threo-Enantiomers im Verhältnis 1:1, da es sich bei der threo-Form um die pharmakodynamisch aktive Konfiguration handelt (Fachinformation des Arzneimittel-Kompendiums der Schweiz: Ritalin®/-SR/-LA). Später stellte sich heraus, dass das D-threo-Enantiomer, auch Dexmethylphenidat genannt, nochmal um das Zehnfache potenter als das L-threo-Enantiomer ist (Heal und Pierce 2006). Aus diesem Grund wurde im Jahr 2010 ein aus reinem Dexmethylphenidat bestehendes Medikament mit dem Produktnamen Focalin® auf den Markt gebracht (Sugrue et al. 2014). Das L-Enantiomer wird inzwischen als ebenfalls pharmakologisch inaktiv betrachtet, auch wenn neue Veröffentlichungen auf eine mögliche antidepressive Wirkung hindeuten (Midha et al. 2001b). In Tablettenform liegt MPH, ob Razemat oder isoliertes Dexmethylphenidat, immer als Methylphenidathydrochlorid vor, da es so weiß, geruchlos, kristallin und gut wasserlöslich ist (FDA - U.S.

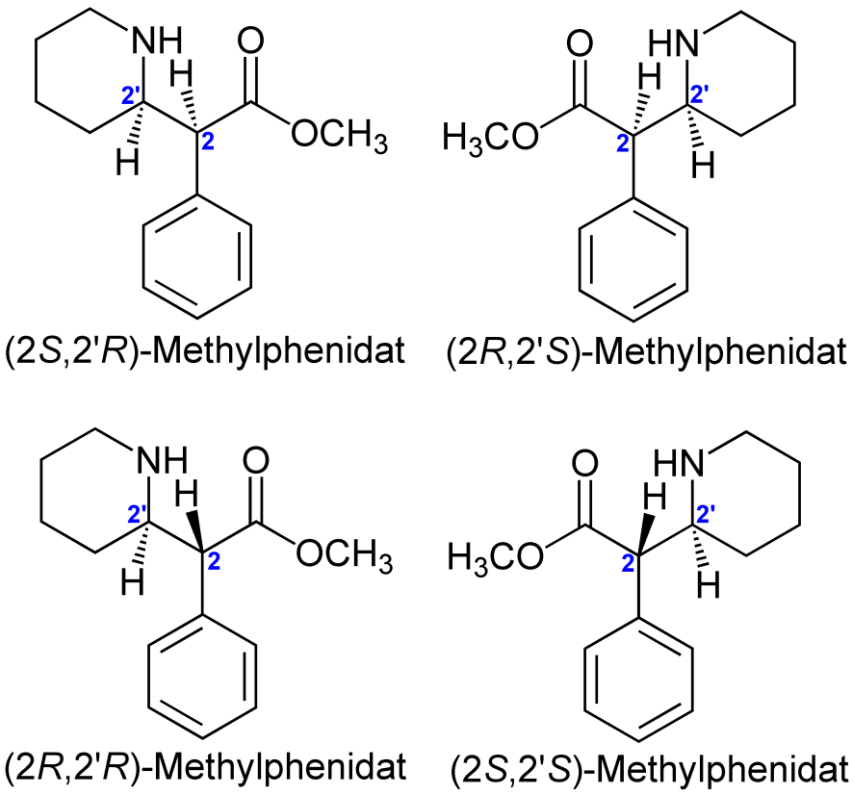


Abbildung 8: Stereoisomere von Methylphenidat (Quelle: https://de.wikipedia.org/wiki/Methylphenidat, 16.04.2017)

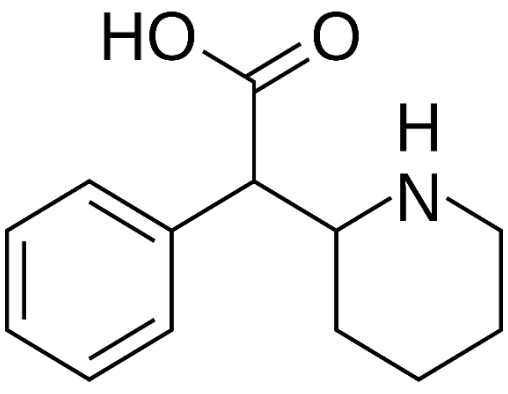


Abbildung 7: Strukturformel Ritalinsäure (vereinfacht, ohne Stereochemie) (Quelle: https://en.wikipedia.org/wiki/Ritalinic_acid, 16.04.2017)

Food and Drug Administration 2015). Erstes Abbauprodukt von MPH ist die durch Entesterung entstehende Ritalinsäure (RS). Durch ihre längere Halbwertszeit in Speichel und Serum ist sie ebenfalls für das therapeutische Drug Monitoring (TDM) von Interesse, da über ihre Konzentration potenziell Rückschlüsse auf Compliance und Dosis der letzten Tage möglich sind (Marchei et al. 2010b).

1.2.3 Pharmakologische Eigenschaften

1.2.3.1 Pharmakokinetik

Die Bioverfügbarkeit nach oraler Einnahme des Razemats liegt bei etwa 30%, die des isolierten D-threo-Enantiomers (Dexmethylphenidat) etwas höher (Kimko et al. 1999). Eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat auf diese wahrscheinlich keinen Effekt (Lee et al. 2003; Pentikis et al. 2002), auch wenn einzelne Ergebnisse sogar auf eine Steigerung der Bioverfügbarkeit hinweisen (Midha et al. 2001a). Die Absorptionsgeschwindigkeit wird durch simultane Nahrungsapplikation entweder nicht verändert (Midha et al. 2001a) oder gar erhöht (Chan et al. 1983). MPH überquert leicht die Blut-Hirn-Schranke. Bei nicht-retardierten Präparaten tritt die zu erwartende Wirkung, eine ausreichende Dosierung vorausgesetzt, innerhalb einer Stunde nach Einnahme ein. In Speichel und Serum ist es bereits nach 30 Minuten nachweisbar (Kempf 2015; Marchei et al. 2010b). Die Wirkdauer liegt bei bis zu vier, die Plasmahalbwertszeit bei zwei bis drei Stunden. Maximale Plasma- und Speichelkonzentrationen werden ebenfalls nach etwa zwei bis drei Stunden erreicht (Marchei et al. 2010a). Im klinischen Setting wird MPH jedoch häufig in Form eines retardierten Präparates eingesetzt und zeigt in dem Fall ein entsprechend verändertes pharmakokinetisches Profil (siehe Kapitel „Darreichungsformen“) in Serum und Speichel. Eine deutliche interindividuelle Variabilität des Dosis-Wirkungs-Verhältnisses unter den Probanden wurde in wissenschaftlichen Studien dokumentiert (Kempf 2015). Grund sind vor allem durch genetische und konstitutionelle Eigenschaften individuell variierende Resorption, Metabolisierung und Elimination des Wirkstoffes (Kimko et al. 1999). Aus diesem Grund lässt sich allein über die im Körper ankommende Konzentration und nicht die verabreichte Dosis die Wirkstärke bestimmen sowie eine individuell optimale Medikamentendosis festlegen.

1.2.3.1.1 Pharmakokinetik im Speichel

Als schwache Base (pK_S=8,9; Seçilir et al. 2013) akkumuliert MPH genau wie andere Amphetamin-ähnliche Stimulantien (La Torre et al. 2004a; Navarro et al. 2001) verstärkt im Speichel, der normalerweise saurer als Blut ist. Generell treten pharmakologisch aktive Moleküle, sofern es sich um nicht-ionisierte Wirkstoffe handelt, bis zu einer gewissen Größe durch passive Diffusion in den Speichel über. Da der Ionisationsgrad und damit die Lipophilie nicht nur vom pK_S des Wirkstoffes, sondern auch vom Umgebungs-pH abhängt, kann das Verhältnis zwischen ionisiertem und nicht-ionisiertem Anteil eines Pharmakons je nach Medium variieren (Dvorchik und Vesell 1976). MPH als

leicht basische Struktur kommt im Blut vor allem in der nicht-ionisierten Form vor und kann so, auch, weil es sich um ein relatives kleines Molekül (233 Da; Kempf 2015) handelt, problemlos passiv in den saureren Speichel diffundieren (Marchei et al. 2010b). Es wird angenommen, dass es sich aufgrund der dort vorherrschenden chemischen Verhältnisse verstärkt in die ionisierte Form umwandelt, welche nicht zurückdiffundieren kann (Stegmann et al. 2015). Dies würde in der eingangs erwähnten Ansammlung im Speichel resultieren. Davon abgesehen ist das pharmakokinetische Profil von MPH im zeitlichen Verlauf in Speichel und Blut sehr ähnlich (r=0,72-0,79; Marchei et al. 2010a; Marchei et al. 2010b), was das Ziehen von Rückschlüssen von der Speichel- auf die Plasmakonzentration theoretisch möglich macht. Nach Einnahme eines Präparates mit verzögerter Wirkstofffreisetzung ist MPH mindestens sieben Stunden, in Einzelfällen sogar über 24 Stunden nach Einnahme noch im Speichel nachweisbar (Kempf 2015). Die MPH-Konzentration im Speichel ist den wenigen bisherigen Studien zufolge etwa um das 4- (Stegmann et al. 2015) bis 13,4-fache (Marchei et al. 2010a) höher als die im Blut. Das Abbauprodukt Ritalinsäure hingegen ist ein saurer Metabolit und verhält sich daher in seiner Plasma/Speichel-Verteilung entgegengesetzt (Marchei et al. 2010a). Das genaue Verhältnis von MPH-Konzentrationen im Speichel zu denen im Serum ist sehr variabel und zeigt in einigen wissenschaftlichen Studien eine inverse Korrelation mit dem Speichel-pH-Wert. Je niedriger der pH-Wert im Speichel, desto höher war dabei die absolute und die im Vergleich zum Plasma relative MPH-Konzentration im Speichel (Stegmann et al. 2015). Dies lässt sich anhand der leicht basischen Eigenschaft des MPH gut nachvollziehen. Der pH-Wert wiederum ist in seiner Variabilität unter anderem von der Tageszeit, der Ernährung und dem Gesundheitszustand abhängig (Kempf 2015).

1.2.3.2 Darreichungsformen

MPH-Präparate werden im klinischen Bereich praktisch ausschließlich oral verabreicht und nach Einnahme schnell im gastrointestinalen System resorbiert. Aufgrund eines hohen First-Pass-Effektes liegt die orale Bioverfügbarkeit bei 22±8% für das D-Enantiomer und 5±3% für das L-Enantiomer (Fachinformation des Arzneimittel-Kompendiums der Schweiz: Ritalin®/-SR/-LA). Die orale Verabreichung von MPH zu therapeutischen Zwecken ist in verschiedenen Formen möglich: IR („immediate-release“) für eine direkte Wirkung mit einer Wirkdauer von drei bis vier Stunden und der Notwendigkeit mehrmals täglicher Einnahme, SR („sustained-release“) für eine verzögerte, länger andauernde Freisetzung des Wirkstoffes mit einer Wirkdauer von acht Stunden, OROS („osmotic-release oral system“) für eine schnelle und dennoch langanhaltende Wirkung über 12 Stunden (Modi et al. 2000) und die neuste Variante SODAS („spheroidal oral drug absorption system“), welche ebenso wie OROS eine schnelle und gleichzeitig lange konstante Wirkung verspricht. Bezüglich ihrer Bioverfügbarkeit unterscheiden sich die verschiedenen Präparate nicht voneinander (Modi et al. 2000; Tuerck et al. 2007). Die im Kapitel „Pharmakokinetik“ beschriebenen Eigenschaften beziehen sich auf den reinen,

unverpackten Wirkstoff MPH und damit auf die nicht-retardierte Form. Da das Missbrauchspotential vor allem von der Anflutungsgeschwindigkeit abhängt, ist es bei retardierten Präparaten im Vergleich zu IR-Präparaten, auch wenn dieselbe Maximalkonzentration erreicht wird, generell reduziert (Spencer et al. 2006).

1.2.3.2.1 IR („immediate release“)

Die schnell-wirksamen IR-Präparate werden vor allem zu Beginn der MPH-Therapie bei der Suche nach der optimalen Dosierung angewandt. Sie lassen sich leicht in ihrer Dosis variieren, haben jedoch den Nachteil, dass sie aufgrund ihrer geringen Wirkdauer von vier Stunden mehrmals täglich eingenommen werden müssen. Dies führt einerseits zu stärkeren Konzentrationsschwankungen während des Tages und andererseits zu einer höheren Variabilität der einzelnen Tageskonzentrationen untereinander. Insgesamt liegt der Medikamentenspiegel zu einem größeren Anteil des Tages außerhalb des therapeutischen Fensters als es bei länger wirkenden Präparaten der Fall ist (Steele et al. 2006). Dazu nimmt die Compliance durch die mehrmals tägliche Applikation ab. Außerdem ist eine erneute Einnahme während des Schultages nötig, was zu sozialer Stigmatisierung und administrativen Problemen mit der Schule führen kann (Modi et al. 2000).

1.2.3.2.2 SR („sustained-release“)

SR-Präparate wurden mit einer magensaftresistenten Kapselhülle entwickelt, um eine verzögerte und dafür längere Wirkdauer zu erreichen und damit nur einmal tägliche Medikamentenapplikationen zu ermöglichen. Die Wirkdauer liegt bei acht Stunden und damit doppelt so hoch wie bei der IR-Formel, es wird jedoch aufgrund der auf einen größeren Zeitraum verteilten, gleichmäßigen Freisetzung nicht dieselbe Maximalkonzentration erreicht (Birmaher et al. 1989). Auch der Wirkeintritt ist wegen der verzögerten Freisetzung signifikant später (Pelham et al. 1987). Der maximale Wirkspiegel wird vier Stunden nach Einnahme erreicht (Modi et al. 2000). Die klinische Effektivität ist niedriger als die von IR-Präparaten (Dulcan 1990; Pelham et al. 1987) – möglicherweise aufgrund des vergleichsweise flachen Anstiegs der MPH-Plasmakonzentration (Greenhill 1992). Als Resultat müssen bei einem Wechsel von IR- auf SR-Pharmakon fast alle Patienten eine vergleichsweise höhere Dosis oder morgens zusätzlich eine kleine Dosis MPH-IR nehmen, um einen zufriedenstellenden klinischen Effekt zu erreichen (Gormez et al. 2013). Die Compliance wird durch diesen Wechsel jedoch stark verbessert (Gajria et al. 2014). Ein typisches Präparat ist das inzwischen nur noch selten angewandte Ritalin® SR.

1.2.3.2.3 OROS („osmotic-release oral system“)

OROS ist eine Weiterentwicklung des SR-Präparates und wurde im Jahr 2000 unter dem Namen Concerta® von der FDA zugelassen (Katzman und Sternat 2014). Das Präparat besteht ebenfalls aus einer Kapsel mit einem magensaftresistenten Überzug, auf dessen Außenseite sich jedoch ein sofort wir-

kender Anteil des Wirkstoffs befindet. Der Anteil des in einer Tablette enthaltenen sofort-wirksamen MPH liegt bei 22% (Kappeler 2007). So wird ein im Gegensatz zur SR-Struktur ebenso rascher Wirkeintritt wie bei nicht-retardierten Präparaten sichergestellt, während der Rest des Depots aufgrund des Säureschutzes langsam und kontinuierlich bis zehn Stunden nach Einnahme freigesetzt wird, was einen ca. 12 Stunden andauernden klinischen Effekt bis in den frühen Abend garantiert. Die Plasmakonzentration steigt in den ersten ein bis zwei Stunden rapide an, gefolgt von einem langsameren Anstieg in den darauffolgenden drei bis vier Stunden. Spitzenkonzentrationen werden sechs bis acht Stunden nach Medikamentenkonsum erreicht und sind in Relation zur Dosis niedriger als bei IR- und SR-Präparaten. Daran schließt eine langsame Konzentrationsabnahme an, bis diese nach spätestens 24 Stunden wieder den Nullpunkt erreicht hat (Modi et al. 2000). Ebenso wie bei SR-Formeln ist auch bei OROS-Therapie die Compliance derjenigen bei Therapie mit IR-Präparaten klar überlegen (Gajria et al. 2014). Im Gegensatz zu SR ist jedoch auch die klinische Effektivität aufgrund des biphasischen pharmakologischen Profils der von IR ebenbürtig oder gar leicht überlegen (Pelham et al. 2001; Steele et al. 2006).

1.2.3.2.4 SODAS („spheroidal oral drug absorption system")

SODAS ist ebenfalls ein retardiert wirkendes Freisetzungssystem. Die bekanntesten Vertreter dieser Klasse sind Ritalin® LA („long-acting"), Medikinet® retard, Equasym™ retard und Focalin® XR, ersteres ist seit 2007 in Deutschland zugelassen. Ähnlich wie das OROS-Prinzip simuliert SODAS eine biphasische Freigabe von MPH. Die SODAS-Kapseln enthalten zur einen Hälfte Micropellets mit sofort verfügbarem und zur anderen mit retardiertem bzw. im Fall der Equasym™ retard-Kapseln zu 30% mit sofort verfügbarem und zu 70% mit retardiertem MPH. Die Micropellets, aus denen MPH verzögert freigesetzt wird, haben eine aus löslichen und unlöslichen Polymeren bestehende Membran, welche so die Diffusionsprozesse des MPH aus dem Inneren kontrolliert. Ein Vorteil des SODAS-Systems ist, dass die Kapseln problemlos geöffnet und die darin enthaltenen Micropellets in eine kalte Flüssigkeit oder Mahlzeit eingestreut werden können (Kappeler 2007). SODAS-Präparate erreichen aufgrund des höheren Anteils an sofort-wirksamem MPH einen stärkeren Anstieg der Wirkstoffkonzentration im Blut mit höheren Maximalwerten als solche mit dem OROS-Prinzip (Markowitz et al. 2003). Spitzenkonzentrationen in Speichel und Serum werden etwa zwei bis drei und fünf bis sechs Stunden nach Einnahme erreicht (Kempf 2015). Die Wirkdauer liegt je nach Höhe der Dosis bei 12 bis 14 Stunden (Spencer et al. 2011). Ein Wechsel von IR- auf SODAS-Präparate ist ohne Verschlechterung der Symptomatik möglich (Maia et al. 2008).

1.2.3.3 Metabolisierung und Elimination

Der Abbau im menschlichen Körper geschieht rasch und fast komplett über Entesterung durch die humane Carboxylesterase hCES1 (Meyer et al. 2014) zum pharmakologisch inaktiven Carbonsäu-

remetaboliten D,L-threo-Ritalinsäure. Dessen maximale Serumkonzentration wird ca. 2 Stunden nach Einnahme erreicht und ist 30- bis 50-fach höher als die von MPH. Da die Halbwertszeit von RS mit vier Stunden doppelt so hoch wie die von MPH und die Ausscheidung fast ausschließlich renal ist, ist eine Akkumulation bei niereninsuffizienten Patienten möglich, jedoch therapeutisch folgenlos. Lediglich 1-3% des Abbauproduktes wird gastroenteral über Faeces ausgeschieden. Nur kleine Mengen (<1%) von unverändertem MPH erscheinen im Urin (Fachinformation des Arzneimittel-Kompendiums der Schweiz: Ritalin®/-SR/-LA). Bei gleichzeitigem Konsum von MPH und Alkohol bildet sich Ethylphenidat, welches ebenfalls zu RS abgebaut oder zunächst wieder zu MPH umgewandelt wird (Negreira et al. 2016).

1.2.3.4 Interaktionen

Es ist nicht bekannt, wie MPH die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewandten Arzneimitteln beeinflussen kann (Fachinformation des Arzneimittel-Kompendiums der Schweiz: Ritalin®/-SR/-LA). Deshalb ist besonders bei Kombination mit Medikamenten mit enger therapeutischer Breite Vorsicht geboten. MPH wird nicht in klinisch relevantem Ausmaß von Cytochrom P450 abgebaut und hat umgekehrt auch keine hemmende oder stimulierende Wirkung auf CYP-Enzyme (FDA - U.S. Food and Drug Administration 2015). Aufgrund seiner sympathomimetischen Wirkung kann MPH potentiell die Wirkung von Antihypertensiva abschwächen. Als Hemmer der Dopamin-Wiederaufnahme sind außerdem Veränderungen der Effektstärke von dopaminergen Wirkstoffen möglich. Die Wirkstärke von Dopamin-Agonisten wie L-Dopa (Camicioli et al. 2001) oder trizyklischen Antidepressiva (Naor et al. 1992) kann erhöht, die von Dopamin-Antagonisten wie Antipsychotika (Janowsky et al. 1973) gesenkt werden. Fallberichte deuten auf eine potentielle Interaktion mit Cumarin-Antikoagulantien hin, eine solche konnte aber in größeren Studien nicht bestätigt werden (FDA - U.S. Food and Drug Administration 2015; Fachinformation des Arzneimittel-Kompendiums der Schweiz: Ritalin®/-SR/-LA).

1.2.4 Wirkmechanismus

Als Amphetaminderivat gehört MPH zur pharmakologischen Gruppe der indirekten Sympathomimetika. Es führt im gesamten Körper zu ähnlichen Effekten wie die Aktivierung sympathischer Nervenfasern. Im Gegensatz zu direkten Sympathomimetika wirkt es aber am präsynaptischen Nervenende, wo es die Transporter hemmt, welche für den Rücktransport der Neurotransmitter Noradrenalin und Dopamin aus dem synaptischen Spalt in die Nervenfaser verantwortlich sind (Wilens 2006). So erhöht MPH die Konzentration an freiem Noradrenalin und Dopamin sowie deren Wirkdauer an den entsprechenden postsynaptischen Rezeptoren. Der Kanal für die Wiederaufnahme von Dopamin wird stärker gehemmt als der für Noradrenalin (Heal und Pierce 2006), weshalb der durch MPH hervorgerufene Anstieg der Dopamin-Konzentration größer ausfällt. Darüber hinaus zeigt MPH eine Affinität zu den Serotonin-Rezeptoren 5-HT_{1A} (Markowitz et al. 2009) sowie 5-HT_{2B} (Markowitz et al. 2006)

und scheint hier als schwacher Agonist zu wirken, auch wenn die klinische Relevanz unklar ist. Der Mechanismus, durch welchen es seine mentalen und verhaltensmäßigen Wirkungen bei Kindern ausübt, ist nicht schlüssig geklärt. Oft wird von einem paradoxen Effekt gesprochen: Ein Medikament mit eigentlich stimulierenden Eigenschaften, chemisch eng verwandt mit dem Aufputschmittel Amphetamin, sorgt bei Kindern mit ADHS für eine Verbesserung der Aufmerksamkeit und senkt deren Hyperaktivität sowie Impulsivität (Shang et al. 2015).

1.2.5 Indikationen

Präparate mit dem Wirkstoff MPH sind im deutschsprachigen Raum zur Behandlung von ADHS bei Kindern ab einem Alter von sechs Jahren und bei Erwachsenen indiziert, sofern sich andere therapeutische Maßnahmen alleine als unzureichend erweisen. Auch für die Behandlung von Narkolepsie, also zwanghaften Schlafanfällen während des Tages, ist MPH im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zugelassen (Fachinformation des Arzneimittel-Kompendiums der Schweiz: Ritalin®/-SR/-LA).

1.2.6 Anwendung und Dosierung

Eine komplette und ausführliche körperliche Untersuchung sowie Anamneseerhebung bezüglich persönlicher und familiärer medikamentöser Vorgeschichte mit besonderem Fokus auf kardiale Auffälligkeiten ist vor Beginn der pharmakologischen Therapie Pflicht. Auch eine Risikoeinstufung bezüglich möglichen Medikamentenmissbrauchs sollte erfolgen (National Institute for Health and Care Excellence 2008).

Zu Beginn der Therapie wird MPH in einer rasch freisetzenden, kurz wirksamen Form als IR-Präparat verabreicht, da es so besser steuerbar ist. Begonnen werden sollte mit einer niedrigen Dosis von 5mg ein bis zwei Mal täglich. Jede Woche kann die Dosis um 5-10mg erhöht werden, bis die erwünschte Wirkung eintritt oder keine klinische Verbesserung mehr erreicht wird. Auf Nebenwirkungen sollte dabei genauestens geachtet werden. Die durchschnittliche Tagesgesamtdosis beträgt 20-30mg, sie sollte 60mg bei Kindern und 80mg bei Erwachsenen nicht überschreiten und mit IR-Präparaten auf zwei bis drei Einzelgaben aufgeteilt werden. Später kann bei Bedarf auf ein Retard-Präparat umgestiegen werden (Fachinformation des Arzneimittel-Kompendiums der Schweiz: Ritalin®/-SR/-LA; National Institute for Health and Care Excellence 2008).

Der Zeitpunkt der Medikamenteneinnahme sollte so gewählt werden, dass die Wirkung (siehe Kapitel „Pharmakokinetik“ für genaues Wirkprofil der einzelnen Präparate) mit den Zeiten der größten schulischen und sozialen Schwierigkeiten sowie Verhaltensauffälligkeiten des Patienten zusammenfällt (Fachinformation des Arzneimittel-Kompendiums der Schweiz: Ritalin®/-SR/-LA). Die Sicherheit und Wirksamkeit einer einjährigen Therapie mit MPH wurde mehrfach bestätigt (Adler et al. 2011; Ginsberg et al. 2014). Für langfristigere Anwendungen ist die Studienlage dünn, auch wenn Tierversuche

über mehrere Jahre keine neuromorphologischen Veränderungen, Abweichungen der Entwicklung oder ansteigende Gefahr für Substanzmissbrauch feststellen konnten (Gill et al. 2012) und eine jahrelange Anwendung in der klinischen Praxis Standard ist. Trotzdem sollte eine pharmakologische Therapie nicht zeitlich unbegrenzt erfolgen und dessen Wirksamkeit sowie Notwendigkeit vom behandelnden Arzt mit Hilfe von Auslassversuchen regelmäßig überprüft werden (Fachinformation des Arzneimittel-Kompendiums der Schweiz: Ritalin®/-SR/-LA).

1.2.7 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Zu den typischen Nebenwirkungen von MPH gehören Appetitlosigkeit, Schlafstörungen, Kopf-, Bauchschmerzen, Wachstumsretardierung, erhöhter Blutdruck und Puls, Gereiztheit, Tic-Störungen, Mundtrockenheit, Schläfrigkeit sowie Schwindel (Biederman et al. 2006; Thapar und Cooper 2015). Auch die häufigsten kommen bei weniger als der Hälfte der Patienten vor und sind selten so stark, dass sie zum Absetzen des Medikamentes führen (Barkley et al. 1990). Durch gezieltes Weglassen der Medikation an Tagen, an denen sie nicht zwingend benötigt wird (wie etwa in den Schulferien oder am Wochenende), lässt sich eine mögliche körperliche Entwicklungsverzögerung durch Appetithemmung und Wachstumsretardierung bis zu einem gewissen Grad ausgleichen (Thapar und Cooper 2015). Die Wirkung auf Herz und Kreislauf sollte, da es sich bei MPH um ein zentral wirksames Sympathomimetikum handelt, genau und kritisch beobachtet werden. Ein minimaler, aber signifikanter Anstieg der Herzfrequenz und des diastolischen Blutdrucks ist bei regelmäßiger Einnahme ebenso nachgewiesen wie eine erhöhte Arrhythmie-Wahrscheinlichkeit (Arcieri et al. 2012). Die medikamentöse Behandlung von ADHS durch MPH steht jedoch in keinem nachgewiesenen Zusammenhang mit einer erhöhten Rate an QT-Zeit-Verlängerungen, plötzlichem Herztod, akutem Herzinfarkt oder Schlaganfall (Bange et al. 2014; Cortese et al. 2013), auch wenn einzelne Fallberichte von Myokardinfarkt und sogar kardialem Tod bei Patienten unter MPH-Therapie vorliegen (FDA - U.S. Food and Drug Administration 2006; Hole und Schjøtt 2014; Munk et al. 2015).
Da Stimulanzien ein relevantes Gefahrenpotential für Medikamentenmissbrauch bergen, sollte der behandelnde Arzt bei jedem Routinetermin diese Möglichkeit eruieren und bei Verdacht von einer Fortsetzung der pharmakologischen Behandlung absehen oder auf eine andere Therapieform umsteigen (Fachinformation des Arzneimittel-Kompendiums der Schweiz: Ritalin®/-SR/-LA).

1.2.8 Monitoring

Aufgrund der kardiovaskulären Effekte sollten Herzfrequenz und Blutdruck regelmäßig überprüft werden, wegen der häufig beobachteten initialen Wachstumshemmung und des möglichen Appetitverlustes auch Körpergröße und -gewicht. Sobald eine konstante Dosis gefunden wurde, wird eine Kontrolle von Herzfrequenz und Blutdruck alle drei Monate, von Körpergröße und -gewicht alle sechs

Monate empfohlen. Die erhobenen Werte sollten mit der altersentsprechenden Norm verglichen werden (National Institute for Health and Care Excellence 2008).

1.2.9 Missbrauch

1.2.9.1 Definition

Unter Missbrauch versteht man, dass die Substanz zu einem anderen als dem verschriebenen Zweck oder von einer anderen Person, als der, welcher es verschrieben wurde, genutzt wird. Darunter fällt der Gebrauch zur mentalen Leistungssteigerung genauso wie der Freizeit-Konsum zu Entspannungs- oder Aufputschzwecken. Eine körperliche oder psychische Abhängigkeit muss beim Missbrauch nicht zwingend vorliegen. Sie ist häufig vorhanden, wenn er sich so intensiviert, dass die Menge oder die Art des Konsums (bspw. intravenös oder nasal) schädlich für den Verbraucher oder dritte Personen ist (Clemow und Walker 2014). Chronischer Missbrauch von MPH-Präparaten kann zu ausgeprägter Toleranz und psychischer Abhängigkeit mit abnormalem Verhalten in unterschiedlicher Ausprägung führen. Insbesondere bei parenteralem Abusus sind sogar akute psychotische Episoden möglich. Generell sollten Präparate mit dem Wirkstoff MPH wegen des Potenzials von Missbrauch und Zweckentfremdung bei Patienten mit bekannter Drogen- oder Alkoholabhängigkeit mit Vorsicht angewendet werden, weshalb sie auch dem Betäubungsmittelgesetz unterliegen (Fachinformation des Arzneimittel-Kompendiums der Schweiz: Ritalin®/-SR/-LA).

1.2.9.2 Epidemiologie

Mit einem seit mittlerweile Jahrzehnten anhaltenden Anstieg der Verschreibungshäufigkeit geht durch die Allgegenwärtigkeit und leichtere Verfügbarkeit ganz natürlich auch eine erhöhte Gefahr der illegalen Weiterverbreitung und des Substanzmissbrauchs einher. 2002 bekannten 21 Millionen der über 12-jährigen US-Amerikaner im „National Survey on Drug Use and Health“, schon einmal verschreibungspflichtige Stimulanzien missbraucht zu haben. Ein alarmierender Anteil von 7,3 Millionen Personen und damit 34,7% aller Fälle gingen davon komplett oder zumindest teilweise auf ADHS-spezifische Medikation zurück (Kroutil et al. 2006).

1.2.9.3 Pharmakokinetische Ursachen

Der medikamentöse, stimulierende Effekt auf das dopaminerge Nervensystem ist sowohl für die ADHS-Therapie als auch für die Entwicklung einer Substanzabhängigkeit essentiell (Clemow und Walker 2014). Man geht davon aus, dass besonders die stimulierende Wirkung auf D1-Dopamin-Rezeptoren im Nucleus accumbens und striato-orbitofrontalen Kortex einher mit dem dadurch entstehenden Euphoriegefühl Ursache einer möglichen Abhängigkeit ist (Morton und Stockton 2000). Wirkort (v. a. im Striatum) und Rezeptorbindungsaffinität von MPH sind beinahe identisch zum bekannten Suchtmittel Kokain. Ausschlaggebend für ein „High“-Gefühl ist ein schnelles Anfluten des

Wirkstoffes im Gehirn. Bei nicht zugelassener intravenöser Applikation von MPH wird ein solches erreicht und dadurch ein vergleichbares Euphoriegefühl wie bei intravasaler Kokaingabe erzielt (Volkow et al. 1995). Alternativ führt auch der Missbrauch von MPH durch intranasale Einnahme zu einem schnellen Anstieg der Wirkstoffkonzentration im Gehirn mit Rauschgefühl und Gefahr der Abhängigkeit (Morton und Stockton 2000). Bei der für ADHS-therapeutische Zwecke typischen oralen Verabreichung von MPH hingegen zeigt sich ein langsames Anfluten im Gehirn, so dass kein „High"-Gefühl entsteht. Eine sich nur durch orale Einnahme entwickelnde Substanzabhängigkeit ist also seltener und unwahrscheinlicher (Volkow et al. 1998). Einem großen Teil des Missbrauchs von MPH liegt aber gar keine Abhängigkeit zugrunde. Viel mehr steht eine erhoffte Verbesserung der Konzentrations- und der generellen mentalen Leistungsfähigkeit im Vordergrund, weshalb eigentlich gesunde Probanden in entsprechenden Situationen wie Prüfungsphasen das Medikament nehmen und ADHS-Patienten im selben Zusammenhang ihre Medikation unerlaubt hoch- bis überdosieren (Lakhan und Kirchgessner 2012).

1.2.9.4 Missbrauch durch ADHS-Patienten

Individuen mit ADHS-Diagnose haben eine signifikant höhere Prävalenz für den Missbrauch ihrer Medikation (22-29%) und deren illegale Weiterverbreitung (11-44%) als gleichaltrige Personen mit anderen psychiatrischen Erkrankungen und entsprechender medikamentöser Behandlung. Der Großteil entfällt auf Patienten mit sofort-wirksamen MPH-Präparaten. 22% der ADHS-Patienten haben ihre Medikation schon absichtlich überdosiert, 10% sie zum Erreichen eines „High"-Gefühls missbraucht und 31% sie verbotenerweise in Kombination mit Alkohol oder Drogen eingenommen (Darredeau et al. 2007). Fast alle der Patienten, die ihre ADHS-Medikation missbrauchen oder weiterverbreiten, leiden unter mindestens einer der bei ADHS-Diagnose häufig ebenfalls vorhandenen psychiatrischen Komorbiditäten der Verhaltensstörung oder des chronischen Substanzmissbrauchs (Wilens et al. 2006). Umgekehrt nimmt fast niemand der Patienten unter MPH-Therapie ohne pathologischen Hang zum Substanzmissbrauch sein Medikament missbräuchlich ein. Eben diese häufige Komorbidität der ADHS macht es schwierig, die Missbrauchsgefahr von MPH richtig einzuschätzen. Immerhin betreiben zwischen 16 und 26% der ADHS-Patienten auch anderweitigen Substanzmissbrauch (Yoshimasu et al. 2012). Kinder, deren ADHS bis ins Erwachsenenalter persistiert, haben sogar eine 50-prozentige Lebenszeitprävalenz für die Entwicklung einer Abhängigkeit von anderen psychotropen Substanzen oder Drogen (Bukstein 2008). Die MPH-Missbrauchsprävalenz von ca. 25% unter den entsprechend therapierten ADHS-Patienten kann also Hinweis auf ein erhöhtes Suchtpotential des Medikamentes sein oder lediglich Ausdruck des besonderen Komorbiditäten-Profils dieser Population. Da die medikamentöse Therapie der ADHS die Wahrscheinlichkeit eines sich im späteren Verlauf des Lebens entwickelnden Missbrauchs von psychotropen Substanzen oder Drogen um das Dreifache und damit auf das Niveau von nicht an ADHS erkrankten Individuen senkt (Mannuzza et al. 2008;

Wilens et al. 2003), ist deren Notwendigkeit unumstritten. Um MPH-Missbrauch zu entdecken und zu verhindern sind vielmehr eine genaue Dokumentation der Anzahl an verschriebenen Präparaten und gelegentliche Kontrollen des Wirkstoffspiegels wie im Rahmen des therapeutischen Drug Monitorings nötig.

1.2.9.5 Missbrauch durch nicht an ADHS erkrankte Individuen

Der Großteil der nicht an ADHS Erkrankten erhofft sich von der Stimulanz eine Verbesserung der Konzentrationsfähigkeit und Steigerung der Produktivität. Zu dieser Gruppe gehören vor allem Studenten und ältere Schüler, aber auch Berufstätige mit intellektuell anspruchsvollen Jobs. Die Annahme, dass Stimulanzien auch bei gesunden Personen konzentrationssteigernd wirken, ist weitverbreitet. Tatsächlich gibt es bei diesem Klientel Anzeichen für eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit, besonders des Arbeitsgedächtnisses und der Verarbeitungsgeschwindigkeit, durch einmalige MPH-Einnahme (Linssen et al. 2014). Die meisten der MPH zur Optimierung ihrer akademischen Leistungen verwendenden Studenten bewerten dessen Effekt als positiv und hilfreich, jedoch ist die Datenlage noch zu dürftig, um klare Aussagen zu treffen (Rabiner 2013). Ein starker Placebo-Effekt, bestehend aus einer subjektiven Verbesserung der kognitiven Leistung und der Stimmung, konnte bei Studenten in der Annahme, MPH-Präparate erhalten zu haben, bereits ohne objektiv feststellbare Verbesserung in Studien nachgewiesen werden (Looby und Earleywine 2011). Dieser Effekt allein kann ausreichend für einen anhaltenden Substanzkonsum sein. Da die synthetische Herstellung von MPH aufwendig ist, stellt die illegale Weiterverbreitung von verschriebenen Präparaten die Hauptquelle dar (Merkel und Kuchibhatla 2009). 16-29% der US-amerikanischen Studenten, die Stimulantien verschrieben bekommen, wurden schon mindestens einmal darum gebeten, diese weiterzugeben, -verkaufen oder –tauschen (Wilens et al. 2008). Dementsprechend erhalten etwas weniger als zwei Drittel der illegalen Konsumenten ihre Stimulanzien von Verwandten oder Bekannten, der Rest und damit mehr als ein Drittel erlangt sie einem anonymen Fragebogen zufolge durch Diebstahl oder Täuschung. Etwa 20% geben an, sich durch bewusstes Simulieren von ADHS-typischen Symptomen bei einem Arzt Zugang zu entsprechender Medikation zu verschaffen (Novak et al. 2007). Je nach Studienlage haben 5-10% der Schüler und 5-35% der Studenten in den USA innerhalb des letzten Jahres nicht für sie verschriebene Stimulanzien eingenommen (Wilens et al. 2008). Eine überdurchschnittlich hohe Prävalenz findet sich unter Individuen mit weißer Hautfarbe, männlichem Geschlecht, unterdurchschnittlichen Noten bei überdurchschnittlicher Sorge um ihren akademischen Abschluss (Rabiner et al. 2009; Wilens et al. 2008) und bereits vorhandener Erfahrung mit dem Konsum von illegalen Drogen und/oder verschreibungspflichtiger Medikation (Sweeney et al. 2013) sowie unter Mitgliedern von Studentenverbindungen (Wilens et al. 2008). Als Gründe für den Missbrauch wurden vor allem eine erhoffte Verbesserung der Konzentration und Aufmerksamkeit (Rabiner et al. 2009), seltener das Erreichen eines Rauschzustandes und simple Neugierde angegeben

(Wilens et al. 2008). Aufgrund eines Mangels an nicht-invasiven, zuverlässig erprobten Schnelltestverfahren können unerlaubte MPH-Konsumenten nicht überführt und so auch gefährliche Komplikationen (siehe Kapitel „Missbrauchskomplikationen“) durch Aufklärung nicht verhindert werden.

1.2.9.6 Simulation

Wie bereits erwähnt erlangen immerhin 20% der illegalen Konsumenten von MPH und seltener anderen Stimulanzien ihre Medikation vom Arzt durch das Vortäuschen von ADHS-Symptomen. Aus diesem Grund ist es wichtig, dass medikamentös therapierende Ärzte einen genauen Überblick über die Diagnosekriterien der ADHS haben und die Möglichkeit einer vorsätzlichen Täuschung durch spezifische Fragestellungen und Untersuchungen so gut wie möglich ausschließen. Dazu gehört, sicherzustellen, dass die Symptome bei Diagnosestellung über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten vorliegen (Clemow 2015). Ein seltenerer Anreiz zum Vortäuschen von ADHS und Erhalten von verschreibungspflichtigen Stimulanzien ist neben dem Eigenkonsum auch der kommerzielle Weiterverkauf (Clemow und Walker 2014). In mehreren Studien wurde nachgewiesen, dass der „Word Memory Test“ ein valides Instrument zum Nachweis vom Übertreiben oder gar Simulieren von ADHS-Symptomatik ist. Ein schlechtes Ergebnis in diesem Test ist nämlich kein Hinweis auf ADHS, sondern auf eine generell niedrige aufgebrachte Anstrengung sowie geringe Motivation und dadurch auf ein absichtlich schlechtes Abschneiden des Probanden (Suhr et al. 2008; Sullivan et al. 2007).

1.2.9.7 Missbrauchskomplikationen

Der Missbrauch von MPH bringt erhebliche gesundheitliche Risiken mit sich. Besonders illegale Konsumenten sind in der Regel unwissend bezüglich zulässiger Höchstdosis, allgemeiner Sicherheitshinweise, Kontraindikationen und Interaktionen mit anderen Substanzen. Dies ist zusätzlich gefährlich, da sie außerdem eine erhöhte Prävalenz für den Konsum von Alkohol, Tabak, Kokain, Marihuana, Ecstasy sowie anderen verschreibungspflichtigen Medikamenten und für sogenanntes „Komasaufen“ aufweisen (McCabe et al. 2006; Sepulveda et al. 2011). Zwischen 2005 und 2010 nahmen in den USA die mit ADHS-Stimulantien assoziierten Einweisungen in die Notaufnahme von 13.379 auf 31.244 zu. Gleichzeitig verdreifachten sich die durch illegale Konsumenten bedingten Einweisungen von 5.212 auf 15.585, so dass diese für knapp die Hälfte verantwortlich zeichneten. Erwartungsgemäß geht der Großteil in beiden Fällen auf die Altersgruppe von 18 bis 25 Jahren zurück (Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Center for Behavioral Health Statistics and Quality 2013). 61% der durch ADHS-spezifische Stimulantien bedingten Besuche in der Notaufnahme sind auf unabsichtliche Einnahme oder Überdosierung zurückzuführen (Cohen et al. 2006). Zu den häufigsten Symptomen einer moderaten akuten Überdosierung gehören Tachykardie (31,7%), Agitation/Reizbarkeit (25,7%) und Hypertension (11,5%) (Klein-Schwartz und McGrath 2003). Schwere akute Überdosierung kann zu Hyperpyrexie (extremes Fieber von über 41°C), sympathomimetischem Syndrom, Kon-

vulsionen, Paranoia, Stereotypie, Rhabdomyolyse, Kreislaufkollaps und Koma führen (Spiller et al. 2013). Chronischer Missbrauch führt zu Schlafstörungen (72%), Gereiztheit (62%), Schwindel oder Benommenheit (35%), Kopfschmerzen (33%), Bauchschmerzen (33%) sowie Traurigkeit (25%) (Rabiner 2013). Vereinzelte Fälle von Herzinfarkt oder plötzlichem kardialen Tod durch hohe MPH-Dosen sind ebenfalls beschrieben (FDA - U.S. Food and Drug Administration 2006).

1.3 Depression

1.3.1 Definition

Die Depression ist eine psychiatrische Erkrankung und gehört zur Übergruppe der affektiven Störungen. Sie zeichnet sich durch fortwährende, tiefe depressive Stimmung, generelle Freudlosigkeit inklusive Interessenverlust an jeglicher Art von Aktivitäten und dadurch bedingten allgemeinen Antriebsmangel aus (Rudolf et al. 2006). Eine Depression ist mit den natürlichen Emotionen von Trauer und Verlust verwandt, besteht jedoch in viel stärkerem Ausmaß und hat entweder keine externe Ursache oder fällt im Verhältnis zu dieser unproportional stark aus. Außerdem zeigt sie im Verlauf keine Besserung und hält auch nach Verschwinden des potentiellen externen Faktors an (Belmaker und Agam 2008). Die Hauptsymptome werden von einigen psychophysiologischen Nebensymptomen wie Schlafstörungen, vermindertem Appetit, Libidoverlust, Suizidgedanken oder herabgesetzter Konzentrationsfähigkeit begleitet, deren Vorhandensein ebenfalls für die Diagnosestellung essentiell ist (Belmaker und Agam 2008; Rudolf et al. 2006). Die genauen Diagnosekriterien nach ICD-10 und DSM-V werden im Kapitel „Diagnostik“ detailliert erläutert. Der Verlauf der Erkrankung ist individuell hochvariabel (Belmaker und Agam 2008).
Aufgrund der Häufigkeit und Schwere zählt die WHO affektive Erkrankungen zu den führenden Ursachen für eine durch Krankheit verursachte Lebensbeeinträchtigung (World Health Organization 2001).

1.3.2 Historisch

Die ersten Beschreibungen einer depressiven Symptomatik stammen vermutlich von Hippokrates aus dem antiken Griechenland. Wie in der damaligen Lehre üblich sah er die Ursache in einer Imbalance der vier menschlichen Körpersäfte. Er nannte die Erkrankung „Melancholie“ und verstand darunter „alle Ängste und Verzweiflungen, die lange Zeit andauern“ (Hippokrates). Die christliche Kirche hingegen etablierte früh den Begriff des „Acedia“, welcher eine der sieben Todsünden darstellt und im Deutschen am ehesten als „Trägheit des Herzens“ übersetzt werden kann. In der Beschreibung finden sich viele Charakteristika der „Melancholie“ wieder, jedoch mit verstärktem Fokus auf Faulheit und Apathie. „Acedia“ wurde als sündenhaft und von Dämonen hervorgerufen begriffen. Diese Ansicht hielt sich über lange Zeit und wurde erst im 16. und 17. Jahrhundert vermehrt angezweifelt. Der

Begriff der Depression schließlich wurde im späten 19. Jahrhundert vor allem vom deutschen Psychiater Emil Kraepelin eingeführt, welcher diese zudem in verschiedene Unterarten einteilte, von der „Dementia praecox“ (heute: Schizophrenie) abgrenzte und die Unterscheidung zwischen endogenen und exogenen Ursachen anregte (Davison 2006). Die Einführung physikalischer Behandlungsmethoden wie Elektroschocktherapie und Psychochirurgie in den 1930er Jahren brachte neuen Schwung in die Debatte um die Einteilung in verschiedene Subtypen und deren therapeutische Konsequenz. Dem britischen Professor Sir Martin Roth und Kollegen gelang es durch statistische Auswertung der Stärke verschiedener Symptome bei einer großen Zahl an depressiven Patienten, diese anhand ihrer Profile in klar getrennte Untergruppen wie neurotische Depression, endogene Depression oder Angststörungen einzuteilen und danach den Erfolg verschiedener therapeutischer Verfahren einzuschätzen (Kiloh und Garside 1963). Mit der Entdeckung von Antidepressiva, welche für das gesamte Spektrum an depressiven Störungen effektiv sind, verlor diese Unterscheidung jedoch an Relevanz. Gleichzeitig etablierte der US-amerikanische Psychiater Aaron Beck das Modell eines generell negativen Gedankenmusters als Grundlage einer Depression (Beck 1976) und hatte damit entscheidenden Anteil an der Entwicklung der kognitiven Verhaltenstherapie (Davison 2006).

1.3.3 Epidemiologie

Die Lebenszeitprävalenz einer diagnostizierten Depression liegt in Deutschland bei 11,6% und ist bei Frauen fast doppelt so hoch wie bei Männern (15,4% zu 7,8%). Ähnliche Ergebnisse zeigen sich auch im Rest der Welt (Kessler et al. 2015), womit depressive Störungen zu den häufigsten Erkrankungen überhaupt gehören. Die Punktprävalenz nach DSM-IV-Kriterien ist mit 8,1% (10,2% bei Frauen und 6,1% bei Männern) ebenfalls sehr hoch, bei beiden Geschlechtern liegt sie bei 18- bis 29-Jährigen am höchsten und fällt danach ab. Bei Frauen und weniger stark bei Männern sinkt die Prävalenz mit steigendem sozioökonomischen Status. Zudem ist in kleinstädtischen Wohnorten die Prävalenz signifikant niedriger als in mittel- und großstädtischen (5,8% zu 9,1% bzw. 9,4%), die Prävalenz in der ländlichen Gegend liegt dazwischen (7,4%) (Busch et al. 2013). Auch Manifestationen einer depressiven Störung im Kindes- und Jugendalter sind häufig (Wittchen und Pittrow 2002), Erstmanifestationen nach dem 56. Lebensjahr hingegen relativ selten (Kessler et al. 2005a). Gerade das Erkennen letzterer stellt allerdings aufgrund der in dem Alter häufigen somatischen Komorbiditäten eine besondere diagnostische Herausforderung dar (Katon et al. 2003). Etwa ein Zehntel der Patienten mit zunächst unipolarer Depression entwickeln im weiteren Verlauf eine oder mehrere manische Episoden, welche sich dann mit depressiven Phasen abwechseln (Belmaker 2004). In diesem Fall wird von einer bipolaren Störung gesprochen, welche eine eigenständige psychiatrische Erkrankung darstellt.

1.3.4 Diagnostik

Menschen mit depressiver Symptomatik suchen häufig zuerst Hilfe bei ihrem Hausarzt. In Deutschland leiden ca. 12 Prozent der Patienten, die eine Allgemeinarztpraxis aufsuchen, an einer depressiven Störung. Bei etwa einem Viertel dieser Gruppe wird sie aber nicht erkannt. Grund ist, dass depressive Patienten selten von sich aus über depressive Kernsymptomatik berichten. Eher klagen sie über Nebensymptome wie Schlafstörungen, Appetitminderung, allgemeine Kraftlosigkeit, Schmerzen oder andere somatische Symptome (Rudolf et al. 2006), die allesamt sehr unspezifisch sind. Gleichzeitig besteht auch das Problem einer Überdiagnostik, vor allem bei sehr klagsamen Patienten mit jedoch uneingeschränkter psychosozialer Funktionsfähigkeit (Wittchen und Pittrow 2002). Diese Sachverhalte unterstreichen die Wichtigkeit des Hausarztes als Vertrauensperson und zeigen, dass dessen genauen Kenntnisse der unten beschriebenen Diagnosekriterien essentiell sind, um systematische Unter- oder Überdiagnostik zu vermeiden. Da Hausärzten im Praxis-Alltag häufig die Zeit fehlt, bei jedem verdächtigen Patienten das gesamte Klassifikationssystem abzuarbeiten, wurde ein sogenannter „Zwei-Fragen-Test“ zur zeitökonomischen Anamnese einer depressiven Erkrankung entwickelt. Er weist eine Sensitivität von 96% auf (Rudolf et al. 2006) und besteht aus folgenden beiden Fragen:

1. „Fühlten Sie sich im letzten Monat häufig niedergeschlagen, traurig, bedrückt oder hoffnungslos?“
2. „Hatten Sie im letzten Monat deutlich weniger Lust und Freude an Dingen, die Sie sonst gerne tun?“

Werden beide Fragen mit „Ja“ beantwortet, ist die klinische Erfassung der formalen Diagnosekriterien, entweder durch den Hausarzt oder einen Psychiater, erforderlich.
Da das klinische Erscheinungsbild der depressiven Störung sehr vielgestaltig ist, werden zur korrekten Diagnosestellung genauso wie bei der ADHS die Klassifikationssysteme ICD-10 und, vor allem in den USA, DSM-V angewandt. Grundvoraussetzung ist bei beiden, dass die entsprechenden Symptome seit mindestens zwei Wochen und fast durchgehend vorliegen. Das Abklären einer bei 32% der erkrankten Patienten vorliegenden relevanten Suizidgefahr (Thaipisuttikul et al. 2014) und eventuelle Einleiten entsprechender Präventivmaßnahmen ist Pflicht.

1.3.4.1 Diagnostik nach ICD-10

Entsprechend der Abbildung existieren drei Hauptsymptome, von denen mindestens zwei vorliegen müssen. Außerdem werden mehrere Zusatzsymptome aufgeführt, von denen ebenfalls mindestens zwei zutreffen müssen. Je nach Vorhandensein und Ausprägung dieser Haupt- und Zusatzsymptome teilt man als Enddiagnose in leichte, mittelgradige und schwere depressive Störung ein. Bei leichten

bis mittelgradigen depressiven Episoden sollte bei entsprechendem klinischem Verdacht auch das Vorhandensein somatischer Zusatzsymptome erfasst werden. Wird eine schwere depressive Episode diagnostiziert, sollte das Vorhandensein psychotischer Zusatzsymptome kontrolliert werden. In jedem Fall müssen die einzelnen Symptome über eine detaillierte Exploration des Patienten im ärztlichen Gespräch erhoben werden (Rudolf et al. 2006).

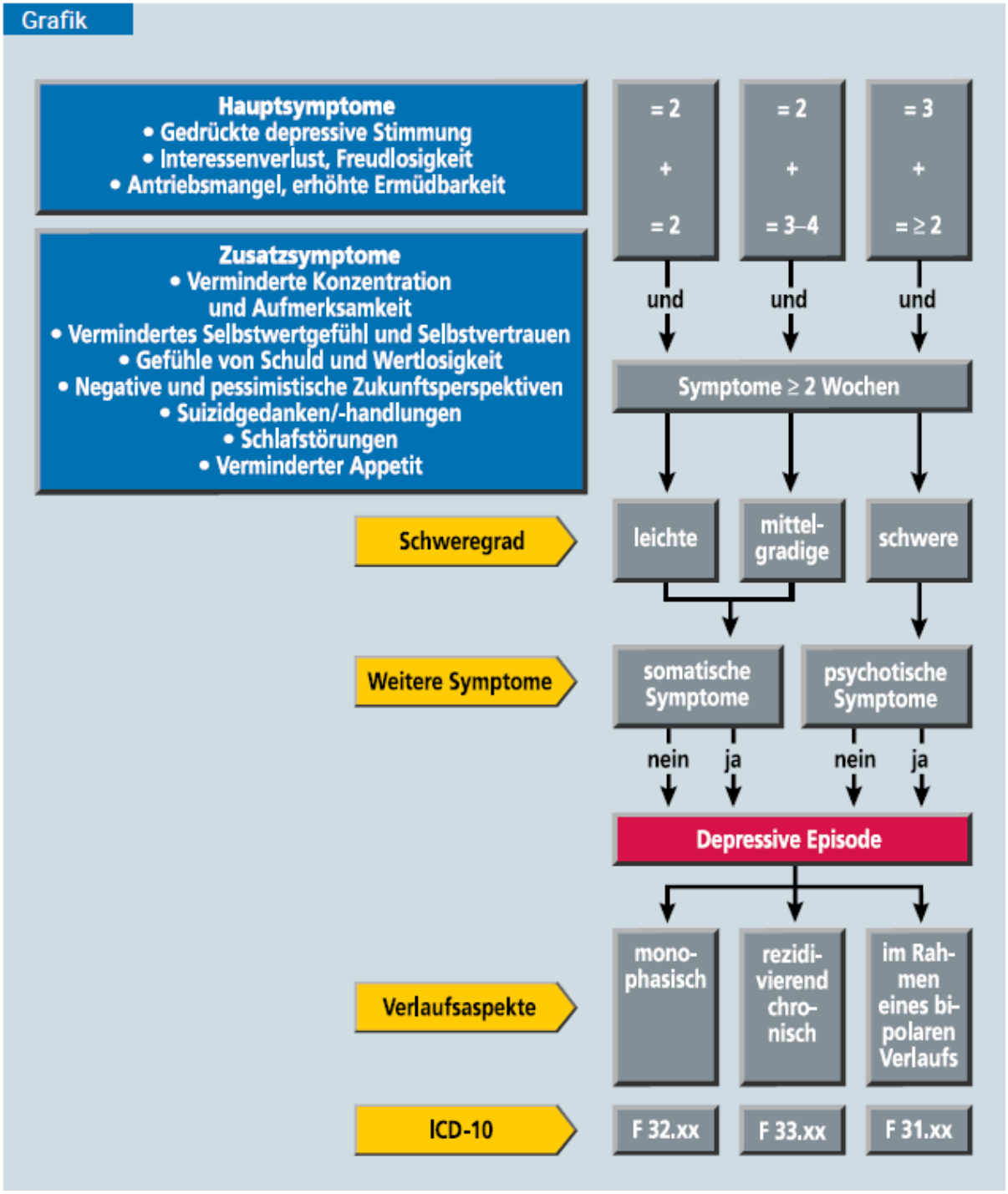


Abbildung 9: Diagnose depressiver Episoden nach ICD-10-Kriterien (Quelle: Härter et al. 2003)

1.3.4.2 Diagnostik nach DSM-V

In den Kriterien nach DSM-V existieren nur zwei Hauptsymptome, nämlich die „depressive Verstimmung“ und der „Verlust von Interesse und Freude“, von denen im Gegensatz zum ICD-10 auch nur eines vorliegen muss. Die „verminderte Energie“, das dritte Hauptsymptom nach ICD-10, wird im DSM-V als „Energieverlust“ bezeichnet und ist dort lediglich ein Nebensymptom. Dafür müssen zur Diagnosestellung fünf der Symptome zutreffen, während in den ICD-10-Kriterien vier ausreichen. Davon abgesehen sind die einzelnen Symptome sehr ähnlich. Eine „Veränderung des Aktivitätsniveaus“ wird nur im DSM-V, nicht aber im ICD-10 konkret als eines der Symptome genannt. Das Gegenteil ist der Fall für „Verlust des Selbstvertrauens oder Selbstwertgefühls“ und „negatives Zukunftsdenken und Pessimismus“. Die Abbildung X zeigt die Kriterien nach DSM-IV. Einziger Unterschied bei den aktuelleren Kriterien nach DSM-V ist, dass die Trauerreaktion als Ausschlusskriterium aufgehoben wurde (American Psychiatric Association 2013).

A. Mindestens fünf der folgenden Symptome bestehen während derselben Zwei-Wochen-Periode und stellen eine Änderung gegenüber der vorher bestehenden Leistungsfähigkeit dar; mindestens eines der Symptome ist entweder (1) Depressive Verstimmung oder (2) Verlust an Interesse oder Freude.
Beachte: Auszuschließen sind Symptome, die eindeutig durch einen medizinischen Krankheitsfaktor, stimmungsinkongruenten Wahn oder Halluzinationen bedingt sind.

- 1. Depressive Verstimmung an fast allen Tagen, für die meiste Zeit des Tages, vom Betroffenen selbst berichtet oder von anderen beobachtet. (Beachte: kann bei Kindern und Jugendlichen auch reizbare Verstimmung sein.)
- 2. Deutlich vermindertes Interesse oder Freude an allen oder fast allen Aktivitäten, an fast allen Tagen, für die meiste Zeit des Tages (entweder nach subjektivem Ermessen oder von anderen beobachtet).
- 3. Deutlicher Gewichtsverlust ohne Diät oder Gewichtszunahme (mehr als 5 % des Körpergewichtes in einem Monat); oder verminderter oder gesteigerter Appetit an fast allen Tagen. Beachte: Bei Kindern ist das Ausbleiben der zu erwartenden Gewichtszunahme zu berücksichtigen.
- 4. Schlaflosigkeit oder vermehrter Schlaf an fast allen Tagen.
- 5. Psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung an fast allen Tagen (durch andere beobachtbar, nicht nur das subjektive Gefühl von Rastlosigkeit oder Verlangsamung).
- 6. Müdigkeit oder Energieverlust an fast allen Tagen.
- 7. Gefühle von Wertlosigkeit oder übermäßige oder unangemessene Schuldgefühle (die auch wahnhaftes Ausmaß annehmen können) an fast allen Tagen (nicht nur Selbstvorwürfe oder Schuldgefühle wegen des Krankseins).
- 8. Verminderte Fähigkeit zu denken oder sich zu konzentrieren oder verringerte Entscheidungsfähigkeit an fast allen Tagen (entweder nach subjektivem Ermessen oder von anderen beobachtet).
- 9. Wiederkehrende Gedanken an den Tod (nicht nur Angst vor dem Sterben), wiederkehrende Suizidvorstellungen ohne genauen Plan, tatsächlicher Suizidversuch oder genaue Planung eines Suizids.

B. Die Symptome erfüllen nicht die Kriterien einer Gemischten Episode
C. Die Symptome verursachen in klinisch bedeutsamer Weise Leiden oder Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen.
D. Die Symptome gehen nicht auf die direkte körperliche Wirkung einer Substanz oder eines medizinischen Krankheitsfaktors zurück.
E. Die Symptome können nicht besser durch einfache Trauer erklärt werden, d.h. nach dem Verlust einer geliebten Person dauern die Symptome länger als zwei Monate an oder sie sind durch deutliche Funktionsbeeinträchtigungen, krankhafte Wertlosigkeitsvorstellungen, Suizidgedanken, psychotische Symptome oder psychomotorische Verlangsamung charakterisiert.

Abbildung 10: Kriterien für eine Episode einer Major Depression nach DSM-IV (Quelle: American Psychiatric Association 2004)

1.3.5 Komorbiditäten

1.3.5.1 Psychiatrische Komorbiditäten

Bei etwa 50 bis 60% der betroffenen Patienten ist die Depression die einzige psychiatrische Erkrankung. Beim Rest bestehen häufig komplexe Komorbiditätsmuster mit weiteren psychischen Störungen. Dementsprechend verschlechtern sie die Prognose, die Krankheitsschwere und die psychosoziale Funktionsfähigkeit dramatisch (Kessler et al. 2005b). Zu den häufigsten komorbiden Diagnosen aus dem psychiatrischen Formenkreis gehören Angsterkrankungen wie Agoraphobie (10,2%), soziale Phobie (8,2%), posttraumatische Belastungsstörung (6,1%) oder generalisierte Angststörung (2%), dazu Zwangserkrankungen (14,3%), psychotische Störungen (12,1%), Alkoholerkrankungen (2%) und antisoziale Persönlichkeitsstörungen (2%). Interessanterweise liegt eine Panikstörung nie während einer Depression vor, geht ihr aber in 14,3% der Fälle voraus (Thaipisuttikul et al. 2014). Bei einem Drittel aller schweren Depressionen kommt es im akuten Verlauf zu psychotischen Symptomen, die

dann diagnostizierte psychotische Depression wird aber eher als Untergruppe der Depression denn als Doppeldiagnose zweier Erkrankungen betrachtet.

1.3.5.2 Somatische Komorbiditäten

Bei vielen chronischen somatischen Erkrankungen treten gehäuft depressive Symptome auf. Insgesamt weisen 75% der an einer Depression leidenden Patienten eine somatische Komorbidität auf. Die häufigsten sind kardiovaskuläre Erkrankungen (46,1%), gefolgt von Erkrankungen des Stütz- und Bewegungsapparates (35,5%), Karzinomen (15,8%), Erkrankungen der Schilddrüse und Diabetes (je 9,2%) (Topić et al. 2013). Auch eine Überschneidung mit neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer, Parkinson oder multipler Sklerose liegt vor (Maes et al. 2011a). Ein kausaler Zusammenhang gilt als gesichert. Jedoch muss zwischen den verschiedenen Arten der Kausalität differenziert werden, da sie unterschiedliche therapeutische Konsequenzen nach sich ziehen:

In manchen Fällen sind die körperliche Erkrankung, ihre medikamentöse Behandlung sowie dadurch verursachte neurobiologische Veränderungen der wahrscheinliche Grund für die depressive Symptomatik. Dies gilt vor allem für Funktionsstörungen der Schilddrüse, Neoplasien, Infektionskrankheiten oder die Behandlung mit Antihypertensiva. In diesen Fällen steht die Behandlung der somatischen Erkrankung oder die Modifikation der Medikation im Vordergrund, da sich so auch die depressiven Symptome bessern lassen. Eine zusätzliche, gesonderte Therapie der Depression ist eventuell dennoch nötig (Rudolf et al. 2006).

In anderen Fällen ist die Tatsache der körperlichen Erkrankung selbst und die damit verbundene psychische Belastung der auslösende und aufrechterhaltende Faktor für die depressive Erkrankung. Die Depression kann als eigenständige, wenn auch durch das einschneidende Ereignis der somatischen Erkrankung hervorgerufene Krankheit begriffen werden. Somatische und depressive Symptome müssen hier parallel behandelt werden (Rudolf et al. 2006).

Als dritte Möglichkeit kann sich eine chronische somatische Erkrankung auch sekundär aus einer Depression entwickeln. Ein kausaler Zusammenhang muss nicht zwangsläufig gegeben sein, liegt aber oft nahe. Dies lässt sich am Beispiel kardiovaskulärer Erkrankungen anschaulich erläutern: In manchen Fällen scheint, wie oben beschrieben, eine koronare Herzkrankheit (KHK) einer Depression vorauszugehen, in anderen scheint es andersherum. Arterielle Hypertonie, Rauchen und Diabetes sind klassische Risikofaktoren für die Entwicklung einer KHK und allesamt bei depressiven Patienten überproportional häufig vorhanden (Carney et al. 2002). Hinzu kommen der bei Depression oft erhöhte Kortisol-Spiegel oder die signifikant niedrigere Patienten-Compliance bezüglich kardioprotektiver Medikation, welche ebenfalls die Entwicklung einer KHK aus einer Depression erklären. Ein ähnlicher Mechanismus ist bei der Entstehung anderer chronischer körperlicher Erkrankungen aus einer Depression ebenfalls denkbar.

Generell ist der Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und Depression ein Teufelskreislauf. Wie oben erläutert, kann eine Depression zu einer Erkrankung von Herz und Gefäßen führen. Andererseits kann ein so einschneidendes Erlebnis wie ein Herzinfarkt auch die Entstehung einer sekundären Depression begünstigen (Williams 2011). Die Punktprävalenz einer Depression bei Patienten nach Myokardinfarkt liegt beispielsweise bei fast 20% und damit doppelt so hoch wie in der Normalbevölkerung (Thombs et al. 2006). Gleichzeitig erhöht depressive Symptomatik wiederum das Risiko für weitere kardiale Ereignisse, welche die vorliegende Depression noch weiter aggravieren könnten (Topić et al. 2013; Wellenius et al. 2008).

1.3.6 Risikofaktoren

Die Ätiologie der depressiven Störung ist mit großer Sicherheit heterogen und lässt sich auf ein komplexes Zusammenspiel verschiedenster endogener und exogener Faktoren zurückführen. Viele einzelne Risikofaktoren wurden identifiziert, die jedoch allesamt nur die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer Depression erhöhen und sie nicht definitiv verursachen (Wilson et al. 2014b).

1.3.6.1 Endogene Risikofaktoren

Metaanalysen von Studien mit ein- und zweieigen Zwillingen deuten auf eine Vererbbarkeit von ca. 37% hin (Sullivan et al. 2000), was ein sehr viel niedrigerer Wert als bei anderen psychiatrischen Erkrankungen wie bipolarer Störung oder Schizophrenie ist (Belmaker und Agam 2008). Die Vererbbarkeit beruht sowohl auf der Weitervererbung von Persönlichkeitsmerkmalen wie Ängstlichkeit und Pessimismus, die einen natürlichen Hang zu depressiver Symptomatik zur Folge mit sich bringen, als auch auf der von persönlichkeitsunabhängigen Vererbungsfaktoren (Kendler et al. 2006). Schweren, frühzeitig einsetzenden, lang anhaltenden und wiederkehrenden Depressionen scheint eine höhere genetische Vererbbarkeit zugrunde zu liegen (Kendler et al. 1999a; Klein et al. 2002). Mehrere genomweite Assoziationsstudien wurden durchgeführt in dem Versuch, über SNP-Tests verantwortliche Genabschnitte zu identifizieren, waren aber weitestgehend erfolglos (Lewis et al. 2010; Muglia et al. 2010; Shi et al. 2011; Shyn et al. 2011; Wilson et al. 2014b). Vielversprechend ist allerdings das für die Expression der Glykogensynthase-Kinase 3 (GSK-3) beta verantwortliche Gen, für das ein Zusammenhang zwischen bestimmten Genotypen und der Prävalenz von Depressionen und Schizophrenien mittels SNP-Tests nachgewiesen wurde (Chen et al. 2015). Lithium (Davies et al. 2000; Jope 2003; Klein und Melton 1996), Valproat (Roh et al. 2005) und die Elektrokonvulsionstherapie (Roh et al. 2003), welche stimmungsstabilisierend wirken und als Phasenprophylaktika bei bipolarer Störung eingesetzt werden, hemmen allesamt nachweislich und mit erstaunlicher Selektivität die GSK-3 beta. Diese ist außerdem modulierend am Serotonin-Rezeptor-Signalweg im postsynaptischen Neuron beteiligt und scheint bei depressiven Patienten nicht ausreichend inhibiert zu sein (Jope und Roh 2006). Ein erhöhter Serotonin-Spiegel durch Antidepressiva-Gabe hingegen verstärkt den hemmen-

den Einfluss auf die Aktivität der GSK-3 beta (Li et al. 2004). Zusätzlich kann eine dysregulierte GSK-3-Aktivität negative Effekte auf die neuronale Plastizität, darunter Funktion, Struktur, Umbau, Genexpression und Überleben neuronaler Netzwerke, haben (Jope und Roh 2006). All diese Ergebnisse deuten auf einen Zusammenhang zwischen Dysfunktion der GSK-3 beta und der pathophysiologischen Entstehung von affektiven Störungen hin und untermauern damit den gefundenen genetischen Zusammenhang. Auch Umgebungsfaktoren können über epigenetische Mechanismen das Vorhandensein von genetischen Risikofaktoren beeinflussen. So führt starke mütterliche Fürsorge in Tierversuchen durch Beeinflussung der Expression von Glukokortikoid-Rezeptoren zu einer erhöhten Stressresistenz (Weaver et al. 2004).

Fest steht, dass eine Depression, wie oben bereits erwähnt, niemals auf ein einzelnes, spezifisches Gen zurückgeführt werden kann, sondern immer das Zusammentreffen mit weiteren exogenen Risikofaktoren vonnöten ist (Belmaker und Agam 2008).

1.3.6.2 Exogene Risikofaktoren

Risikofaktoren für die spätere Entwicklung einer Depression sind bei Kindern und Jugendlichen das Vorliegen einer depressiven Erkrankung oder von antisozialem Verhalten bei einem Elternteil, eine schlechte Eltern-Kind-Beziehung, erfahrene Kindesmisshandlung, schlechte schulische Leistungen und ein früher Beginn der Pubertät (Wilson et al. 2014b).

Risikofaktoren in jeder Altersklasse sind eine neurotische Persönlichkeit mit starker negativer und schwacher positiver Emotionalität sowie Neigung zu Enthemmung (Wetter und Hankin 2009; Wilson et al. 2014a) und eine prämorbide Ängstlichkeit (Wilson et al. 2014b). Zuletzt sind auch traumatische, einschneidende Lebensereignisse häufig Auslöser einer Depression (Kendler et al. 1999b). Inwiefern aus einem natürlichen Trauerprozess aber eine pathologische depressive Episode entsteht, hängt stark von endo- und exogenen Risikofaktoren ab.

1.3.7 Pathophysiologie

1.3.7.1 Monoaminmangelhypothese

Aus wissenschaftlichen Studien ist bekannt, dass die monoaminergen Neurotransmitter Serotonin, Noradrenalin und Dopamin großen Einfluss auf diejenigen Regelkreise im Gehirn haben, welche für Stimmung, Umgang mit psychologischem Stress, Selbstkontrolle, Motivation, Antrieb und kognitive Leistungsfähigkeit verantwortlich sind (Hamon und Blier 2013). Direkter Mangel oder andere Mechanismen, darunter auch Alternationen der sogenannten Second Messenger, die zu einer gestörten Signalübertragung dieser Botenstoffe führen, scheinen eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Depression zu spielen (Lambert et al. 2000; Ordway et al. 2003; Pitchot et al. 2005; Svenningsson et al. 2006). Diese Annahme wird als Monoaminmangelhypothese bezeichnet und ist die mit Abstand

bekannteste zur pathophysiologischen Entstehung der Depression. Sie gilt in Fachkreisen als allgemein akzeptiert und wurde durch viele wissenschaftliche Studien bestätigt. Beleg für die Hypothese ist nicht zuletzt auch die klinische Wirksamkeit von Antidepressiva, welche direkt die Konzentration der genannten monoaminergen Botenstoffe im ZNS erhöhen (Belmaker und Agam 2008; Hamon und Blier 2013). Dazu passend lässt ein Senken des Serotonin-Spiegels im Gehirn durch Einschränkung der Aufnahme des Synthese-Ausgangsproduktes L-Tryptophan über die Nahrung die positiven Effekte von Antidepressiva wieder verschwinden (El Mansari et al. 2005). Der genetische Zusammenhang zwischen bestimmten Veränderungen des Gens der GSK-3 beta und der Ausprägung einer Depression (Chen et al. 2015) unterstützt ebenfalls die Monoaminmangelhypothese, da GSK-3 beta neben neuronaler Plastizität (Jope und Roh 2006) auch Einfluss auf den Serotonin-Spiegel (Jope und Roh 2006; Li et al. 2004) hat. Größter Kritikpunkt der Hypothese ist die Tatsache, dass Antidepressiva zwar innerhalb von Minuten bis Stunden die Monoamin-Verfügbarkeit im Gehirn erhöhen, ein therapeutischer Effekt sich jedoch erst nach mehreren Wochen einstellt (Racagni und Popoli 2008). Außerdem sprechen etwa ein Drittel aller depressiven Patienten nicht oder nur unzureichend auf jene klassischen Antidepressiva an (Hamon und Blier 2013).

1.3.7.2 Neuroplastizitätshypothese

Die Neuroplastizitätshypothese ist die jüngste bekannte Hypothese und auf der Grundlage neuer Erkenntnisse zu zellulärer Genexpression, neurotrophischen Mechanismen und dem Umbau neuronaler Netzwerke entstanden (Racagni und Popoli 2008). Die Hypothese legt großen Wert auf die Veränder- und Beeinflussbarkeit der neuronalen Verbindungen im Gehirn. Durch körperliche Aktivität oder Therapie mit Antidepressiva lässt sich ihr Wachstum anregen, durch Stress oder depressive Symptomatik aber auch wieder negativ beeinflussen (Sanacora et al. 2011b). Da die mit weitem Abstand vor Serotonin, Dopamin oder Noradrenalin meisten der exzitatorischen (aktivierenden) Neuronen im Gehirn (Douglas und Martin 2007; Orrego und Villanueva 1993) und auch der Großteil der neuroplastisch am stärksten veränderbaren Netzwerke (Sanacora et al. 2011b) glutamaterg sind, kommt dem Neurotransmitter Glutamat eine Schlüsselrolle in dieser Hypothese zu. Schon in den frühen 90er Jahren konnte gezeigt werden, dass Antagonisten von glutamatergen NMDA-Rezeptoren wie Ketamin eine antidepressive Wirkung haben (Trullas und Skolnick 1990) und auch bei therapieresistenten Patienten eine Verbesserung der depressiven Symptomatik herbeiführen können (Preskorn et al. 2008). Glutamat scheint für einen großen Teil der kognitiven und emotionalen Prozesse im Gehirn verantwortlich (Pessoa 2008) und zeigt bei Stress (Sanacora et al. 2011a) sowie generell bei depressiven Patienten (Kucukibrahimoglu et al. 2009) erhöhte extrazelluläre Konzentrationswerte, welche direkt zu neuronaler Degeneration und Zelltod führen (Hardingham und Bading 2010), sich durch Antidepressiva-Therapie aber auch nachweislich wieder senken lassen (Kucukibrahimoglu et al. 2009). Eine abnormal veränderte Funktion der glutamatergen Signalübertragung, welche in kortika-

len und limbischen Bereichen des Gehirns bei depressiven Patienten nachgewiesen ist, steht in direktem Zusammenhang zu maladaptiven Veränderungen der gesamten morphologischen Gehirnstruktur (Konarski et al. 2008; Koolschijn et al. 2009; Lorenzetti et al. 2009) und damit im Mittelpunkt der Neuroplastizitätshypothese. Da Antidepressiva bei chronischer Einnahme die Funktion von NMDA-Rezeptoren modulieren (Paul et al. 1994) und über epigenetische Mechanismen die Expression bestimmter Untereinheiten des Rezeptors herabregulieren (Boyer et al. 1998; Pittaluga et al. 2007), würde dies auch die erst nach Wochen eintretende antidepressive Wirkung erklären, während Ketamin als direkter NMDA-Antagonist eine solche innerhalb von Stunden entfaltet (Berman et al. 2000; Valentine et al. 2011).

1.3.7.3 Zytokinhypothese

Auffällig ist, dass eine Depression stets auch von einer inflammatorischen Reaktion mit oxidativem und nitrosativem Stress (IO&NS) begleitet wird, was sich unter anderem in einer erhöhten Konzentration proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin-1 β (IL-1 beta), Interleukin-6 (IL-6), Tumornekrosefaktor-α (TNF-alpha) oder Interferon-γ (IFN-gamma) widerspiegelt. Ursächlich scheint der psychische Stress zu sein, welcher direkt die Produktion oben genannter Zytokine stimuliert. Diese wiederum können nachweislich depressives Verhalten verursachen oder verstärken, wie auch beim therapeutischen Einsatz gegen Hepatitis C oder Karzinome zu beobachten ist (Schiepers et al. 2005). Eine anti-inflammatorische Wirkkomponente könnte die Effektivität neuer Antidepressiva deshalb potentiell verbessern und ist bei einigen bereits integriert (Maes 2008). Neben den erhöhten Zytokin-Spiegeln führen inflammatorische Reaktion, oxidativer und nitrosativer Stress unter anderem auch zu einer T-Zell-Aktivierung, der Ausschüttung von Akute-Phase-Proteinen und einer verminderten Konzentration an Antioxidantien. All diese Effekte sind ebenfalls Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse und bieten eine Erklärung für die hohe Überschneidungsrate zwischen depressiven und kardiovaskulären Erkrankungen (Maes et al. 2011b). Da IO&NS außerdem zu Neurodegeneration und erhöhten Apoptoseraten führen, sind sie auch Grundlage der bei depressiven Patienten gehäuft auftretenden neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer, Parkinson oder multipler Sklerose (Maes et al. 2011a) und ermöglichen eine Verknüpfung zur Neuroplastizitätshypothese.

1.3.7.4 Störungen der HHN-Achse

Veränderungen der glukokortikoiden Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHN-Achse), allen voran der Freisetzung des zentralen Corticotropin-releasing Hormons (CRH) und damit auch des Stresshormons Cortisol können ebenfalls die Entstehung von Depressionen begünstigen (Burke et al. 2005; Carroll et al. 2007; Merali et al. 2004) und spielen besonders bei der psychotischen Depression eine zentrale Rolle (Flores et al. 2006). Auch die Cortisol-Freisetzung lässt sich durch Therapie mit Antidepressiva, welche die Verfügbarkeit von monoaminergen Neurotransmit-

tern im synaptischen Spalt erhöhen, senken (Pariante et al. 2004). Jedoch einigt sich das Messen des Cortisol-Spiegels nicht zur Diagnostik einer Depression, da dieser starken zirkadianen Schwankungen unterliegt und sich Werte von depressiven und gesunden Probanden zu sehr überlappen (Burke et al. 2005). Auch die therapeutische Anwendung von CRH-Rezeptor-Antagonisten bringt ernüchternde Ergebnisse und kann nur bei der psychotischen Depression als eine ernsthafte Alternative betrachtet werden (Flores et al. 2006).

Wichtig ist zu verstehen, dass die verschiedenen existierenden Hypothesen einander nicht ausschließen. Ziel muss deshalb sein, sie alle zu einem großen und lückenlosen Modell zur pathophysiologischen Entstehung der Depression zusammenzufügen und damit das Verständnis und die Therapiemöglichkeiten der Erkrankung zu verbessern.

1.3.8 Neuromorphologische Auffälligkeiten

Depression ist mit einem verminderten Volumen des Hippocampus assoziiert, eine mögliche Ursache ist die durch erhöhte Spiegel des Stresshormons Cortisol oder inflammatorische Reaktionen herabgesetzte Neurogenese (MacQueen et al. 2002). In Post-mortem-Studien von Patienten mit depressiven Störungen wurden spezifische atrophische Veränderungen des Gehirns, welche vor allem den Hippocampus sowie den prä- und orbitofrontalen Kortex betreffen, festgestellt (Rajkowska 2000). Diese zeigen starke Ähnlichkeiten zu den strukturellen Veränderungen in Gehirnen von Cushing-Patienten (Brown et al. 2004). Der zugrundeliegende Mechanismus ist in beiden Fällen wahrscheinlich eine durch erhöhten Cortisol-Spiegel verminderte Konzentration des Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Angelucci et al. 2005), welcher essentiell für axonales Wachstum, neuronales Überleben und synaptische Plastizität ist (Heldt et al. 2007). Gleichzeitig ist das Volumen der Hypophyse aus bisher unbekannten Gründen bei depressiven Patienten signifikant erhöht.

1.3.9 Therapie

Als Behandlungsziele der Depression werden ein möglichst bis zur vollständigen Remission führender Rückgang der Symptomatik, eine Senkung der Suizidgefahr und damit der Mortalität, eine Wiederherstellung der beruflichen und sozialen Leistungsfähigkeit sowie des inneren Gleichgewichts und das Vermeiden eines direkten Rückfalls oder einer späteren Wiedererkrankung angestrebt (DGPPN, BÄK et al. 2009).

Am Anfang einer jeden Therapie steht die Psychoedukation. In dessen Rahmen werden Patienten und Angehörige über die Erkrankung, ihre Ursache und ihre Therapiemöglichkeiten informiert. Neben dem Krankheitsverständnis wird auch der selbstverantwortliche Umgang gefördert, indem man den Patienten darüber informiert, was er selbst tun kann und unterlassen sollte, um den Verlauf positiv zu beeinflussen (Pedersen et al. 2014).

Die tatsächliche und individuell passende Therapie wird unter Berücksichtigung der Erkrankungsschwere und der Patientenpräferenz ausgewählt. Prinzipiell sind die beiden wichtigsten Grundpfeiler der adäquaten und effektiven Behandlung einer Depression die Psychopharmako- und die Psychotherapie. Bei einer leichten Form der Depression ist aber auch ein anfängliches Abwarten – das sogenannte „watchful waiting“ – eine Option, insbesondere dann, wenn die Patienten eine Behandlung zunächst ablehnen oder eine Remission ohne Therapie für wahrscheinlich gehalten wird. Dann sollte jedoch innerhalb der nächsten beiden Wochen eine erneute Überprüfung der Symptomatik erfolgen. Alternativ kann man - wie auch bei der mittelgradigen Depression – eine pharmakologische oder eine Psychotherapie durchführen. Liegt eine schwere Depression vor, wird die Durchführung einer entsprechenden Kombinationstherapie empfohlen. Weitere Therapieformen wie Elektrokrampf-, Licht- oder Sport- und Bewegungstherapie sind ergänzend möglich. (DGPPN, BÄK et al. 2009)

Der Zeitplan lässt sich dabei generell in drei Phasen einteilen. Zuerst wird die Akuttherapie durchgeführt, welche mit Erreichen einer Remission endet. Daran schließt die Erhaltungstherapie an. Sie dauert bei alleiniger Pharmakotherapie ohne Dosisreduktion vier bis neun, bei alleiniger Psychotherapie acht bis zwölf Monate. Im Falle einer kombinierten Akutbehandlung sollten die medikamentöse und die Psychotherapie (letztere, sofern sie sich in der akuten Therapie als wirksam erwiesen hat) für die oben erwähnten Zeiträume fortgesetzt werden. Ziel der Erhaltungstherapie ist die Aufrechterhaltung der Remission und die Verhinderung eines Rückfalls in die aktuelle Episode. Wenn es sich bei der nun erfolgreich kurierten Depression um die erste Episode im Leben handelte, ist die Behandlung damit abgeschlossen. Liegt jedoch eine rezidivierende Depression und damit ein erhöhtes Risiko für ein erneutes Auftreten vor, schließt an die Erhaltungstherapie die Langzeit- oder Rezidivprophylaxe an. Diese kann psychotherapeutisch und/oder pharmakologisch erfolgen und sollte mindestens drei Jahre dauern. Eine Dosisreduktion der Antidepressiva sollte frühestens nach zweijähriger Langzeittherapie erwogen werden (DGPPN, BÄK et al. 2009).

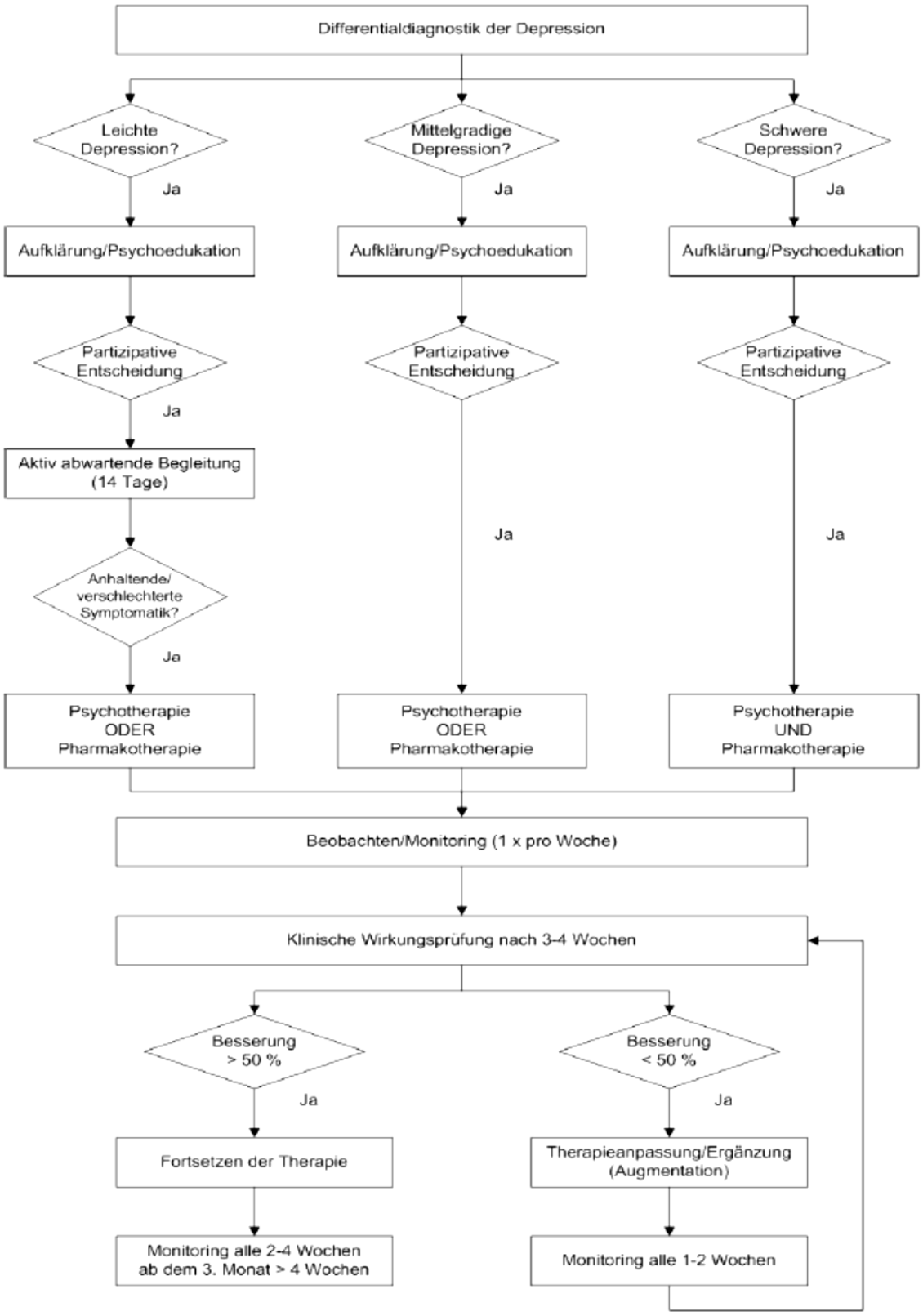


Abbildung 11: Therapie depressiver Störungen (Quelle: S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie (http://www.leitlinien.de/nvl/html/depression/kapitel-3, 13.04.2017))

1.3.9.1 Die Wahl des individuell passenden Antidepressivums

Das Therapieansprechen auf verschiedene Psychopharmaka ist bei depressiver Erkrankung allgemein enorm inkonsistent (Belmaker und Agam 2008), so dass die Suche nach dem individuell passenden Medikament teilweise Monate in Anspruch nimmt. Grund dafür ist, dass die Wirksamkeit eines Antidepressivums frühestens nach drei bis vier Wochen regelmäßiger Einnahme beurteilt werden kann (Brown 2011). Die bekanntesten und verbreitetsten Antidepressiva-Klassen sind selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), selektive Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSNRI), selektive Noradrenalin-/Dopamin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNDRI), Monoaminooxidase-Inhibitoren (MAOI) und trizyklische Antidepressiva (TZA). Sie alle erhöhen die Verfügbarkeit von bestimmten Neurotransmittern, vor allem Serotonin, Noradrenalin und/oder Dopamin, im Gehirn. In ihrer Wirksamkeit unterscheiden sie sich nur unwesentlich, jedoch sind die älteren beiden Medikamentenklassen, MAOI und TZA, erheblich nebenwirkungsreicher (Shah et al. 1999) und werden deshalb inzwischen nur noch selten verschrieben. Als Medikamente der ersten Wahl haben sich wegen des geringen Nebenwirkungsprofils SSRIs herauskristallisiert (American Psychiatric Association 2010). Dies ist auch die einzige Antidepressiva-Klasse, für die eine Wirksamkeit unter Jugendlichen nachgewiesen wurde (Masi et al. 2010). Einige Befürworter der Monoaminmangelhypothese empfehlen jedoch, das Antidepressivum nach den prominentesten Symptomen auszuwählen. Bei vorrangig ängstlichen und gereizten Patienten werden SSRI oder SSNRI als Mittel der ersten Wahl betrachtet. Stehen Energie- und Freudlosigkeit im Vordergrund, wird besonders die Einnahme von Antidepressiva, welche die Noradrenalin- und Dopaminkonzentration erhöhen, empfohlen (Brown 2011).

1.3.9.2 Neue Therapieansätze

Die über erhöhte Zytokin-, Cortisol- und Glutamat-Spiegel sowie Neurodegeneration vermittelte depressive Wirkung von psychischem Stress wurde bereits ausführlich im Kapitel „Pathophysiologie“ erläutert. Die Stressantwort ist bei Menschen individuell unterschiedlich ausgeprägt. Während milder Stress die Resilienz und damit die Verarbeitung späterer Stressoren stärkt, kann zu starker oder dauerhafter Stress zu Überlastung und daraus resultierend einer Depression oder einer posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) führen. Letzterer führt in dem Zusammenhang auch zu strukturellen Veränderungen des Gehirns, welche sich auf biochemischer und neuromorphologischer Ebene nachweisen lassen (Schwartz und Baruch 2012). Als Reaktion auf Stresssituationen kommt es im Gehirn zu einer erhöhten, vor allem T-Zell-vermittelten, immunologischen Aktivität (Dhabhar und McEwen 1996; Lewitus et al. 2008). Neue Ansätze gehen davon aus, dass diese Teil des physiologischen Verarbeitungsmechanismus von Stress ist und nach dessen Bewältigung die erfolgreiche Immunantwort ins immunologische Gedächtnis eingespeichert wird (Lewitus und Schwartz 2009), ähnlich wie es nach der immunologischen Bekämpfung von Erregern geschieht. In Tierversuchen wurde bereits

nachgewiesen, dass eine Stimulation dieser T-Zell-vermittelten Immunantwort das Überwinden von Stresssituationen erleichtern kann (Lewitus et al. 2008). Schaltzentrale des immunologischen Umgangs mit psychisch belastenden Situationen scheint der Plexus Choroideus zu sein: Er reguliert die Konzentration der wichtigsten neurotrophischen Faktoren im Liquor (Borlongan et al. 2004; Carro et al. 2005; Maharaj et al. 2008), welche essentiell für das neuronale Parenchym zur adäquaten Stressantwort sind (Duman 2005). Indirekt führt er so über Interaktionen mit den spezifischen T-Zellen, welche nicht selbst ins Hirnparenchym immigrieren können, die immunologische Stressantwort aus (Lewitus et al. 2008). Diese besteht aus dem Halten einer neurotrophischen Balance, der Förderung der Hippocampus-Plastizität (Taliaz et al. 2011) und dem Unterbinden der mikroglialen Toxizität (Shechter et al. 2009). Die verantwortlichen T-Zellen scheinen von Beginn an ZNS-spezifisch zu sein und sich fast ausschließlich am oder im Plexus Choroideus zu befinden, wo sie von ZNS-Antigenen aktiviert werden können. Eine Impfung mit Antigenen, welche diese T-Zellen stimulieren, stellt deshalb eine vielversprechende Therapiemöglichkeit dar. Eine solche könnte sowohl in einer akuten Stresssituation prophylaktisch eingesetzt werden und die gesunde Verarbeitung unterstützen, als auch bei einer manifesten Depression, um die zugrundeliegenden neuromorphologischen und biochemischen Strukturprofile umzuformen (Schwartz und Baruch 2012).

1.3.10 Prognose und Verlauf

Bei 55 bis 65% der Patienten stellt die Depression kein einmaliges Ereignis in ihrem Leben dar, sondern tritt wiederholt auf. Man spricht bei ihnen von einer rezidivierenden Depression. Darunter fällt auch die besonders schwere chronische Depression, bei der es lediglich zu einer Besserung der Symptome (hin zur Dysthymie), aber nie zu einer vollständigen Remission kommen kann. Bei weiteren fünf bis zehn Prozent ist nach der depressiven Episode im weiteren Verlauf auch mit der Manifestation einer manischen Episode zu rechnen, sodass eine bipolare Störung diagnostiziert werden muss. Drei Viertel aller bipolaren Störungen beginnen zunächst mit einer depressiven Phase. (Rudolf et al. 2006) Die Dauer der einzelnen depressiven Episode beträgt unbehandelt etwa sechs bis acht Monate. Unter korrekter Behandlung (siehe Kapitel „Therapie“) lässt sie sich auf zwei bis vier Monate senken und sich auch die Krankheitsintensität günstig beeinflussen. Innerhalb von zwei Jahren erreichen 80% der Patienten eine klinische Remission, bei den übrigen 20% liegt eine chronische Depression vor (Kennedy et al. 2003). Hierunter fallen jene oben beschriebenen Patienten, die niemals eine vollständige Erholung, häufig aber immer wieder Episoden von Dysthymie mit schwächerer Symptomausprägung zeigen (Rush et al. 1998). Ein durchschnittlicher erkrankter Patient erleidet im Laufe seines Lebens fünf depressive Episoden (Hasin et al. 2005).

Tritt eine Depression bereits im Jugendalter auf, bedeutet dies für die betroffenen Individuen statistisch gesehen einen niedrigeren Bildungsabschluss, eine höhere Rate an Schwangerschaften im Teenageralter, eine höhere Scheidungsrate, ein unsichereres Arbeitsverhältnis und eine höhere Wahr-

scheinlichkeit, dass es sich um eine im Verlauf rezidivierende Depression handelt (Pettit et al. 2009). Außerdem ist eine Depression unabhängig vom Alter mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit der Manifestation einer chronischen körperlichen Krankheit (siehe Kapitel „Somatische Komorbiditäten“), einer generell höheren Mortalitätsrate und einem niedrigeren Einkommen assoziiert. Elterliche Depression hat dazu eine signifikant schlechtere und problematischere kindliche Entwicklung zur Folge. Viele dieser ungünstigen Effekte sind durch eine adäquate und erfolgreiche antidepressive Therapie potentiell vermeidbar oder reversibel (Kessler 2011).

1.4 Citalopram und Escitalopram

Citalopram und Escitalopram gehören zur pharmakologischen Gruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und zur übergeordneten Wirkstoffgruppe der Antidepressiva der zweiten Generation (Cipriani et al. 2012). Sie werden vor allem zur medikamentösen Therapie von Depressionen eingesetzt und gelten hier auch innerhalb der Gruppe der SSRI aufgrund ihres geringen Nebenwirkungsprofils und ihrer hohen Effektivität (Apler 2011; Cipriani et al. 2012) als Medikamente der ersten Wahl. Dementsprechend häufig werden sie weltweit an Patienten verschrieben (Nemeroff 2003). Da Escitalopram nur aus dem S-Enantiomer von Citalopram besteht, gelten alle in dieser Arbeit beschriebenen Eigenschaften von Citalopram ebenfalls für Escitalopram, sofern auf dieses nicht gesondert eingegangen wird.

1.4.1 Historische Entwicklung

Die Entdeckung von Citalopram (Cipramil®) beginnt tatsächlich mit der Entwicklung von Talopram, einem selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), im Jahr 1965. Das Medikament stellte aufgrund seiner Selektivität einen großen Fortschritt im Vergleich zu den damals weit verbreiteten und mit vielen Nebenwirkungen behafteten trizyklischen Antidepressiva (TZA) Nortriptylin und Desipramin dar. Jedoch erreichte es nie die klinische Zulassung, was unter anderem mit dessen stark aktivierenden Profil zusammenhing (Bøgesø und Sánchez 2012). Der schwedische Pharmakologe Arvid Carlsson hatte schon zuvor die Beobachtung gemacht, dass tertiäre Amine als Wirkstoffe selektiv die Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme hemmen und einen stimmungsaufhellenden Effekt haben, während sekundäre Amine wie Talopram sich über selektive Hemmung der Noradrenalin-Wiederaufnahme hauptsächlich auf den psychomotorischen Antrieb auswirken. Er sah durch den Talopram-Fall seine Hypothese bestätigt und schlussfolgerte, dass die Entwicklung eines selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmers (SSRI), welcher die Stimmung, aber nicht durch verstärkten psychomotorischen Drive auch das Suizidrisiko anheben würde, vielversprechend war (Carlsson et al. 1969). Mit dieser Theorie trat er an das dänischen Pharmaunternehmen Lundbeck heran, woraufhin 1971 die Suche nach einem entsprechenden Wirkstoff gestartet wurde (Bøgesø und Sánchez 2012). Auch wenn es zunächst paradox erscheint, diente der SNRI Talopram als Ausgangsstoff der pharma-

kologischen Entwicklung, der im weiteren Verlauf immer weiter modifiziert wurde. 1989 wurde Citalopram in Dänemark als Cipramil® und in den darauffolgenden Jahren sukzessive auch im Rest der Welt, wie 1998 in den USA unter dem Namen Celexa®, für die Behandlung von Depressionen auf den Markt gebracht. Rasch wurde Citalopram auch für Behandlung von Panikstörungen zugelassen und hatte bereits nach wenigen Jahren Blockbuster-Status erreicht (Bøgesø und Sánchez 2012). Bald wurde entdeckt, dass die gesamte antidepressive Wirkung vom S-Enantiomer ausgeht und so begannen Versuche, dieses zu isolieren (Hyttel et al. 1992). Dies gelang 1997, so dass S-Citalopram im Anschluss als eigenes Medikament unter dem Namen Escitalopram auf den Markt gebracht werden konnte. Eine Veränderung der maximalen Wirkstärke wurde nicht erwartet, man erhoffte sich jedoch eine verbesserte Verträglichkeit, wenn nur die halbe Dosis für denselben Effekt nötig sein würde (Bøgesø und Sánchez 2012). Erst einige Jahre später stellte sich heraus, dass das zunächst als funktionslos eingestufte Enantiomer R-Citalopram die Wirkung des aktiven S-Enantiomers sogar abschwächt und demzufolge Escitalopram in der Behandlung von Depressionen und Panikstörungen einen stärkeren therapeutischen Effekt als Citalopram hat (Kasper et al. 2009).

1.4.2 Chemische Eigenschaften

Bei Citalopram handelt es sich um ein stark lipophiles, bizyklisches Phtalanderivat mit einer tertiären Aminosäureseitenkette (Sangkuhl et al. 2011). Die chemische Struktur ist nicht mit der anderer Antidepressiva, noch nicht mal mit der anderer SSRI, verwandt (Cipriani et al. 2012). Citalopram besteht als chiraler Wirkstoff zu gleichen Anteilen aus zwei Enantiomeren, dem S(+)- (S-Citalopram) und dem R(-)-Enantiomer (R-Citalopram). Ersteres ist das Eutomer, also das in Bezug auf die gewünschte pharmakologische Wirkung aktivere Enantiomer (Wermuth et al. 1998) mit einer 150-fach stärkeren Effektivität (Sanchez2006). Da das praktisch wirkungslose R-Citalopram die Wirkstärke von S-Citalopram gar zu senken scheint (Mork et al. 2003; Sánchez 2003), wurde wie eingangs erwähnt das aktive Enantiomer S-Citalopram als Einzelenantiomer-Antidepressivum unter dem Namen Escitalopram synthetisch hergestellt und vermarktet, was als „Chiral Switch“ bezeichnet wird (Hindmarch 2001). Dass zur Entfaltung derselben Wirkung eine im Vergleich zu normalem Citalopram weniger als halb so hohe Dosis Escitalopram vonnöten ist (Sanchez 2006) spiegelt sich auch in den Referenzwerten der Leitlinien zum TDM von Psychopharmaka wider (Hiemke et

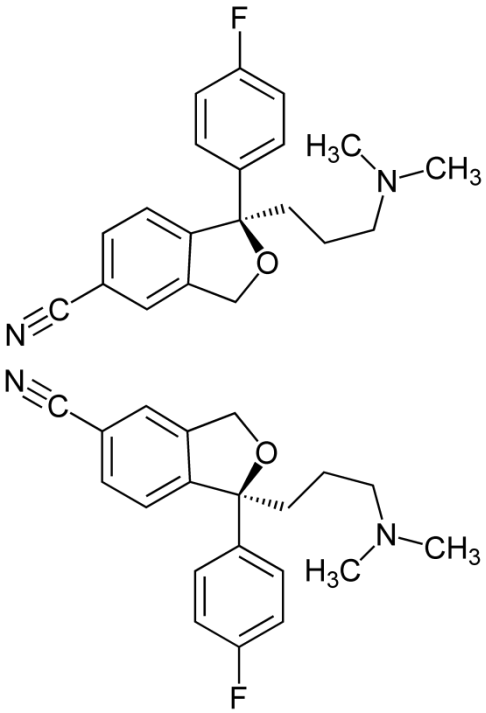


Abbildung 12: Stereoisomere von Citalopram (oben: R-Isomer, unten: S-Isomer) (Quelle: https://de.wikipedia.org/wiki/Citalopram, 17.04.2017)

al. 2011). Selbst unter Berücksichtigung dieses Verhältnisses ist Escitalopram das mit einer höheren Ansprechrate, stärkeren Symptomlinderung sowie einem schnelleren Wirkeintritt effektivere Pharmakon (Cipriani et al. 2012; Lepola et al. 2004; Moore et al. 2005; Sanchez et al. 2003).

1.4.3 Pharmakologische Eigenschaften

1.4.3.1 Pharmakokinetik

Citalopram wird oral eingenommen und aufgrund seiner Lipophilie größtenteils aus dem gastrointestinalen System in den Blutkreislauf resorbiert (Rocha et al. 2007), so dass nur 10% des Medikaments unverändert mit dem Stuhlgang ausgeschieden werden (Baumann 1996). Spitzenplasmakonzentrationen ergeben sich unbeeinträchtigt von der Nahrungsaufnahme nach ein bis vier Stunden (Sangkuhl et al. 2011). Durch Unterschiede in der Metabolisierung und Clearance (siehe Kapitel „Metabolisierung und Elimination“) von R- und S-Citalopram liegen die beiden Enantiomere bei Citalopram-Therapie im Steady State in einem ungefähren Verhältnis von 2:1 vor (Brosen und Naranjo 2001). Dementsprechend unterscheiden sich Escitalopram (27-33h, Rao 2007) und das Razemat Citalopram (ca. 35h, Sangkuhl et al. 2011) auch leicht bezüglich ihrer Eliminationshalbwertszeiten. Diese sind in beiden Fällen dosisunabhängig stabil (Sangkuhl et al. 2011). Ein „Steady State“-Plasmaspiegel wird nach 7-10 Tagen erreicht (Rao 2007). Auch ein Übertritt von Citalopram in den Speichel ist bekannt (Castro et al. 2008; Das und Agrawal 2013), Methoden zur dortigen Quantifizierung sind etabliert (Wylie et al. 2005). Als ebenfalls leicht basische Substanz (pK_S=9,78; Analytical Methods for Therapeutic Drug Monitoring and Toxicology 2011) könnte Citalopram genauso wie MPH im Speichel akkumulieren. Vereinzelte Hinweise auf eine im Vergleich zum Serum höhere Citalopram-Konzentration im Speichel liegen vor (ca. 1,5 zu 1; Castro et al. 2008).
Die Pharmakokinetik von Citalopram ist genauso wie die Verträglichkeit bei älteren kaum anders als bei jüngeren Individuen. Einzig die Halbwertszeit ist bei über 65-jährigen Patienten um 30% erhöht, was sich wahrscheinlich auf die im Alter verminderte Leber- und Nierenfunktion zurückführen lässt (Gutierrez und Abramowitz 2000b).

1.4.3.2 Darreichungsform

Citalopram und Escitalopram werden aufgrund der ausgezeichneten Bioverfügbarkeit in der Regel oral verabreicht (Rocha et al. 2007). Eine intravenöse Applikation stellt eine Option dar, wenn die orale Einnahme keinen Effekt bringt (Pallanti et al. 2002) oder bei schwer depressiven Patienten eine intensivere und schnellere Therapie nötig ist (Kasper und Muller-Spahn 2002).

1.4.3.3 Metabolisierung und Elimination

12-23% des Citaloprams wird unverändert renal ausgeschieden (Baumann 1996). Der Rest wird in der Blutbahn durch die beiden CYP-Enzyme CYP3A4 und CYP2C19, welche eine etwas stärkere Affinität

zum S-Enantiomer zeigen, zu N-Desmethylcitalopram und anschließend durch CYP2D6 zu N-Didesmethylcitalopram N-demethyliert (Olesen und Linnet 1999; Rocha et al. 2007). Beide Metaboliten, egal ob vom S- oder R-Enantiomer, tragen kaum (Sanchez und Hyttel 1999) bis gar nicht (Brosen und Naranjo 2001) zur antidepressiven Wirkung bei. Die Abbauprodukte werden zum Großteil über die Leber, zu etwas weniger als 20% aber auch über die Nieren ausgeschieden (Joffe et al. 1998).

1.4.3.4 Interaktionen

Eine klinisch relevante Wechselwirkung scheint, im Gegensatz zu anderen SSRIs wie Fluoxetin, nur mit sehr wenigen Medikamenten zu bestehen. Citalopram und damit auch Escitalopram hemmen entweder keine CYP-Enzyme oder scheinen dies nur in klinisch irrelevantem Maße zu tun. Gleichzeitig kommt eine starke Beeinflussung der Citalopram-Metabolisierung durch andere Medikamente auch eher selten vor, da Citalopram von mehr als nur einem CYP-Enzym abgebaut wird (Brosen und Naranjo 2001). Aufgrund der hohen Koexistenz vieler psychiatrischer Erkrankungen ist es von enormem Vorteil, dass Citalopram nachweislich die Steady State-Spiegel von Antipsychotika und trizyklischen Antidepressiva weder kurz- noch langfristig beeinflusst. Auch mit anderen, aufgrund ihres hohen Toxizitätspotentials oder ihrer hohen Verschreibungsrate bedeutsamen Medikamenten wie Digoxin (Larsen et al. 2001), Warfarin (Priskorn et al. 1997), Benzodiazepinen (Sproule et al. 1997), Carbamazepin (Moller et al. 2001) oder Theophyllin (Moller et al. 2000) wurden keine relevanten Interaktionen festgestellt. Die kognitiven und psychomotorischen Effekte von alkoholhaltigen Getränken werden durch Citalopram nicht potenziert (Lader et al. 1986). Dennoch wird den Patienten, wie bei allen psychotropen Medikamenten, vom Alkoholkonsum abgeraten. Da besonders Citalopram, aber auch Escitalopram potentiell die QT-Zeit verlängern können, sollte eine Kombination mit Medikamenten mit ähnlichem Nebenwirkungspofil vermieden werden – ist eine solche unvermeidbar, müssen die Medikamentenspiegel verstärkt über TDM kontrolliert und dokumentiert werden (Hiemke et al. 2011; Vieweg et al. 2012). Die wichtigste ernste Komplikation aber tritt bei der eigentlich kontraindizierten Kombination mit MAOI oder anderen SSRIs, seltener auch mit anderen psychoaktiven Medikamenten, auf. In dem Fall kann es zum sogenannten Serotoninsyndrom kommen, welches auf einer Anhäufung des Neurotransmitters Serotonin im Körper beruht (Nemeroff 2003). Genauer wird das Serotoninsyndrom als Unterpunkt im Kapitel „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ beschrieben.

1.4.4 Wirkmechanismus

1.4.4.1 Wirkung auf den Serotonin-Spiegel

Der Neurotransmitter Serotonin wird durch axonale Stimulation aus dem präsynaptischen Neuron in den synaptischen Spalt freigesetzt, wo er an Rezeptoren des postsynaptischen Neurons seine Wir-

kung entfaltet und für eine Weiterleitung des Signals sorgt. Durch spezifische Serotonintransporter (SERT) am präsynaptischen Neuron wird Serotonin in dieses wiederaufgenommen und dort durch die Monoaminoxidase (MAO) metabolisiert (Frank 2008). Im Kapitel „Pathophysiologie“ wurde bereits erläutert, dass bei einer depressiven Erkrankung ein Mangel an aktivem Serotonin im Gehirn vorliegt. Aufgabe eines Therapeutikums wäre demnach, die Konzentration an pharmakologisch wirksamem Serotonin im synaptischen Spalt zu erhöhen. Dies wird durch Citalopram erreicht, indem es als SSRI die SERT am präsynaptischen Neuron, welche Serotonin nach dessen Ausschüttung in den Spalt rasch wieder in die Zelle aufnehmen, hemmt (Sanchez und Hyttel 1999). So verweilt der Neurotransmitter nach Freisetzung signifikant länger im synaptischen Spalt und sorgt dort für eine längere sowie stärkere Stimulation der spezifischen Rezeptoren des postsynaptischen Neurons, die in einer stärkeren Signalweiterleitung resultiert. Initial jedoch nimmt die Aktivität serotonerger Neurone aufgrund der gesteigerten Stimulation somatodendritischer 5-HT_{1A}-Autorezeptoren in den dorsalen Raphe-Kernen und dadurch bedingter negativer Rückkopplung ab (Le Poul et al. 1995). Erst nach Desensibilisierung dieser Rezeptoren, welche bei Escitalopram nach zwei und bei Citalopram und den meisten anderen Antidepressiva nach drei Wochen auftritt, kehrt sich dieser Effekt um und die Serotoninfreisetzung pro Impuls bleibt langfristig gesteigert (El Mansari et al. 2005).

Citalopram und damit auch Escitalopram sind die selektivsten unter den SSRI und haben praktisch keinen messbaren Effekt auf die für die Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahme zuständigen Transporter (Sanchez und Hyttel 1999). Sie zählen zu den nebenwirkungsärmsten und effektivsten Antidepressiva (Cipriani et al. 2012), wobei Escitalopram noch effektiver als Citalopram und den Ergebnissen vieler Studien zufolge das effektivste (Cipriani et al. 2009; Cipriani et al. 2012; Kennedy et al. 2006; Montgomery et al. 2007) und in der Wirkung schnellste (Kasper et al. 2006) aller verfügbaren Antidepressiva ist. Mit zunehmendem Schweregrad der depressiven Erkrankung scheint die klinische Überlegenheit Escitaloprams gegenüber anderen Antidepressiva weiter zuzunehmen (Montgomery et al. 2007). Die erhöhte Serotoninverfügbarkeit im Gehirn führt erwiesenermaßen bei 65-75% der Patienten (Atmaca et al. 2002; Kornstein et al. 2009) zu einer signifikanten Verbesserung oder sogar Remission der depressiven Symptomatik (Apler 2011). Starke Angstsymptomatik und ein niedriges Selbstwertgefühl bei Behandlungsbeginn scheinen vor allem bei älteren Patienten ein Nichtansprechen auf Escitalopram vorherzusagen (Saghafi et al. 2007).

1.4.4.1.1 Ursache der höheren Wirkstärke Escitaloprams

Grund für die höhere Wirkstärke Escitaloprams ist das unterschiedliche Bindungsverhalten der beiden Citalopram-Enantiomere am SERT: Im Vergleich zum S-Enantiomer hat R-Citalopram praktisch keine Bindungsaffinität für die orthosterische bzw. primäre Bindungsstelle am SERT, an welcher die Serotonin-Wiederaufnahmehemmung induziert wird (Nutt und Feetam 2010). Beide hingegen binden an die allosterische bzw. sekundäre Bindungsstelle (Chen et al. 2005; Lundberg et al. 2007), wel-

che modulierend auf die orthosterische wirkt. Durch zeitgleiches Andocken an die allosterische Bindungsstelle verlängert und verstärkt S-Citalopram seine eigene, über die primäre Bindungsstelle getriggerte, inhibitorische Wirkung auf den SERT (Lundberg et al. 2007). R-Citalopram hat diese Wirkung nicht. Es verdrängt lediglich S-Citalopram von der sekundären Bindungsstelle und verhindert dessen potenzierenden Effekt (Plenge et al. 2007). Isoliertes S-Citalopram (wie in Form des Medikamentes Escitalopram) hemmt also über die orthosterische Bindungsstelle des SERT die Serotonin-Wiederaufnahme und verstärkt sowie verlängert diesen Effekt zusätzlich über gleichzeitige Bindung an die allosterische Bindungsstelle. Citalopram als zu gleichen Anteilen aus S- und R-Citalopram bestehendes Razemat kann unmöglich dieselbe Wirkstärke erreichen, da es auch bei der stärksten Dosierung zur Hälfte aus R-Citalopram besteht und dieses die positiv modulierende Wirkung über die allosterische Bindungsstelle durch Verdrängung von S-Citalopram zum Teil unterbindet (Kasper et al. 2009).

1.4.4.2 Wirkung auf die HHN-Achse

Langfristig führt die Einnahme von Citalopram oder Escitalopram zu einer schrittweisen Reduktion der HHN-Achsen-Aktivität und somit des Cortisol-Spiegels (Schüle 2007). Ursache ist eine durch die SSRIs und den dadurch bedingt erhöhten Serotonin-Spiegel hervorgerufene Stimulation des glukokortikoiden Regelkreislaufs über präsynaptische Autorezeptoren in den Raphe-Kernen und postsynaptische 5-HT_{1A}-Rezeptoren im Hypothalamus (Raap und Van de Kar, L D 1999). Kurzfristig steigt der Cortisol-Spiegel dadurch sogar an, innerhalb von ein bis zwei Wochen kommt es durch die anhaltende Stimulation aber zu einer fortschreitenden Desensibilisierung und langanhaltenden HHN-Achsen-Downregulation (Schüle 2007).

1.4.5 Indikationen

Citalopram und Escitalopram werden vor allem zur Behandlung von Depressionen eingesetzt, sind aber auch für die medikamentöse Therapie von Panikstörungen in Deutschland offiziell zugelassen. Außerdem werden sie bei bipolaren Störungen, Zwangserkrankungen, posttraumatischen Belastungsstörungen, sozialen Phobien oder Borderline-Persönlichkeitsstörungen angewendet (Cipriani et al. 2012).

In den USA ist Escitalopram neben dem SSRI Fluoxetin als einziges Antidepressivum zur Behandlung einer depressiven Erkrankung im Jugendalter zugelassen (Carandang et al. 2011). In Deutschland ist dies wegen uneindeutiger Datenlage nicht der Fall, der Off-Label-Einsatz von Es- und Citalopram bei jugendlichen Depressionen jedoch trotzdem weitverbreitet (Holtmann et al. 2005).

1.4.6 Anwendung und Dosierung

Die Standarddosierung von Escitalopram liegt bei 10 bis 20mg in Form einer einzelnen Tablette pro Tag, ein guter antidepressiver Effekt bei einer täglichen Dosis von 10mg ist nachgewiesen (Burke et al. 2002). Für Citalopram lag der empfohlene Dosisrahmen lange bei 20 bis 60mg täglich (Nemeroff 2003), wurde jedoch aufgrund der Gefahr durch QT-Zeit-Verlängerung und daraus entstehenden Komplikationen von der amerikanischen FDA auf maximal 40mg herabgesetzt (Vieweg et al. 2012).
Ein Behandlungsbeginn mit einer zunächst möglichst niedrigen Dosis, welche dann bei Bedarf erhöht werden kann, wird empfohlen. Bei Citalopram ist eine Symptombesserung frühestens nach zwei Wochen zu erwarten, bei Escitalopram theoretisch schon nach einer (Kasper et al. 2006). Nach sechs Wochen sollte der Therapieerfolg evaluiert und bei nicht zufriedenstellendem Ergebnis über die Möglichkeit einer Dosiserhöhung nachgedacht werden. Wenn eine Remission der Erkrankung erreicht wurde, kann mit der vier- bis neunmonatigen pharmakologischen Erhaltungstherapie begonnen werden, für welche die Dosierung beibehalten wird. Handelt es sich um eine rezidivierende Depression, knüpft an die Erhaltungstherapie dann die sogenannte Langzeitprophylaxe über mindestens zwei bis drei Jahre an. Da generell empfohlen wird, dasjenige Antidepressivum in der Erhaltungs- und Rückfalltherapie fortzuführen, welches in der Akuttherapie die Remission herbeigebracht hat, ist es sinnvoll, bereits bei der Wahl des Medikaments in der Akuttherapie an potentielle Nebenwirkungen, generelle langfristige Verträglichkeit und mögliche Interaktionen mit vorhandener Begleitmedikation zu denken. Aus diesem Grund sind SSRIs wegen ihres geringen Nebenwirkungsprofils und Escitalopram und Citalopram im Besonderen wegen ihrer zusätzlich geringen Arzneimittelinteraktionen am besten für die antidepressive Therapie geeignet (DGPPN, BÄK et al. 2009).

1.4.7 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die Sicherheit und das Nebenwirkungsprofil von Escitalopram und Citalopram entsprechen größtenteils denen anderer SSRIs (Cipriani et al. 2012). Zu den häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen gehören Übelkeit (16%), Kopfschmerzen (15,5%), Benommenheit (8,2%), Mundtrockenheit (8,2%), Pharyngitis (7,8%), Schlaflosigkeit (7,6%), sexuelle Funktionsstörungen (7,4%) und Diarrhoe (7,4%) (Kornstein et al. 2009). Sie fallen in der Regel mild bis moderat aus und sind häufig von vorübergehender Natur. Die relativ gute Verträglichkeit ist auch Grund dafür, dass SSRI nach Einführung rasch TZA als Medikamente der Wahl bei depressiven Störungen verdrängten. Gerade bei einer Patientenpopulation, in welcher es vermehrt zu Suizidgedanken und –versuchen kommt, ist ein bestmögliches Sicherheitsprofil auch bei höheren Dosen oder eventueller Überdosierung essentiell (Nemeroff 2003). Auch in der Langzeitbehandlung bzw. Rückfallprophylaxe sind Escitalopram (Kornstein et al. 2009) und Citalopram (Klysner et al. 2002) effektiv und gut verträglich. Citalopram und möglicherweise auch Escitalopram können jedoch in seltenen Fällen bei Überdosierung, Kombination mit be-

günstigenden Medikamenten oder Vorhandensein anderer Risikofaktoren wie hohem Alter, kardialer Vorschädigung oder Elektrolytschwankungen eine Verlängerung der QT-Zeit bis zu einer Torsade-de-Pointes-Tachykardie hervorrufen (Vieweg et al. 2012).
Intellektuelle und psychomotorische Performance werden durch Citalopram nicht negativ beeinflusst, sondern im Durchschnitt gar leicht verbessert (Nathan et al. 2000). Trotzdem wird, wie bei allen psychoaktiven Medikamenten, zunächst zur Vorsicht bei der Bedienung größerer Maschinen und Teilnahme am Straßenverkehr geraten, bis man mit ausreichender Sicherheit eine Beeinflussung der entsprechenden Fähigkeiten ausschließen kann.

1.4.7.1 Serotoninsyndrom

Die wichtigste ernste Nebenwirkung von Citalopram ist das Serotoninsyndrom, welches auf einer Ansammlung von Serotonin im Körper basiert, eine Mortalität von 2 bis 12% hat (Frank 2008) und im Zusammenhang mit SSRI und MAOI entstehen kann. Ursächlich ist entweder die eigentlich streng kontraindizierte Kombination dieser die Verfügbarkeit von Serotonin im Körper erhöhenden Substanzen oder das zu schnelle Aufdosieren einer einzelnen der beiden (Nemeroff 2003). Auch wenn 90% des Serotonins in der Peripherie sezerniert wird, ist die im Gehirn erhöhte Konzentration für die Symptomatik des Serotoninsyndroms hauptverantwortlich (Boyer und Shannon 2005).
Der Begriff „Serotoninsyndrom“ und dessen offizielle Kriterien wie vegetative Instabilität, hohes Fieber, Tremor, Myoklonien, Hyperreflexie, Rhabdomyolyse und Koma stehen zusehends in der Kritik. Grund ist, dass diese Symptome erst bei einer schweren Serotoninintoxikation auftreten und dadurch leichte und moderate häufig nicht erkannt werden. Deshalb ist die Verwendung des Begriffes „Serotonintoxizität“ geeigneter, da es sich bei der Symptomatik um ein Kontinuum zu handeln scheint, das schon bei leichter Überdosierung in Form von psychomotorischer Unruhe, milder Hyperreflexie und Tachykardie beginnen kann und sich dann in seiner Symptomausprägung stetig steigert, bis bei einer schweren Vergiftung der von den Beschreibungen des Serotoninsyndroms bekannte Symptomkomplex vorliegt (Frank 2008). Dementsprechend handelt es sich beim Serotoninsyndrom nicht um eine eigentümliche und seltene, sondern um eine vorhersehbare Reaktion, die bei jedem Patienten durch Überschreiten einer bestimmten Serotoninkonzentrationsgrenze im Körper ausgelöst wird (Gillman 2006). Die isolierte Überdosierung von SSRI oder MAOI führt nur selten zu einem echten Serotoninsyndrom, dafür in 15% der Fälle zur Symptomatik einer milden bis moderaten Intoxikation (Frank 2008). Das Suizidrisiko ist unter depressiven älteren Patienten, bei denen eine SSRI-Therapie eingeleitet wird, im Vergleich zu jenen, die eine Therapie mit anderen Antidepressiva-Klassen beginnen, um das Fünffache erhöht (Juurlink et al. 2006). Das macht eine willentlich herbeigeführte, starke Überdosierung mit SSRI besonders wahrscheinlich. In der Eindosierungsphase, besonders bei älteren Patienten und wenn noch andere Psychopharmaka genommen werden, ist eine häufige Spiegelkontrolle

deshalb empfehlenswert. Eine solche könnte nicht nur das Erreichen des angestrebten Wirkspiegels überprüfen, sondern auch die Gefahren der Serotonintoxizität senken (Hiemke et al. 2011).

1.4.8 Monitoring

Aufgrund einer potentiellen Verlängerung der QT-Zeit sollte der Einsatz von Citalopram bei Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren wie vorbestehenden Herzerkrankungen oder niedrigen Kalium- und Magnesiumspiegeln vermieden werden. Ist dies jedoch nicht möglich, wird von der FDA ein regelmäßiges EKG- und Elektrolyt-Monitoring empfohlen (FDA - U.S. Food and Drug Administration 2012).

1.5 Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)

Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) ist ein Verfahren, bei dem die Konzentration des Wirkstoffes eines Medikamentes in Körperkompartimenten des unter der medikamentösen Therapie stehenden Patienten gemessen wird. Es basiert auf der Annahme, dass die gemessenen Konzentrationen und die durch das Pharmakon hervorgerufene Wirkung unmittelbar zusammenhängen. Damit bietet es eine wichtige Orientierungsmöglichkeit bei der Suche nach der erforderlichen und individuell höchst unterschiedlichen Dosierung, unter welcher ein optimaler Wirkspiegel bei möglichst geringem Nebenwirkungsprofil erreicht wird (Hiemke et al. 2011).
Absolute Grundvoraussetzung des TDM ist, dass die Wirkstoffkonzentration in der zu untersuchenden Matrix bei gleichbleibenden äußeren Bedingungen intraindividuell konstant ist. Dies ist essentiell, um valide Rückschlüsse auf die tatsächliche durchschnittliche Konzentration zum Entnahmezeitpunkt ziehen zu können und eventuelle Anpassungen vorzunehmen. Wie stark diese Konstanz sein muss, ist nicht klar definiert. Das TDM von Citalopram und Escitalopram über Serumproben ist beispielsweise etabliert und wird an der Universitätsklinik Freiburg regelmäßig durchgeführt. Der intraindividuelle Variationskoeffizient von Citalopram-Serumkonzentrationen liegt unter konstanten äußeren Bedingungen der Literatur zufolge zwischen 23 und 35% (Reis et al. 2003; Reis et al. 2007).

1.5.1 Anwendungsgebiete des TDM

Der Hauptgrund für TDM ist die auch unabhängig von gestörten Organfunktionen oder seltenen Enzymdefekten vorhandene, erhebliche interindividuelle Variabilität der pharmakokinetischen Eigenschaften von Arzneimitteln. Aufnahme, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung von Substanzen sind bei unterschiedlichen Patienten aufgrund von genetischen und konstitutionellen Eigenschaften sowie je nach Komedikation grundverschieden und können nicht vorhergesehen werden. Deshalb kann anhand der pharmakologischen Dosis auch unter Berücksichtigung des Körpergewichts nicht auf die daraus resultierende Wirkstoffkonzentration rückgeschlossen werden. Psychopharmaka sind eine Substanzklasse, bei der TDM überdurchschnittlich häufig angezeigt ist. Grund ist ihr kriti-

scher Wirkort: Ein zu hoher Wirkstoffspiegel im Gehirn kann unvorhersehbare und schwere Folgen haben. Generell wird die Entscheidung zum TDM anhand aller verfügbaren Informationen und unter Berücksichtigung besonderer Risikofaktoren individuell gestellt. Die Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) hat als Orientierungshilfe Konsensus-Leitlinien für alle in Deutschland verschriebenen Psychopharmaka erstellt, welche regelmäßig aktualisiert werden. In diesen wird ein für jedes Medikament festgelegter, grundsätzlicher Empfehlungsgrad bezüglich der Notwendigkeit einer im Rahmen des TDM stattfindenden regelmäßigen Spiegelbestimmung angegeben. Zusätzlich werden medikamentenspezifische therapeutische Referenzbereiche, in denen die im Serum gemessene Wirkstoffkonzentration für eine optimale Wirkung ohne Überdosierungssymptomatik liegen sollte, definiert und zur Verfügung gestellt. In die Leitlinien fließen die nach umfangreicher Literaturrecherche zu jedem einzelnen Substrat aktuellsten wissenschaftlichen Erkenntnisse ein. Berücksichtigt werden vor allem bisherige Studienerfahrungen mit TDM sowie die generellen pharmakologischen Eigenschaften und Risiken. TDM ist demnach besonders sinnvoll bei Pharmaka, die einen kleinen therapeutischen Rahmen und damit ein hohes Risiko für Über- oder Unterdosierung besitzen, deren Konzentrationen leicht durch andere Substanzen beeinflusst werden und bei denen die Gefahr einer Intoxikation durch Überdosierung besteht; außerdem bei Medikamenten, bei denen die berichteten therapeutischen Referenzbereiche durch Studien validiert sind und positive Effekte von TDM in kontrollierten klinischen Studien nachgewiesen wurden. Anhand dieser Eigenschaften ist TDM bei bestimmten Psychopharmaka laut Konsensus-Leitlinien grundsätzlich dringend empfohlen, bei anderen wird es zumindest angeraten. Zusätzlich ist bei ausbleibender Wirkung, schlechter Medikamentenverträglichkeit oder unerwünschten Nebenwirkungen eine regelmäßige Spiegelbestimmung des Wirkstoffes prinzipiell sinnvoll. Darüber hinaus ist TDM bei bestimmten Patientengruppen im speziellen Maße indiziert. Dazu gehören solche mit besonderen pharmakokinetischen Eigenschaften wie Kinder, Schwangere oder Ältere genauso wie jene mit fragwürdiger Compliance, die sich vor allem bei psychiatrischen, jugendlichen, forensischen oder Patienten mit Intelligenzminderung beobachten lässt. Eine weitere Gruppe, die bei medikamentöser Therapie besonderer Aufmerksamkeit bedarf, bilden Menschen mit pharmakokinetisch relevanten Begleiterkrankungen wie Leber- oder Niereninsuffizienz sowie mit bekannten oder vermuteten genetisch determinierten pharmakokinetischen Anomalien (Hiemke et al. 2011).

1.5.2 Vorteile des TDM

Generell verschafft das TDM dem Therapeuten bei unzureichender oder unerwarteter Medikamentenwirkung Gewissheit. Durch eine einzige Probenentnahme, deren Ergebnis mit den von der AGNP erarbeiteten therapeutischen und dosisbezogenen Referenzbereichen verglichen werden kann, ist der therapierende Arzt über den Wirkstoffspiegel und dessen Plausibilität angesichts der äußerlichen Rahmenbedingungen wie Medikamentendosis und Körperkonstitution des Patienten im Bilde. In

Zusammenarbeit mit dem Patienten kann er dann die Ursache einer möglichen Unter- oder Überdosierung, sei es die bewusste oder unbewusste Non-Compliance des Patienten, eine Wechselwirkung mit anderen Substraten oder ein genetischer Enzymdefekt, erörtern.

Durch kontinuierliches TDM kann die Compliance überprüft und das Erreichen und Halten einer Dosierung im therapeutischen Bereich gewährleistet werden. Eine zu niedrige Wirkstoffkonzentration führt zu gar keiner oder unzureichender Medikamentenwirkung, eine zu hohe zu unerwünschten Nebenwirkungen bis schwerwiegender Intoxikationssymptomatik. Beide Fälle können drastische und gefährliche Konsequenzen für den Patienten bedeuten, welche durch TDM zu vermeiden sind (Hiemke et al. 2011).

Nachdem in den letzten Jahrzehnten der Fokus auf die Entwicklung immer neuerer Pharmaka gelegt wurde, ist inzwischen erkannt worden, dass eine durch TDM effektivere und damit bessere Anwendung der aktuell zugelassenen Medikamente für viele Patienten erhebliche Vorteile bringen kann (Bates und Gawande 2003). Dies bringt einen weiteren, bisher noch relativ wenig erforschten Faktor ins Spiel: Durch Erhöhen der Effektivität und Verhindern von unerwünschten bis fatalen Arzneimittelwirkungen hat TDM auch einen volkswirtschaftlichen Nutzen. Für einige Medikamente wurde die Kosten-Effektivität des TDM durch Gegenüberstellen von Ausgaben (wie Personal und Materialien) und Profit (wie kürzere Krankenhausaufenthalte und weniger Besuche in der Notaufnahme) bereits nachgewiesen (Touw et al. 2005). Den größten Nutzen ziehen aber spezifische Patientengruppen wie Kinder und Jugendliche, zu denen meist viel weniger bis gar keine Daten bezüglich der Pharmakokinetik der Medikamente vorhanden sind (Pichini et al. 2009; Poggesi et al. 2009). Bei ihnen ist deshalb die bei einer bestimmten Medikamentendosis zu erwartende Wirkstoffkonzentration noch schwieriger einzuschätzen.

1.5.3 TDM im Serum

Traditionell wird beim TDM die Konzentration des Wirkstoffes im Blut bzw. im Blutserum bestimmt. Dies liegt daran, dass Medikamente über das Blut direkt an ihren Zielort transportiert werden. Die Konzentration im Serum entspricht also in den meisten Fällen direkt derjenigen am Wirkort. Bei Psychopharmaka, welche ihre Wirkung im Gehirn entfalten, ist diese Beziehung nicht ganz so simpel wie bei in der Körperperipherie wirkenden Medikamenten. Denn Blutkreislauf und Gehirn sind zusätzlich durch zwei Barrieren, die Blut-Hirn- und die Blut-Liquor-Schranke, voneinander getrennt (de Lange 2004). Je nach chemischen Eigenschaften und Kompatibilität mit bestimmten Transportern in diesen Barrieren (wie P-Glykoprotein) kann das Verhältnis zwischen Gehirn- und Blutkonzentration von Psychopharmakon zu Psychopharmakon deswegen stark unterschiedlich ausfallen (Doran et al. 2005). Trotzdem haben Tierversuche für mehrere ZNS-wirksame Medikamente gezeigt, dass deren individuelle, präparatspezifische Wirkstoffspiegel im Blut sehr gut und besser als die orale Medikamentendosis mit ihren Konzentrationen im Gehirn korrelieren (Aravagiri et al. 1999; DeVane et al.

1999; Glotzbach und Preskorn 1982). Das jeweilige Verhältnis zwischen den beiden Parametern Medikamentenspiegel im Serum und Medikamentenspiegel im Gehirn scheint für die einzelnen Psychopharmaka also konstant, was entsprechende Rückschlüsse möglich macht. Durch eine Studie, in der via PET und radioaktiver Liganden die psychopharmakologisch hervorgerufene Blockade von Rezeptoren des zentralen Nervensystems in vivo analysiert wurde, konnten diese Ergebnisse bestätigt und eine sehr konstante Korrelation zwischen Blutspiegel und Rezeptor-Besetzung im Gehirn für verschiedene, häufig eingesetzte Psychopharmaka nachgewiesen werden (Gründer et al. 2011). Insgesamt ist die Wirkstoffkonzentration im Serum also auch für Psychopharmaka ein genauer und direkter Parameter zur Einschätzung der Wirkstoffkonzentration sowie -aktivität am Zielort und damit der simplen Einschätzung anhand der Medikamentendosis überlegen (Hiemke et al. 2004).

1.5.4 TDM in alternativen Matrices mit Fokus auf Speichel

Auch wenn anfangs zum TDM vor allem Patientenblut genutzt wurde und dieses immer noch eine wichtige Rolle spielt, verschiebt sich der Fokus immer mehr auf sogenannte „alternative Matrices“ wie Speichel, Haare, Urin oder Schweiß. In diesem Kapitel wird der Schwerpunkt auf Speichel als alternative Matrix gelegt.

1.5.4.1 Vorteile

Die Gewinnung alternativer Matrices ist in der Regel nicht-invasiv, was besonders bei jungen, geistig minderbemittelten und generell ängstlichen Probanden einen großen Vorteil gegenüber der Blutentnahme zum Zweck der Serumgewinnung darstellt. Dass gerade bei einigen der eben erwähnten Patientengruppen TDM aufgrund von Compliance-Problemen und schwer einzuschätzender Pharmakokinetik am nötigsten ist, wurde bereits in den Kapiteln „Anwendungsgebiete des TDM“ und „Vorteile des TDM“ hinreichend erläutert. Eine ältere klinische Studie zeigt, dass ein Großteil der Eltern und Kinder Speichelproben gegenüber Blutentnahmen zum TDM präferieren (Gorodischer et al. 1994). Nicht nur die Unannehmlichkeiten für den Patienten, sondern auch die Komplikationsgefahren durch Thrombosen oder Infektionen der Einstichstelle sind ein gewichtiges Argument für nichtinvasive Probengewinnung (Mullangi et al. 2009). Diese ist zudem weniger kompliziert, so dass kein speziell ausgebildetes Personal nötig ist. Neben den Personalkosten spart man außerdem Zeit und nicht zuletzt Materialkosten, welche für eine Speichel- signifikant geringer sind als für eine Blutabnahme. Ein großer Vorteil der Nutzung von Speichelproben zum TDM ist zudem der, dass nur für die freien, nicht proteingebundenen Wirkstoffkomponenten, welche die Blut-Hirn-Schranke überqueren können und somit den pharmakologisch aktiven Anteil darstellen, eine Diffusion in den Speichel möglich ist. Demzufolge gibt der Speichel genaue Auskunft über die Konzentration der relevanten und im Gehirn wirkenden Metaboliten des Pharmakons. Die proteingebundenen Metaboliten, welche in Serumproben nicht ohne erheblichen Aufwand rausgefiltert werden können und bei MPH einen Anteil von 10-33%

ausmachen (Stegmann et al. 2015), stellen immer einen Störfaktor dar, da ihr Anteil an der Gesamtkonzentration stark von Alter sowie Organfunktion abhängt und darüber hinaus auch intraindividuell im zeitlichen Verlauf enorm variieren kann (Patsalos und Berry 2013). Besonders zum Nachweis von schwach-basischen Substanzen wie MPH und Citalopram ist Speichel aufgrund der verstärkten Akkumulation womöglich ideal (La Torre et al. 2004b). Für Citalopram ist dieser Zusammenhang noch kaum erforscht, Teilergebnisse einer Studie deuten auf eine leichte Akkumulation im Speichel bei einem Verhältnis zwischen Speichel- und Serumkonzentration von 1,5:1 hin (Castro et al. 2008). Für MPH ist eine doppelt bis mehr als zehnfach so hohe Speichelkonzentration bekannt (Josefsson und Rydberg 2011; Kempf 2015; Marchei et al. 2010a; Marchei et al. 2010b; Seçilir et al. 2013; Stegmann et al. 2015).

In seiner Gesamtheit bietet Speichel als alternatives Medium zum TDM also eine ganze Reihe an ökonomischen und wissenschaftlichen Vorteilen. Hinzu kommt die bei bestimmten Patientengruppen nicht hoch genug einzuschätzende psychische und physische Entlastung.

1.5.4.2 Voraussetzungen

Absolute Grundvoraussetzung ist, dass das zu untersuchende Pharmakon oder dessen Metaboliten in die alternative Matrix, in diesem Fall Speichel, diffundieren, dort stabil sind, zum Großteil ungebunden vorliegen und durch validierte Messmethoden nachweisbar sind. Dies ist für MPH (Marchei et al. 2010a) und Citalopram (Castro et al. 2008) nachweislich der Fall. Ebenso Grundvoraussetzung ist, wie am Anfang des Kapitels „TDM“ bereits erwähnt, dass die im alternativen Medium gemessenen Wirkstoffkonzentrationen intraindividuell bei gleichbleibenden äußeren Bedingungen wie der Dosis, der Komedikation, dem zeitlichen Abstand zwischen Einnahme und Messung sowie der körperlichen Konstitution stabil sind. Denn nur, wenn sich der gemessene Medikamentenspiegel unter gleichen äußeren Bedingungen wiederholt in seiner ungefähren Höhe reproduzieren lässt, besitzt er auch eine Aussagekraft bezüglich des tatsächlichen Durchschnittsspiegels. Ist hingegen die Streuung der Konzentrationen im Medium auch unter stabilen Bedingungen so hoch, dass ein gemessener Konzentrationswert ebenso weit unter wie auch weit über dem Durchschnittswert liegen könnte, hat seine Erfassung keinen praktischen Nutzen. Diese intraindividuelle Konstanz muss im Serum gegeben sein, bevor Serumproben zum TDM genutzt werden können, und genauso muss sie auch im Speichel nachgewiesen sein, bevor die Verwendung von Speichel als alternative Matrix zum TDM möglich ist (Choo und Huestis 2004). Da sich alle derzeitigen therapeutischen Referenzbereiche der AGNP auf die Serumkonzentration beziehen und diese zudem die Konzentration am Wirkort am direktesten widerspiegelt (siehe Kapitel „TDM im Serum“), sollte zusätzlich ein konstantes und berechenbares Verhältnis zwischen der Wirkstoffkonzentration im Speichel und der im Serum vorliegen (Choo und Huestis 2004; Langman 2007). Alternativ ist aber auch die Ermittlung neuer Referenzwerte für die Medikamentenkonzentrationen im Speichel möglich (Langman 2007), sofern ein Zusammenhang zur

klinischen Effektstärke nachgewiesen wurde. Besonders für MPH ist dies eine legitime Option, da sich TDM von MPH über Serumproben aufgrund der hohen psychischen Belastung der Zielgruppe höchstwahrscheinlich nie etablieren wird und deshalb auch die diesbezügliche Datenlage so dünn ist, dass der von der AGNP definierte Referenzbereich keinen Anspruch auf allgemeine Gültigkeit hat. Schließlich sollte eventuelle Begleitmedikation keinen Einfluss auf den Speichelfluss oder dessen Zusammensetzung haben (Choo und Huestis 2004; Langman 2007).

Ein stabiles Verhältnis zwischen der Wirkstoffkonzentration im Blut und der im Speichel wurde für einige pharmakologische Substanzen nachgewiesen, existiert jedoch für viele andere nach derzeitigem Stand nicht oder ist noch unzureichend erforscht (Langman 2007). Häufig scheint eine hohe interindividuelle Variabilität der Speichelkonzentration vorzuliegen, da die Substratdiffusion aus dem Blutkreislauf in den Speichel von Faktoren wie Speichel-pH und Speichelflussrate abhängt. Diese können von Proband zu Proband erheblich variieren. Inwiefern die intraindividuelle Speichel- oder Blutkorrelation stabil ist oder auch diese Schwankungen unterliegt, wurde bisher noch wenig erforscht (Castro et al. 2008).

1.5.4.3 Derzeitige Anwendungen

Die potentielle Verwendung von Speichel als alternatives Medium zum TDM wird schon seit Jahrzehnten untersucht (Danhof und Breimer 1978). Viele Medikamente (bzw. deren Wirkstoffe), für die TDM generell empfohlen wird, sind stabil im Speichel nachweisbar. Da für die meisten von ihnen TDM über Serumproben aber bereits fest etabliert ist und die serumspezifischen Referenzwerte sich bewährt haben, wäre eine stabile Korrelation zwischen Speichel- und Serumkonzentration vonnöten, um eine unkomplizierte Umstellung von Serum- auf Speichelproben zum Zwecke des TDM zu ermöglichen. Ein solches konstantes Verhältnis ist bei einigen schlicht nicht vorhanden. Bei der Mehrzahl der Medikamente wurde dessen Vorliegen hingegen noch gar nicht untersucht. Zur Überwachung der Compliance ist eine Anwendung von Speichelproben bei diesen Pharmaka aber in jedem Fall möglich. Dies gilt unter anderem für Antipsychotika (Fisher et al. 2013; Patteet et al. 2016), Opioide (Kunkel et al. 2015; Moore 2015), Antikoagulantien wie Warfarin (Ghimenti et al. 2011) und Benzodiazepine (Moore 2015). MPH bildet hier eine Ausnahme: Zwar werden die offiziellen Referenzwerte ebenfalls in Serumkonzentrationen angegeben, sie basieren jedoch auf kaum wissenschaftlicher Grundlage (Hiemke et al. 2011). Darüber hinaus haben sie sich in der Praxis nicht bewähren können, da TDM durch Serumproben bei MPH-Patienten trotz entsprechender Empfehlungen nicht angewendet wird. Deshalb muss ihnen zum Erstellen von Referenzwerten für Speichel-MPH-Konzentrationen auch weniger Beachtung geschenkt werden.

Für die Antibiotika Linezolid und Clarithromycin, welche beide ein hohes Toxizitätsrisiko aufweisen, liegen Hinweise auf ein konstantes Verhältnis zwischen Speichel- und Blutkonzentration vor (Bolhuis et al. 2013). Gleiches gilt für das Antimykotikum Fluconazol (van der Elst et al. 2014), die zur Unter-

klasse der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer gehörenden Antidepressiva Sertralin, Citalopram, Paroxetin und Fluoxetin (Castro et al. 2008; Das und Agrawal 2013), das Broncholytikum Theophyllin (Henkin 2012), MPH (Marchei et al. 2010a; Marchei et al. 2010b), diverse Antiepileptika (Patsalos und Berry 2013) und verschiedene Barbiturate (Fritch et al. 2011). Bei vielen sind es jedoch nur einzelne, teilweise kleine Studien, die den kontinuierlichen Zusammenhang zwischen Speichel- und Blutkonzentration erforscht haben und zu einem positiven Ergebnis gekommen sind. Damit das TDM über Speichelproben für diese Medikamente als Standard- oder Alternativverfahren in die klinischen Leitlinien aufgenommen werden kann, sind ausführlichere Untersuchungen dringend notwendig.

Auch die Anwendung von Speichel-basierten Tests auf Biomarker für lokale und systemische Erkrankungen ist eine vielversprechende Möglichkeit. Der Nachweis von HIV, Hepatitis B, C und anderen pathogenen Erregern ist auf diese Weise bereits möglich, die Früherkennung eines Mundhöhlenkarzinoms wird entwickelt (Yeh et al. 2010). Das Potential von Drogenscreening über Speichelproben im polizeilichen Gebrauch wird ebenfalls untersucht. Der Nachweis von Amphetaminen, Opiaten und Kokain ist laut Studienergebnissen gut möglich, so dass in einigen Ländern diese Art des Screenings bereits offiziell anerkannt ist und als Standardverfahren genutzt wird (Lillsunde 2008).

1.5.5 TDM bei MPH

1.5.5.1 Gründe

In den AGNP-Leitlinien gilt generell für alle Kinder und Jugendliche unter Psychopharmaka-Therapie der höchste („1=TDM dringend empfohlen“) von vier Empfehlungsgraden zum TDM. Dies hängt vor allem mit der bei dieser Zielgruppe individuell stark variablen und kaum einzuschätzenden Pharmakokinetik, aber auch mit der erfahrungsgemäß schlechten Medikamentenadhärenz zusammen (Hiemke et al. 2011).

Davon abgesehen liegt bei MPH außerdem, ebenso wie bei vielen anderen Medikamenten, eine hohe interindividuelle Variabilität der aus der Medikamentengabe resultierenden Wirkstoffkonzentration in Serum (Shader et al. 1999) und Speichel (Kempf 2015; Studer et al. 2014) vor.

1.5.5.1.1 Gefahr der Non-Compliance

Bei Kindern unter MPH-Therapie konnte eine große Diskrepanz zwischen tatsächlicher und von Eltern eingeschätzter Medikamentenadhärenz in einer Studie mit unangekündigt durchgeführten Speichelproben nachgewiesen werden (Pappadopulos et al. 2009). Dieselbe Studie zeigte, dass 75,2% der Kinder in mindestens der Hälfte aller Fälle und nur 53,5% bei allen drei bis vier Kontrollen ihr Medikament eingenommen hatten. Andere Studien zur medikamentösen Compliance bei Patienten mit ADHS ergeben, dass der Medikamentenplan von Probanden aller Altersklassen an über 30% der Tage

nicht eingehalten wird (Gajria et al. 2014). Insgesamt wird der Großteil der MPH-Therapien bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt, auch wenn die Diagnose inzwischen ebenfalls bei Erwachsenen gestellt werden kann. Dass bei diesem Klientel die Gefahr der Non-Compliance generell erhöht ist, wird als allgemein bekannt vorausgesetzt und wurde auch in Zusammenhang mit anderen Medikamenten nachgewiesen (Asadi-Pooya 2005; Taddeo et al. 2007). Die bei ADHS-Patienten stark ausgeprägte Unaufmerksamkeit und Vergesslichkeit scheint diese Problematik zu intensivieren, wie auch die ungewöhnlich hohe Non-Compliance unter erwachsenen Betroffenen zeigt (Gajria et al. 2014).

1.5.5.1.2 Gefahr von Nebenwirkungen

Neben dem Überprüfen der Compliance geht es auch um den Schutz der Patienten vor unangenehmen Nebenwirkungen. Die meisten Psychopharmaka haben eine geringe therapeutische Breite (Mitchell 2000), auch MPH bildet hier keine Ausnahme (Hiemke et al. 2011). Leichte Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Schlafstörungen oder Appetitlosigkeit sind relativ häufig (Barkley et al. 1990), ein Zusammenhang mit erhöhten MPH-Spiegeln ist aufgrund des sympathomimetischen Nebenwirkungsprofils naheliegend. Der Versuch eines Nachweises wurde aber bisher von noch keiner Studie in Angriff genommen. Fallberichte über Probleme bezüglich Verträglichkeit oder über Vergiftungen können oft nicht verwendet werden, da Messungen der Wirkstoffkonzentration im Blut oder gar im Speichel fehlen (Hiemke et al. 2011). Unabsichtliche Intoxikationen kommen selten vor, sind aber ebenfalls möglich (Greiner et al. 2009; Hondebrink et al. 2015). Dies gilt vor allem für Kinder und Jugendliche, deren Pharmakokinetik enorm schwer vorhersehbar und zusätzlich stark vom individuellen Entwicklungsstand abhängig ist (Hiemke et al. 2011; Lu und Rosenbaum 2014). Der bei ADHS-Patienten häufig komorbide Substanzmissbrauch erhöht die Gefahr zusätzlich.

1.5.5.2 Derzeitige Praxis

All diese Gründe zeigen, dass TDM über Spiegelbestimmungen für MPH wünschenswert und notwendig ist. Von der AGNP wird auch für Erwachsene unter MPH-Therapie der zweithöchste von vier Empfehlungsgraden bezüglich der Anwendung von Blutkontrollen zum TDM angegeben, damit wird das Verfahren bei allen MPH-Patienten für die Dosisfindung und spezielle Indikationen oder Problemlösungen ausdrücklich empfohlen (Hiemke et al. 2011). Im klinischen Alltag werden diese Empfehlungen wegen der für die junge Patientengruppe großen Unannehmlichkeiten und des damit verbundenen hohen Zeitaufwands aber nicht eingehalten. Stattdessen orientieren sich Therapeuten bei der Suche nach der optimalen Dosierung allein an der klinischen Symptomatik. Die Verwendung nicht- oder zumindest weniger invasiver biologischer Matrices scheint die einzige Möglichkeit, TDM für MPH zu etablieren. Wenn Serumkontrollen trotz des großen Leidensdrucks schon zur Dosisfindung und bei Auffälligkeiten empfohlen sind (Hiemke et al. 2011), hätte eine etablierte nichtinvasive

Methode das Potential, flächendeckend und bei allen Patienten als TDM-Standardverfahren angewendet zu werden.

1.5.5.3 Bisherige Studienergebnisse mit Speichel

Wie bereits erwähnt liegen zur Verwendung von Speichel als alternative Matrix zum TDM von MPH bisher noch relativ wenige Erkenntnisse vor. Insgesamt scheinen die pharmakokinetischen Verlaufsprofile trotz unterschiedlicher Gesamtkonzentrationen interindividuell vergleichbar zu sein (Greenhill et al. 1987; Kempf 2015; Marchei et al. 2010b). Auch eine gute zeitliche Korrelation zum Serumprofil wurde für langwirksame MPH-Präparate sowohl inter- (r=0,79; Marchei et al. 2010b) als auch intraindividuell (r=0,72; Marchei et al. 2010a) nachgewiesen. Für sofort-wirksame konnte ein solcher Zusammenhang interindividuell jedoch nicht gefunden werden (r=0,22; Marchei et al. 2010b). Für retardierte Präparate werden die Spitzenkonzentrationen aufgrund der biphasischen Wirkstofffreisetzung sowohl im Speichel als auch im Serum nach 2-3 und 5-6 Stunden erreicht (Kempf 2015; Marchei et al. 2010a; Marchei et al. 2010b; Seçilir et al. 2013). Die MPH-Speichelkonzentration liegt bisherigen Ergebnissen zufolge insgesamt doppelt so hoch (Kempf 2015; Seçilir et al. 2013), drei- bis vierfach (Josefsson und Rydberg 2011; Stegmann et al. 2015) oder gar 10-fach höher (Marchei et al. 2010a; Marchei et al. 2010b) als die gleichzeitige MPH-Konzentration im Serum. RS hingegen liegt im Serum in 10- (Marchei et al. 2010a; Marchei et al. 2010b) bis 25-fach (Josefsson und Rydberg 2011) höheren Konzentrationen als im Speichel vor. Inwiefern der Speichel-pH Einfluss auf das Verhältnis zwischen den MPH-Konzentrationen in Speichel und Serum hat, konnte auch deshalb noch nicht vollständig geklärt werden, weil nur in vereinzelten Studien die Speichel-pH-Werte parallel zu den Probenentnahmen erfasst wurden. In zwei Publikationen wurde eine mittlere, inverse Korrelation von r^2=0,4 (Marchei et al. 2010a) und r=-0,73 (Stegmann et al. 2015) nachgewiesen. Diese gibt Hinweise, dass ein niedrigerer Speichel-pH-Wert mit einer im Verhältnis zum Serum größeren Speichel-MPH-Konzentration vergesellschaftet sein könnte. In einer anderen Studie konnte hingegen kein Zusammenhang erkannt werden (r=-0,15; Marchei et al. 2010b). Eine Veränderung des Speichel-pH-Wertes durch MPH wäre aufgrund dessen sympathomimetischer Wirkung denkbar. Studienergebnissen zufolge scheint der Speichel-pH durch MPH-Konsum aber nicht alteriert zu werden (Marchei et al. 2010b).

Aufgrund des generell möglichen Nachweises von MPH im Speichel ist die Basis für TDM vorhanden. Weitere Voraussetzungen sind, dass die gemessenen MPH-Speichelkonzentrationen sowohl unter gleichbleibenden äußeren Bedingungen konstant sind und so Rückschlüsse auf die tägliche Konzentration erlauben, als auch mit der resultierenden Wirkstärke korrelieren. Die gute Korrelation zwischen Speichel- und Serumprofil deutet darauf hin, dass letztere Bedingung gegeben sein könnte.

1.5.5.4 Bisher erforschte Verfahren zur MPH-Messung im Speichel

Um den Patientenspeichel in seine einzelnen Bestandteile, darunter (sofern das Medikament eingenommen wurde) MPH, aufzutrennen und anschließend deren Quantität zu messen, stehen verschiedene Verfahren zur potentiellen Verfügung. Zum Trennen der Bestandteile wird häufig eine Art der Chromatographie verwendet. Am etabliertesten sind hier Flüssigkeits- und Gaschromatographie. Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC), auf Englisch High Power Liquid Chromatography, und Flüssigkeitschromatographie (LC) zählen zur selben Art von Chromatographie und basieren auf denselben Prinzipien. An diese Methode wird dann noch ein weiteres Verfahren zur Identifikation und Quantifizierung der separierten Bestandteile, insbesondere des zu untersuchenden Medikamentes, gekoppelt. Möglich sind hier verschiedene Nachweistechniken, unter anderem Massenspektrometrie, Fluoresenz- oder UV-/VIS-Detektion. Das gesamte Verfahren wird mit besonderem Fokus auf der Flüssigkeitschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung im Kapitel „Methoden“ genauer erläutert.
Im Folgenden wird eine Übersicht über jene Verfahren gegeben, zu denen bereits Erfahrungsberichte zur Quantifizierung von MPH im Speichel vorliegen und welche als potentielle Messmethoden in Frage kommen.

1.5.5.4.1 Flüssigkeitschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (LC-MS, HPLC-MS)

Das Verfahren der Flüssigkeitschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung wurde zum Nachweis und zur Quantifizierung von MPH und dessen Metabolit RS für Plasma, Speichel und weitere nicht-konventionelle Matrices entwickelt und in mehreren Studien für valide befunden (Josefsson und Rydberg 2011; Marchei et al. 2009; Seçilir et al. 2013; Studer et al. 2014). Es wurde in den meisten der bisherigen Studien zum Verhalten von MPH im Speichel eingesetzt (Kempf 2015; Marchei et al. 2010a; Marchei et al. 2010b), so auch zur Quantifizierung von MPH und RS in den im Rahmen dieser wissenschaftlichen Arbeit erhobenen Speichel- und Blutproben. Aus diesem Grund wird es im Methoden-Teil detailliert erläutert.

1.5.5.4.2 Flüssigkeitschromatographie mit Fluoreszenz-Detektion

Auch eine Methode zur Messung von MPH-, Dexamphetamin- und Atomoxetinkonzentrationen in Speichel und Blut mittels Flüssigkeitschromatographie mit anschließender Fluoreszenz-Detektion wurde etabliert und validiert (Stegmann et al. 2015). Bei der Fluoreszenz-Detektion werden die Bestandteile der zu untersuchenden Probe durch elektromagnetische Strahlung in einen angeregten Zustand gebracht, aus dem sie durch spontane Emission von Fluoreszenzlicht wieder in den Grundzustand zurückkehren. Diese Emission wird nach Wellenlänge gemessen und gibt Auskunft über die einzelnen Bestandteile und deren Quantität.

1.5.5.4.3 Gaschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung

Diese Methode wurde nicht nur für den Nachweis von Methylphenidat, sondern auch von Metamphetamin und Amphetamin in Speichelproben validiert (Souza et al. 2011).
Das Prinzip ist dasselbe wie bei anderen Chromatographien, jedoch wird als mobile Phase ein Gas verwendet. Die Bestandteile werden nach Polarität und Dampfdruck aufgetrennt.

1.5.5.4.4 Kapillarelektropherese durch Isotachophorese

Das von Wissenschaftlern etablierte Quantifizierungsverfahren durch Isotachophorese erlaubt gar isolierte Konzentrationsmessungen der beiden Enantiomere D- und L-threo-MPH. Dies ist von potentiellem Nutzen, da nur ersteres der beiden pharmakologisch aktiv ist. Das Verfahren ist schneller und günstiger, hat jedoch auch eine niedrigere Konzentrationssensitivität als enantioselektive HPLC (Theurillat und Thormann 2014). Die Trennung der zu untersuchenden Ionen erfolgt aufgrund unterschiedlicher Ionenbeweglichkeiten in einem elektrischen Feld.

1.5.6 TDM bei (Es-)Citalopram

1.5.6.1 Gründe

Auch für Citalopram und Escitalopram ist der elementare Grund für TDM die hohe interindividuelle Variabilität der aus der Medikamentengabe resultierenden Wirkstoffkonzentration im Serum (Leinonen et al. 1996; Reis et al. 2003). Dies bedeutet, dass sich die Wirkstoffkonzentration und damit Wirkstärke nicht im Vorfeld anhand der Dosis einschätzen lässt. Da Citalopram außerdem als eines der wenigen Antidepressiva auch bei unter 18-jährigen eingesetzt wird, kommen für diese Patientengruppe zusätzlich die noch schwerer einzuschätzende individuelle Pharmakokinetik (Lu und Rosenbaum 2014) und die besonders schlechte Medikamentenadhärenz (Taddeo et al. 2007) hinzu.

1.5.6.1.1 Gefahr der Non-Compliance

Generell liegt bei depressiven Patienten eine relativ niedrige Compliance-Rate vor (Roberson et al. 2015). Dies gilt auch für SSRIs im Allgemeinen (Warden et al. 2014) und Citalopram sowie Escitalopram im Speziellen. Bei letzteren wurden eine Nichteinhaltung des Medikamentenplans an 30 (Wessels et al. 2012) bis 40% (Bogner et al. 2006) der Tage nachgewiesen, was gewichtigen Einfluss auf das Erreichen eines therapeutischen Wirkstoffspiegels im Blut und damit den erreichten antidepressiven Effekt hat.

1.5.6.1.2 Gefahr von Nebenwirkungen

Die Gefahr ernsthafter Nebenwirkungen ist mit 0,7% im Vergleich zu anderen Antidepressiva eher gering (Degner et al. 2004), dennoch existiert mit dem Serotoninsyndrom eine ernsthafte und potentiell letale, wenn auch seltene Nebenwirkung (Frank 2008).

1.5.6.1.3 Verbessern der Ansprechrate

Eine Studie aus Schweden demonstrierte, dass TDM von SSRI bei älteren Patienten zur Ermittlung der minimalen effektiven Dosis von Nutzen ist (Lundmark et al. 2000). Auf diese Weise konnten signifikant Arzneimittelkosten gespart und das Nebenwirkungsrisiko gesenkt werden. Zudem sind zu niedrige Plasmakonzentrationen eine Woche nach Behandlungsbeginn prädiktiv für späteres Therapieversagen, was die Wichtigkeit des frühen TDM bei dieser Medikamentenklasse unterstreicht (Ostad et al. 2011). Patienten mit Citalopram-Plasmakonzentrationen über 50ng/ml hingegen zeigen ein signifikant besseres Ansprechen auf der Hamilton-Skala für Depressionen (Hiemke et al. 2011).

1.5.6.2 Derzeitige Praxis

Von der AGNP wird für Citalopram und Escitalopram generell der zweithöchste („2=TDM empfohlen“) von vier Empfehlungsgraden bezüglich der Anwendung von Blutkontrollen zum TDM angegeben, damit wird das Verfahren für die Dosisfindung und spezielle Indikationen oder Problemlösungen ausdrücklich empfohlen (Hiemke et al. 2011). Bei Jugendlichen gilt sogar der höchste Empfehlungsgrad („1=TDM dringend empfohlen“). Eine etwa einmal pro Monate durchzuführende Kontrolle des Wirkstoffspiegels im Blut wird angeraten und an der Uniklinik Freiburg auch durchgeführt. Zeitaufwand, Material- und Personalkosten könnten durch Speichelproben signifikant gesenkt werden. Dies gilt besonders in Phasen der Dosisfindung und bei sonstigen Auffälligkeiten, wenn tägliche bis wöchentliche Probenentnahmen nötig sind. Da Citalopram und Escitalopram zu den bei Jugendlichen am häufigsten angewandten Antidepressiva gehören, steht besonders in dieser Patientengruppe auch die psychische und physische Erleichterung durch Ausweichen auf ein nicht-invasives Messverfahren im Vordergrund (Carandang et al. 2011; Holtmann et al. 2005).

1.5.6.3 Bisherige Studienergebnisse mit Speichel

Citalopram ist stabil im Speichel nachweisbar (Castro et al. 2008; Das und Agrawal 2013), entsprechende Messverfahren sind etabliert (Wylie et al. 2005). Zur Korrelation zwischen Serum- und Speichelkonzentration, welche eine Umstellung vereinfachen würde, liegen noch kaum Ergebnisse vor. Es existieren jedoch Hinweise auf einen relativ stabilen Zusammenhang (Castro et al. 2008). Als ebenfalls leicht basische Substanz (pK_S=9,78; Analytical Methods for Therapeutic Drug Monitoring and Toxicology 2011) könnte Citalopram genauso wie MPH im Speichel akkumulieren. Hinweise auf eine

im Vergleich zum Serum leicht höhere Citalopram-Konzentration im Speichel liegen vor (ca. 1,5 zu 1; Castro et al. 2008).

1.5.6.4 Bisher erforschte Verfahren zur Citalopram-Messung im Speichel

Sowohl Flüssigkeitschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (Castro et al. 2008) als auch mit UV-/VIS-Detektion (Das und Agrawal 2013; Duverneuil et al. 2003) wurden bisher zum Nachweis von Citalopram im Speichel geprüft und für valide befunden.

1.5.7 Begrifflichkeiten des TDM

1.5.7.1 Steady State

Unter dem Begriff „Steady State“, im Deutschen auch als Kumulationsgleichgewicht bekannt, versteht man das Konzentrationsniveau eines Arzneistoffes, welches sich einstellt, sobald Resorption und Elimination gleich schnell ablaufen. Wie lange es bis zu seinem Erreichen dauert, hängt von der Halbwertszeit des Substrats und der Häufigkeit der regelmäßigen Einnahme ab. Sie bestimmen, ob sich bei der erneuten Medikamenteneinnahme noch eine Restkonzentration des Wirkstoffes im Blut befindet und wie groß diese ist. Die neue Medikamentendosis addiert sich zur noch vorhandenen dazu und es kommt zu einer Kumulation. Nach jeder Einnahme erreicht das Medikament so einen höheren Plasmaspiegel als er nach der vorherigen vorlag, da jede neue Dosis zu der sich noch im Körper befindlichen Medikamentenmenge hinzukommt. Je höher die Arzneimittelkonzentration steigt, desto schneller erfolgt aber auch die Elimination der Substanz, da sich die Aktivität der verantwortlichen Enzyme mit steigender Substratmenge ebenfalls erhöht. An einem bestimmten Punkt ist die Elimination des Pharmakons so weit angestiegen, dass sich ein Gleichgewicht mit dessen Zuführung eingestellt hat. Es kommt nun nur noch zu kleineren Schwankungen, der Zustand des Steady State ist erreicht.

Die meisten Psychopharmaka, darunter Antidepressiva oder Neuroleptika, haben eine relativ lange Halbwertszeit. Da man mit dem TDM überprüfen möchte, ob sich die Medikamentenkonzentration im erwünschten therapeutischen Bereich befindet, muss zunächst der Steady State erreicht sein, bevor die gemessenen Spiegel darüber eine Aussagefähigkeit haben können. Als Faustregel gilt, dass man Blut- oder Speichelproben frühestens vier Eliminations-Halbwertszeiten nach Beginn bzw. Änderung einer Dosierung und während der terminalen Beta-Eliminationsphase, also kurz vor der nächsten Einnahme, abnehmen sollte (Hiemke et al. 2011). Bei Citalopram dauert es bis zum Erreichen des Steady State je nach Dosierung ein bis zwei Wochen (Gutierrez und Abramowitz 2000a). Beschleunigt werden kann dieser Prozess, indem zunächst eine Aufsättigungsdosis verabreicht wird, welche höher als die eigentliche Erhaltungsdosis ausfällt.

Normalerweise misst man beim TDM von Psychopharmaka wie Citalopram oder Escitalopram also morgens vor der Medikamenteneinnahme den Talspiegel im Steady State. Alle MPH-Präparate, auch solche mit retardierter Wirkstofffreisetzung, haben hingegen eine so kurze Halbwertszeit, dass sich kein Steady State aufbaut (siehe Kapitel „Pharmakokinetik“). Am Morgen vor der Medikamenteneinnahme ist vom Wirkstoff nichts mehr im Blut vorhanden. Das bedeutet, dass man im klinischen Setting problemlos die Dosis verändern oder einen Absetzversuch starten und sofort die Konsequenzen sehen bzw. gegebenenfalls auf diese reagieren kann. Auch ist es möglich, die Medikamentenkonzentration in Serum oder Speichel schon vom ersten Tag der Medikamentengabe an zu überprüfen. Man muss also mit dem TDM nicht eine Woche warten, bis sich der Steady State aufsummiert hat. Es bedeutet aber auch, dass der Zeitpunkt der Probenentnahme anders gelegt werden muss, da MPH nur für einen limitierten Zeitraum nach Einnahme des Präparates im Speichel und Blut vorzufinden ist. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die MPH-Konzentration sowohl im Blut als auch im Speichel ungefähr zwei Stunden nach Einnahme ihr (bei Retard-Präparaten erstes) Maximum erreicht hat (Kempf 2015; Marchei et al. 2010a; Marchei et al. 2010b; Seçilir et al. 2013).

1.5.7.2 Therapeutischer Referenzbereich

Für die Interpretation der in Speichel und Serum gemessenen Werte ist ein vordefinierter, durch Höchst- und Mindestwert abgegrenzter therapeutischer Referenzbereich, auch „therapeutisches Fenster“ genannt, notwendig. Durch Erreichen und Einhalten dieses Bereiches soll eine maximale Effektivität bei guter Verträglichkeit und Sicherheit gewährleistet sein. Unterhalb der unteren Grenze ist eine therapeutische Wirkung des Pharmakons relativ unwahrscheinlich, dasselbe gilt für eine Verbesserung der Wirkung bei Überschreiten des Höchstwertes, während die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen zunimmt. Dieser Referenzbereich ist lediglich eine statistische Orientierungsmöglichkeit und nicht allgemein gültig. Bei einzelnen Patienten ist deshalb ein optimales Ansprechen auch bei Wirkstoffspiegeln außerhalb des therapeutischen Fensters möglich. Ein therapeutischer Referenzbereich ist von der AGNP für Serumkonzentrationen von Citalopram und MPH aus pharmakokinetischen Studien abgeleitet (Hiemke et al. 2011), auch wenn die tatsächliche Datenlage für MPH sehr gering ist. Mit demselben Verfahren ließe sich dieser auch für Speichelkonzentrationen errechnen, sofern genügend Daten vorhanden sind, um ihn direkt oder über eine gesicherte und konstante Korrelation zwischen Speichel- und Serumspiegel zu ermitteln.

1.5.7.3 Dosisbezogener Referenzbereich

Zusätzlich orientiert man sich zur Interpretation der Messwerte am sogenannten „dosisbezogenen Referenzbereich“. Dafür wird die patientenindividuelle Dosierung in die Überlegungen miteinbezogen. Der dosisbezogene Referenzbereich entspricht dem für ein Arzneimittel bei einer bestimmten Dosierung zu erwartenden Konzentrationsbereich. Untersucht wird also, ob die gemessene Wirk-

stoffkonzentration, unabhängig davon, ob sie im therapeutischen Bereich liegt, überhaupt zur dem Patienten verschriebenen Medikamentendosis passt (Haen et al. 2008). Ein Medikamentenspiegel im niedrigen therapeutischen Bereich trotz überdurchschnittlich hoher Dosierung weist beispielsweise auf individuelle Abnormitäten hin. Mögliche Gründe sind Interaktionen mit anderen Pharmaka, genetische Polymorphismen mit in der Geschwindigkeit veränderten Metabolisierungsprozessen („poor/ultra rapid metabolizer"), eine durch Alter oder Krankheit veränderte Funktion der Ausscheidungsorgane Leber und Niere, Probleme der Patienten-Compliance oder gar Signalüberlagerungen in der Laboranalyse (Haen et al. 2008).

Medikamentenspezifische Clearance und Bioverfügbarkeit werden durch Auswertung von Daten „normaler" Patienten errechnet. „Normal" umfasst in diesem Fall alle Probanden zwischen 18 und 65 Jahren ohne relevante Komorbidität, -medikation oder genetische Anomalitäten des pharmakologischen Stoffwechsels. Der dosisbezogene Referenzbereich wird dann anhand dieser Daten für eine spezifische Dosis ermittelt und sollte 68% der zu erwartenden Wirkstoffkonzentrationen umfassen (Haen et al. 2008). Dabei muss berücksichtigt werden, dass nicht auf alle Patienten des klinischen Alltags die oben beschriebenen und als „normal" definierten Charakteristika zutreffen. Für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren beispielsweise, welche bei MPH das Hauptklientel darstellen, hat der definierte dosisbezogene Referenzbereich nur eine begrenzte Aussagefähigkeit.

1.5.7.4 Warnschwelle für das Labor

Die „Warnschwelle für das Labor" entspricht der medikamentenspezifischen Wirkstoffkonzentration, ab der ein erhöhtes Risiko für Toxizität besteht. Diese Konzentrationsschwelle liegt bei den meisten Psychopharmaka sehr viel höher als der obere Grenzwert des therapeutischen Referenzbereiches. Liegt ein gemessener Spiegel oberhalb der Warnschwelle, so hat das Labor den behandelnden Arzt unverzüglich zu verständigen. Idealerweise beruhen die Warnschwellen auf Berichten über Intoleranz oder Vergiftungen, bei denen Wirkstoffkonzentrationen im Blut gemessen worden waren. Liegen solche Daten nicht vor, wird die Warnschwellenkonzentration als doppelt so hoch wie der obere Grenzwert des therapeutischen Bereichs festgelegt (Hiemke et al. 2011).

1.6 Speichel

1.6.1 Bildung und Funktion

Die Speichelsekretion von 0,5-1,6 Liter pro Tag erfolgt zum Großteil aus den drei großen Mundspeicheldrüsen (*Glandulae salivatoriae majores*), bestehend aus der *Glandula parotidea* (Ohrspeicheldrüse), der *Glandula submandibularis* (Unterkieferspeicheldrüse) und der *Glandula sublingualis* (Unterzungenspeicheldrüse) (Chiappin et al. 2007). Ein kleinerer Teil stammt aus den 450-750 kleinen Speicheldrüsen (*Glandulae salivatoriae minores*),welche sich in der Submucosa des gesamten Mundrau-

mes befinden (Aps und Martens 2005; Chiappin et al. 2007). Der relative Produktionsanteil am Gesamtspeichel und damit auch der Beitrag an der Sekretion von pharmakologischen Wirkstoffen kann unter den verschiedenen großen und kleinen Drüsen variieren (Siegel 1993). Die großen Mundspeicheldrüsen sind paarweise angelegt und von einer Bindegewebskapsel umhüllt. Sie bestehen aus vielen Drüsenendstücken, die über ein Ausführungsgangsystem verbunden sind (Schiebler et al. 2007). Die Funktion des Speichels ist in erster Linie das Anfeuchten der Schleimhaut in der Mundhöhle. Außerdem macht er die Nahrung schlüpfrig, beginnt bereits mit deren Verdauung, enthält Immunglobuline, mit denen er seine bakterizide Wirkung entfaltet und dient zur Ausscheidung von Kalium und Iod (Chiappin et al. 2007; Schiebler et al. 2007).

1.6.2 Physiologische Eigenschaften

Der aus den kleinen und großen Speicheldrüsen sezernierte Speichel besteht zu 99% aus Wasser und verschiedenen Elektrolyten (Na^+, K^+, Cl^-, HCO_3^-). Die Elektrolytzusammensetzung entspricht der des Blutes, die Elektrolytkonzentrationen sind jedoch, mit Ausnahme der von K^+, niedriger. Sie sind in erster Linie von der Geschwindigkeit, mit welcher der Speichel durch die Drüsenausführungsgänge in die Mundhöhle transportiert wird, abhängig: Der mittlere Teil der Ausführungsgänge ist relativ wasserundurchlässig, hier werden Na^+ und Cl^- resorbiert und K^+ sowie HCO_3^- in geringem Maße sezerniert, so dass der ursprünglich in den Endstücken isotone Speichel bis zur Ankunft im Mundraum zunehmend hypotoner wird. Mit gesteigertem Speichelfluss wird der Ausführungsgang schneller durchlaufen, wodurch die oben beschriebene Resorption und Sekretion verkürzt ist. Der normalerweise zwischen 5,5 und 6,5 liegende pH-Wert des Speichels kann bis auf 7,8 ansteigen. Gleichzeitig nimmt die Osmolalität bei verstärktem Speichelfluss wegen der durch verminderte Resorption erhöhten Na^+- und Cl^--Konzentration zu (Aps und Martens 2005; Chiappin et al. 2007).
Weitere organische Bestandteile des Speichels sind Mucin, Verdauungsenzyme (α-Amylase), Immunglobuline (vor allem IgA), Ascorbinsäure, Serumalbumin, mehrere Aminosäuren und einige Hormone wie Cortisol oder Testosteron (Chiappin et al. 2007). Im allgemeinen Sinne wird unter Speichel aber die gesamte sich im Mundraum befindliche Flüssigkeit verstanden, zu deren Bestandteilen auch Zellbruchstücke, Hämozyten, Bakterien, deren Stoffwechselprodukte und Essensreste gehören.

1.6.3 Regulation und Einflüsse

Die Speichelsekretion und damit auch -zusammensetzung wird vom autonomen Nervensystem gesteuert. Insgesamt führt der Sympathikus zu einem verminderten, kalium- und proteinreichen Speichelfluss. Stimulation über den Parasympathikus hingegen führt zu erhöhtem Speichelfluss mit verminderter Konzentration an organischen und anorganischen Bestandteilen. Darüber hinaus kann der Speichelfluss durch olfaktorische Reize erhöht und die Sekretion von Verdauungsenzymen durch mechanische Reize bei der Nahrungsaufnahme gesteigert werden. Die Einnahme von Wirkstoffen,

welche den Sympathikus und Parasympathikus beeinflussen und zu denen demzufolge auch MPH als indirekt sympathomimetisches Pharmakon gehört, hat ebenfalls Auswirkungen auf Fluss und Zusammensetzung des Speichels (Greenhill et al. 2006; Kempf 2015).
In Tierversuchen stimuliert MPH paradoxerweise den Speichelfluss (Teo et al. 2002; Teo et al. 2003), beim Menschen ist Mundtrockenheit und damit ein verminderter Speichelfluss eine mögliche Nebenwirkung (Biederman et al. 2006). Auch bei Einnahme von Citalopram oder Escitalopram kann es als Nebenwirkung zu Mundtrockenheit kommen (Feighner und Overø 1999; Kornstein et al. 2006; Mendels et al. 1999; Muldoon 1996).
Für eine Veränderung des pH-Wertes durch die Einnahme von MPH (Marchei et al. 2010b) oder Es- bzw. Citalopram (de Almeida et al. 2008) gibt es nach derzeitigem wissenschaftlichen Stand keine Anzeichen.

1.6.4 Übergang körperfremder Stoffe in den Speichel

Damit im Blut zirkulierende körperfremde Stoffe in den Speichel kommen, müssen sie im Zuge der Sekretion in das Lumen der Ausführungsgänge der Speicheldrüsen gelangen. Prinzipiell ist dies intrazellulär durch passive Diffusion von lipophilen, nicht-ionisierten Stoffen durch die Zellmembran oder aktive Transportprozesse sowie extrazellulär durch Ultrafiltration von Stoffen mit sehr geringem Molekulargewicht durch sogenannte Gap Junctions möglich (Höld et al. 1996).
Da MPH (233 Da; Seçilir et al. 2013) und Es-/Citalopram (324 Da; Analytical Methods for Therapeutic Drug Monitoring and Toxicology 2011) nicht klein genug für einen extrazellulären Übergang in den Speichel und außerdem lipophile Moleküle sind, werden sie wie viele andere Pharmaka auch über passive Diffusion in die Speichelausführungsgänge transportiert. Dem pK_S-Wert des Wirkstoffes wird ein großer Einfluss auf dessen Übergang in den Speichel zugeschrieben. Weil Speichel in der Regel saurer als Blut ist, treten viele basische Substanzen nachweislich verstärkt in den Speichel über und liegen dort in einer vergleichsweise höheren Konzentration vor (Cone und Huestis 2007; Kidwell et al. 1998).
Zusätzlich hängt der Ionisationsgrad und damit die Lipophilie nicht nur vom pKs-Wert des Wirkstoffes, sondern auch vom Umgebungs-pH ab, weshalb der ionisierte Anteil eines Pharmakons im Verhältnis zum nicht-ionisierten im Speichel sehr viel größer sein kann als im Blut. Es wird vermutet, dass leicht basische Substanzen wie MPH (pK_S=8,9; Kempf 2015) und Citalopram (pK_S=9,78; Analytical Methods for Therapeutic Drug Monitoring and Toxicology 2011) im Blut vor allem in der nicht-ionisierten Form vorkommen und als solche problemlos passiv in den Speichel diffundieren. Dort würden sie sich aufgrund der saureren Verhältnisse vermehrt in die ionisierte Form umwandeln, welche nicht zurückdiffundieren kann. Dieser Mechanismus könnte die Akkumulation im Speichel verstärken (Stegmann et al. 2015).

2 Zielsetzung

In dieser Forschungsarbeit wird der Nutzen von Speichel als alternative Matrix zum Therapeutischen Drug Monitoring von Methylphenidat und Citalopram untersucht. Da es sich bei den beiden Medikamenten um häufig bei Kindern eingesetzte Psychopharmaka handelt, wird TDM vor allem in der Eindosierungsphase sowie bei ausstehender Wirkung und Verdacht auf Non-Compliance dringend empfohlen. Standardmäßig werden Blutproben zum TDM genutzt, diese sind aber mit einem hohen Kosten-, Zeit- und Personalaufwand verbunden. Zusätzlich führen sie gerade bei Kindern und Jugendlichen aufgrund der Invasivität zu einer starken psychischen Belastung. Speichel bietet eine in allen genannten Bereichen überlegene Alternative. Beide Medikamente treten in den Speichel über und sind dort durch validierte Methoden nachweisbar. Über die intraindividuelle Variabilität der im Speichel gemessenen Wirkstoffkonzentrationen ist jedoch für MPH und Citalopram noch nichts bekannt. Eine unter stabiler Dosis und gleichbleibenden äußeren Bedingungen intraindividuell konstante Medikamentenkonzentration ist in einem Medium, das zum TDM genutzt werden soll, essentielle Grundvoraussetzung. Anderenfalls wäre das Ziehen von validen Rückschlüsse auf den tatsächlichen durchschnittlichen Wirkstoffspiegel anhand der im Rahmen des TDM einmalig gemessenen Konzentration nicht möglich. Da keine Richtwerte bezüglich der maximalen intraindividuellen Variabilität vorliegen, orientieren wir uns in dieser Studie am intraindividuellen Variationskoeffizienten von Citalopram und Escitalopram in Serumproben, der Studien zufolge zwischen 23 und 35% liegt und zur Etablierung von TDM ausreichend zu sein scheint. Liegt für MPH und Citalopram ein ähnlicher intraindividueller Variationskoeffizient im Speichel vor, scheint TDM über Speichel für die beiden Substanzen prinzipiell möglich.

Der Fokus wird in diesem Forschungsvorhaben also auf die intraindividuelle Konstanz der Medikamentenkonzentrationen im Speichel gelegt. Außerdem wird untersucht, wie stark Speichel- und Serumkonzentration miteinander korrelieren, welchen Einfluss der Speichel-pH-Wert auf dieses Verhältnis zu haben scheint und wie stark der Zusammenhang zwischen Medikamentendosis und Wirkstoffkonzentration im Speichel und Serum ist. Zu diesem Zweck nehmen wir bei Probanden im Kinder-, Jugend- und Erwachsenenalter, welche eines der beiden Pharmaka in konstanter Dosis nehmen, an verschiedenen Tagen in unverändertem zeitlichem Abstand zur Medikamenteneinnahme Speichel- und Blutproben. Um Rückschlüsse auf die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu erlangen, wird darauf geachtet, dass alle äußeren Rahmenbedingungen während der Messperiode unverändert bleiben. In den einzelnen Proben werden Wirkstoffkonzentration und pH-Wert gemessen.

2.1 Hypothesen

1a. Die intraindividuellen MPH-Konzentrationen im Speichel haben unter konstanten Rahmenbedingungen eine Streuung von im Schnitt ≤30%CV.

1b. Die intraindividuellen Citalopram-Konzentrationen im Speichel haben unter konstanten Rahmenbedingungen eine im Vergleich zum Serum niedrigere oder vergleichbare Streuung.

2. Die Medikamentenkonzentrationen im Speichel korrelieren positiv mit denen im Serum.

3. Der pH-Wert des Speichels hat Einfluss auf das Verhältnis zwischen Speichel- und Serumkonzentration.

4. Die Medikamentenkonzentrationen im Speichel und Serum korrelieren mit der Dosierung.

5. Die Medikamentenkonzentrationen im Speichel und Serum korrelieren stärker mit der Dosis, wenn das Körpergewicht berücksichtigt wird.

3 Material und Methodik

3.1 Material

3.1.1 Ethikvotum

Die Durchführung der Studie basiert auf den in der Deklaration von Helsinki festgehaltenen ethischen Grundsätzen der medizinischen Forschung am Menschen. Der Ethikantrag (Nr.: 195/11) wurde unter dem Namen „Bestimmung des Medikamentenspiegels durch Untersuchung von Speichel im Vergleich zu Blutproben bei stationären und ambulanten psychiatrischen PatientInnen“ im April 2013 von der Ethik-Kommission der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg genehmigt und 2016 verlängert.

3.1.2 Probandenkollektiv

Es wurden insgesamt 26 Patienten in die Medikamentenstudie eingeschlossen. Davon nahmen 20 an der Methylphenidat- und fünf an der Citalopram-Studie teil. Ein Patient war aufgrund einer Komedikation von Citalopram und Ritalin® Proband in beiden Studien. Es gab ansonsten weder eine festgelegte Altersgrenze, noch Ausschlussdiagnosen oder -begleitmedikation. Einzige Voraussetzung für die Teilnahme an der MPH-Studie war dessen Einnahme. Die Diagnose der ADHS lag entweder bereits vor oder es bestand der Verdacht und die Probanden befanden sich in der Phase der diagnostischen Testung. Einzige Voraussetzung für Citalopram-Patienten war, dass sie seit mindestens sieben Tagen eine konstante Dosis einnehmen und sich damit im Steady State befinden. Rekrutiert wurde sowohl im stationären und teilstationären Bereich der Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik im Kindes- und Jugendalter, als auch im stationären Bereich der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie. Im Voraus erhielten entweder Eltern oder bei Volljährigkeit die Probanden selbst einen Aufklärungsbogen. Dieser hielt schriftlich fest, was im zuvor unter verständlicher Einbeziehung der Kinder sowie Anwesenheit eines Arztes durchgeführten Informationsgespräch besprochen wurde. Zudem wurde über die Freiwilligkeit der Studienteilnahme, die Anonymisierung aller erhobenen Daten und darüber, dass ein Widerrufen des Einverständnisses zu keiner Benachteiligung führe, informiert. Es wurde insbesondere bei MPH-Patienten darum gebeten, in der Zeit der Studienteilnahme verstärkt auf die regelmäßige und rechtzeitige Einnahme des Medikamentes zu achten. Diese erfolgte entweder zu Hause unter Kontrolle der Eltern (bzw. bei den beiden erwachsenen Probanden in Eigenverantwortung) oder auf Station unter Verantwortung des Pflegepersonals. Die Komedikation musste ebenfalls konstant bleiben. Von jedem Patienten wurden die Entnahme von 10 Speichelproben und einer Blutprobe unter konstanter Medikationsdosis angestrebt. Die Gewinnung der Proben sollte bei den Probanden unter MPH-Therapie ca. zwei Stunden nach der Einnahme erfolgen, da zu diesem Zeitpunkt die höchste Konzentration erwartet werden konnte (Marchei et al. 2010a). Wichtig war, dass der für jeden Patienten spezifische Abstand zwischen Medikamenteneinnahme und Pro-

benentnahme an jedem Tag möglichst exakt eingehalten wurde. Die Probenentnahme bei den Citalopram- und Escitalopram-Patienten erfolgte im Steady State morgens kurz vor der Medikamenteneinnahme.

3.1.3 Eingesetzte Geräte, Verbrauchsmaterialien und verwendete Chemikalien

- Geräte und Zubehör:
    - Ultratiefkühltruhe: Dometic WAECO International GmbH, Hollefeldstraße 63, 48282 Emsdetten
    - Reagenzglas-Drahtgestell, 4 x 12, Linker, Kleiberweg 42, 42111 Wuppertal
    - Ständer für Reaktionsgefäße, neoLab®, Rischerstr. 7-9, 69123 Heidelberg
- Pipetten:
    - Eppendorf Reference, 1000 µl, Eppendorf AG, Barkhausenweg 1, 22331 Hamburg. Art.Nr.:253207
    - Ratiolab ratiopetta® Einkanal-Pipette, 100-1000 µl, ratiolab GmbH, Am Siebenstein 5-10. 63303 Dreieich. Art.Nr.:CR77088
    - Pipetman® P 200, 200 µl, Gilson International France SAS, Parc des Reflets ZI Paris Nord 2, 165 Avenue du Bois de la Pie, 95911 Roissy Ch de Gaulle Cedex, Frankreich. Art.Nr.:J25929L
    - Eppendorf Reference, 200 µl, Eppendorf AG, Barkhausenweg 1, 22331 Hamburg. Art.Nr.:300339
    - Eppendorf Feinpipette, 100 µl, Eppendorf AG, Barkhausenweg 1, 22331 Hamburg. Art.Nr.:4700-013356E
    - Ratiolab® Pipetta 2, 5-50 µl, ratiolab GmbH, Am Siebenstein 5-10, 63303 Dreieich. Art.Nr.:CR13240
- Verbrauchsmaterialien:
    - Eindrückstopfen, Sarstedt AG & Co., Rommelsdorfer Straße, Postfach 1220, 51582 Nümbrecht. Art.Nr.:65.793
    - Eppendorf Tubes: Safe-Lock 1,5ml, Eppendorf AG, Barkhausenweg 1, 22331 Hamburg. Art.Nr.:0030120.175
    - Kryo-Box mit Rastereinsatz, ratiolab GmbH, Am Siebenstein 5-10, 63303 Dreieich
    - Pipettieraufsatz gelb, Eppendorf AG, Barkhausenweg 1, 22331 Hamburg. Art.Nr.:5831
    - Pipettieraufsatz blau, Eppendorf AG, Barkhausenweg 1, 22331 Hamburg. Art.Nr.:5796

- Chemikalien:
    - Wasser, HiPerSolv® Chromanorm für die HPLC, VWR International S.A.S., 201 Rue Carnot, 94120 Fontenay-sous-Bois, Frankreich. Art.Nr.:23595.328
- Software:
    - Erstellen der Grafiken: SigmaPlot™ (Version 13), Systat Software GmbH Schimmelbuschstraße 25, 40699 Erkrath
    - Tabellenkalkulation und statistische Auswertung: Microsoft Excel 2013 (Windows 10), Microsoft, Microsoft Deutschland GmbH, Stresemannallee 4b, 41460 Neuss
    - Textverarbeitung: Microsoft Word 2013 (Windows 10), Microsoft, Microsoft Deutschland GmbH, Stresemannallee 4b, 41460 Neuss

3.1.3.1 Spezielle Materialien für die Entnahme und Lagerung der Proben

- Geräte und Zubehör:
    - Varifuge 3.OR, Heraeus Sepatech GmbH, Postfach 1220, 37502 Osterode/Harz
    - pH-Meter: „pH 530“, WTW Wissenschaftlich-Technische Werkstätten GmbH, Dr.-Karl-Slevogt-Straße 1, 82362 Weilheim
    - pH-Elektrode: SenTix® Mic-D, WTW Wissenschaftlich-Technische Werkstätten GmbH, Dr.-Karl-Slevogt-Straße 1, 82362 Weilheim
- Verbrauchsmaterialien:
    - Cellstar Tubes 50ml, greiner bio-one, Maybachstraße 2, 72636 Frickenhausen. Art.Nr.:227261
    - Kanüle: S-Monovette®-Kanüle 21 G x 11/2, Sarstedt AG & Co., Rommelsdorfer Straße, Postfach 1220, 51582 Nümbrecht. Art.Nr.:85.1162
    - Salivette®, Sarstedt AG&Co., Rommelsdorfer Straße, Postfach 1220, 51582 Nümbrecht. Art.Nr.:1072701
    - Serumröhrchen: S-Monovette® 9ml Z, 92 x 16, Sarstedt AG & Co., Rommelsdorfer Straße, Postfach 1220, 51582 Nümbrecht. Art.Nr.:02.1063
    - Tubes 13ml, Sarstedt AG & Co., Rommelsdorfer Straße, Postfach 1220, 51582 Nümbrecht. Art.Nr.:55.518
- Chemikalien:
    - pH-Pufferlösung, pH 4.01, Mettler-Toledo GmbH, Ockerweg 3, 35396 Gießen
    - pH-Pufferlösung, pH 7.00, Mettler-Toledo GmbH, Ockerweg 3, 35396 Gießen

3.1.3.2 Spezielle Materialien für die Aufarbeitung der Proben

- Geräte und Zubehör:
  - Centrifuge 5424, Eppendorf AG, Barkhausenweg 1, 22331 Hamburg
  - Gefrierschrank: Siemens Comfort Plus, Siemens Medical Solutions, Henkelstr. 127, 91052 Erlangen
  - The Denley Mixer A257 Multi-Axle Rotator, Denley Instruments Ltd, Unit 2A, Altbarn Industrial Estate, Hawkins Rd, Colchester, Essex, CO2 8LG, United Kingdom
  - Labor-Kühlschrank Labex®-465, Philipp Kirsch GmbH, Okenstr.103, 77652 Offenburg
  - Vortex Genie 2, Scientific Industries, 70 Orville Drive, Bohemia, New York 11716, USA
  - Eppendorf Mixer 5432, Eppendorf AG, Barkhausenweg 1, 22331 Hamburg
  - Laborflasche mit Gewinde, braun, Duran® Group GmbH, Schott-IDL, Otto-Schott-Str. 21, 97877 Wertheim/Main
  - Peleusball, Bender & Hobein GmbH, Fraunhoferstr. 7, 85737 Ismaning
- Pipetten:
  - Vollpipette, AR-Glas, 20ml, Hirschmann Laborgeräte GmbH & Co. KG, Hauptstr. 7-15, 74246 Eberstadt
  - Vollpipette, AR-Glas, 10ml, Hirschmann Laborgeräte GmbH & Co. KG, Hauptstr. 7-15, 74246 Eberstadt
- Chemikalien:
  - Citalopram Reinsubstanz, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Eschenstraße 5, 82024 Taufkirchen bei München. Art.Nr.: C7861-10MG
  - Methanol HiPerSolv® Chromanorm für die HPLC, VWR International S.A.S., Fontenay sous Bois, Frankreich. Art.Nr.:20864.320
  - Humanspeichel, IBM International GmbH, Flughafenstr. 52a, 22335 Hamburg
  - Interner Standard: Protriptylin, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Eschenstraße 5, 82024 Taufkirchen bei München. Art.Nr.: 214-9563
  - Medikamentenfreies Humanserum: Human Serum off the clot, Anti-HIV1 and 2 Negative, HBsAG Negative, Endotoxin Tested, Sterile Filtered, PAA Laboratories GmbH, Haidmannweg 9, 4061 Pasching, Österreich. Art.Nr.:C15-020
  - Reagenzienkit für die LC-MS/MS-Analytik
    MassTox® Antidepressiva 2/Psychostimulantien
    (Atomoxetin, Methylphenidat, Mianserin, Reboxetin, Ritalinsäure, Trazodon)
    Chromsystems Instruments &Chemicals GmbH, Am Haag 12, 82166 Gräfeling

1) MassTox® TDM Parameter-Set Antidepressiva 2/Psychostimulantien

- MassCheck® Antidepressants 2/Psychostimulants Plasma Control, Level I (lyoph.), Best.-Nr. 0231
- MassCheck® Antidepressants 2/Psychostimulants Plasma Control, Level II (lyoph.), Best.-Nr. 0232
- 3PLUS1® Multilevel Plasma Calibrator Set Antidepressants 2/Psychostimulants (lyoph.), Best.-Nr. 92027
- Internal Standard Mix MassTox® Antidepressants 2/Psychostimulants, Best.-Nr. 92146: Internal Standard Mix (lyoph.), Reconstitution Buffer

2) MassTox® TDM Basic-Kit A, Best.-Nr. 92111

- Precipitation Reagent, Best.-Nr. 92003
- Extraction Buffer, Best.-Nr. 92005
- Dilution Buffer 1, Best.-Nr. 92007
- Dilution Buffer 2, Best.-Nr. 92008

- Stickstoff, flüssig
- Trockeneis

3.1.3.3 Spezielle Materialien für die HPLC/MS-MS-Messung der Methylphenidat-Proben

- Geräte und Zubehör:
  - HPLC-Gerät der Serie Agilent 1260 Infinity, Agilent Technologies GmbH & Co. KG, Hewlett-Packard-Straße 8, 76337 Waldbronn
  - HPLC-Pumpe: Agilent 1260 Infinity Binary Pump (G1312B), Agilent Technologies GmbH & Co. KG, Hewlett-Packard-Straße 8, 76337 Waldbronn
  - Autosampler: Agilent 1260 Infinity High Performance Autosampler (G1367E), Agilent Technologies GmbH & Co. KG, Hewlett-Packard-Straße 8, 76337 Waldbronn
  - Massenspektrometer: AB Sciex API 5500 Triple Quad, AB Sciex Germany GmbH, Landwehrstraße 54, 64293 Darmstadt
  - Ionenquelle: Turbo V ™-Source, AB Sciex Germany GmbH, Landwehrstraße 54, 64293 Darmstadt
  - Analytische Trennsäule: MassTox® TDM Master Column A, äquilibriert, mit Testchromatogramm, Chromsystems Instruments & Chemicals GmbH, Am Haag 12, 82166 Gräfeling

- PEEK-Vorfiltergehäuse, Chromsystems Instruments & Chemicals GmbH, Am Haag 12, 82166 Gräfeling
- Vorfilterblättchen, 2µm, Chromsystems Instruments & Chemicals GmbH, Am Haag 12, 82166 Gräfeling

- Chemikalien:
  - Reagenzienkit für die LC-MS/MS-Analytik
    MassTox® Antidepressiva 2/Psychostimulantien
    (Atomoxetin, Methylphenidat, Mianserin, Reboxetin, Ritalinsäure, Trazodon)
    Chromsystems Instruments & Chemicals GmbH, Am Haag 12, 82166 Gräfeling

    2) MassTox® TDM BASIC-Kit A, Best.-Nr. 92111
    - Mobile Phase 1, Best.-Nr. 92001
    - Mobile Phase 2, Best.-Nr. 92002
    - Rinsing Solution, Best.-Nr. 92009
  - Tuning Mix Antidepressants 2 /Psychostimulants, Chromsystems Instruments & Chemicals GmbH, Am Haag 12, 82166 Gräfeling
  - Wasser, HiPerSolv® Chromanorm für die HPLC, VWR International S.A.S., 201 Rue Carnot, 94120 Fontenay-sous-Bois, Frankreich. Art.Nr.:23595.328
  - Methanol gradient grade für die HPLC, Th. Geyer GmbH & Co. KG, Dornierstraße 4, 71272 Renningen. Art.Nr.:1481.2500
- Software:
  - Datengewinnung und -bearbeitung: Analyst 1.6.2., AB Sciex Germany GmbH, Landwehrstraße 54, 64293 Darmstadt

3.1.3.4 Spezielle Materialien für die HPLC/UV-Messung der Citalopram-/Escitalopram-Proben

- Geräte und Zubehör:
  - HPLC-Gerät der Serie Agilent 1100, Agilent Technologies, 5301 Stevens Creek Blvd, Santa Clara, CA 95051, USA mit
    - Spülflüssigkeitsfach (Solvent Rack)
    - Pumpe: HPLC-Pumpensystem bestehend aus zwei Pumpen, die über ein Schaltventil miteinander verbunden sind
    - Autosampler
    - Degaser

        - Säulenofen
        - Wellenlängendetektor
        - Extraktionskartusche, Vorsäulenkartusche, 10 x 2,1mm, Perfect Bond CN 20µm, MZ Analysentechnik GmbH, Wöhlerstr. 2-6, 55120 Mainz. Art.Nr.:M71030-VK1021
        - Analytische Trennsäule**,** LiChrospher 60, RP-select B (5µm), LiChroCART 125-4, HPLC-Cartridge, Merck KGaA, Frankfurter Str. 250, 64293 Darmstadt. Art.Nr.:1.50981.0001
        - Filter, Membrane Filters, 0,45µm-Filter, EMD Millipore Corporation, 290 Concord Road, Billerica, MA 01821, USA, im Auftrag von Merck KGaA, Darmstadt. Art.Nr.:HAWP04700
        - Messkolben: 5000ml von Duran®, Duran Group GmbH, Otto-Schott-Str. 21, 97877 Wertheim/Main
    - Mikropräzisionswaage: Scaltec SBC 22, Sartorius Industriebeteiligungen GmbH, Johann-Heinrich-Voß-Weg 6, 37085 Göttingen
- Chemikalien:
    - Natriumhydrogenphosphat-2-hydrat, J.T. Baker, Mallinckrodt Baker, Im Leuschnerpark 4, 64347 Griesheim. Art.Nr.:0326
    - 85% H_3PO_4, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Eschenstraße 5, 82024 Taufkirchen bei München. Art.Nr.:79617-250ML
    - Acetonitril, HPLC-Grad, J.T. Baker, Mallinckrodt Baker, Im Leuschnerpark 4, 64347 Griesheim. Art.Nr.:9012
    - Pufferlösungen, Mettler-Toledo GmbH, Ockerweg 3, 35396 Gießen
    - Methanol ChemSolute®, Th. Geyer GmbH, Dornierstraße 4-6, 71272 Renningen
- Software:
    - Datengewinnung und -bearbeitung: Agilent ChemStation für Agilent Serie 1100, Agilent Technologies, 5301 Stevens Creek Blvd, Santa Clara, CA 95051, USA

3.2 Methodik

3.2.1 Probenentnahme und Lagerung

Die Probenentnahme erfolgte für MPH-Patienten möglichst zwei Stunden nach der Medikamenteneinnahme, da zu diesem Zeitpunkt die höchsten Plasma- und Speichelspiegel zu erwarten sind (Marchei et al. 2010a). War ein zeitlicher Abstand von genau zwei Stunden aufgrund anderer Termine, besonders der Unterrichtszeiten der Klinikschule, nicht möglich, wurde darauf geachtet, dass der

stattdessen gewählte zeitliche Abstand (zwischen 1:30h und 2:30h) intraindividuell für jede Probe genau eingehalten wurde. Die Probenentnahme bei Citalopram- und Escitalopram-Patienten hingegen erfolgte kurz vor der morgendlichen Medikamenteneinnahme, so dass der Talspiegel im „Steady State“ gemessen wird, in welchem die geringsten Schwankungen zu erwarten sind (Hiemke et al. 2011). Für jeden Probanden wurden unter konstanter Dosierung 10 Speichelproben und eine Blutprobe zur Kontrolle angestrebt, um Rückschlüsse auf die Konstanz und Vorhersehbarkeit der Speichelkonzentrationen zu schließen und intra- sowie interindividuelle pharmakokinetische Profile der Wirkstoffe im Speichel zu erstellen. Die Speichelgewinnung erfolgte über das Salivette®-System von Sarstedt, bei dem die Probanden für etwa eine Minute auf einer Watterolle kauten und diese dann wieder in das Einhängegefäß gesteckt wurde.



Abbildung 13: Salivette®-System zur Speichelgewinnung, bestehend aus (von links nach rechts): Salivettenröhre, Einhängegefäß, Watterolle, Eindrückstopfen (Quelle: http://www.medical-expo.de/prod/sarstedt/product-69921-585981.html#product-item_720081, 13.04.2017)

Die Blutprobe wurde bei den Kindern im Rahmen einer Routine-Kontrollbestimmung mittels einer Serum-Monovette durchgeführt. Die Uhrzeit der Entnahme wurde dabei so gelegt, dass sie gleichzeitig mit der täglichen Speichelgewinnung erfolgen konnte. Bei den erwachsenen Probanden wurde sie entweder ebenfalls im Rahmen einer geplanten Spiegelbestimmung oder extra für die Studie abgenommen.

Die Speichel- und Blutproben wurden nach Entnahme sofort in das Neuropharmakologische Labor der Kinder- und Jugendpsychiatrie Freiburg gebracht und dort für 10 Minuten bei Raumtemperatur mit 4.000 x *g* zentrifugiert. Aufgrund des besonderen Aufbaus der Speichelröhrchen von Salivette® gelangte der isolierte Speichel so aus der Watterolle und durch ein kleines Loch im Boden des Einhängegefäßes in die speziell dafür vorgesehene Vertiefung der Salivettenröhre. Das Blut konnte durch das Zentrifugieren in einen festen und einen flüssigen Teil getrennt werden. Letzterer, welcher dem Blutserum entspricht, wurde anschließend in ein neues Röhrchen übergekippt und weiterverwendet. Als nächstes wurde jede der nun als isolierter Speichel oder isoliertes Serum vorliegenden Proben zu je 120µl bei MPH-Proben und 220µl bei Citalopram-Proben in, soweit möglich, mehrere beschriftete Eppendorf-Gefäße pipettiert. Dann wurde von jeder Probe mit einer zuvor auf 4 und 7 genormten pH-Elektrode der pH-Wert bestimmt. Dabei wurde die pH-Elektrode nach jeder Probenmessung sorgfältig mit destilliertem Wasser abgespült und mit Papiertüchern getrocknet. Die pH-

Flüssigkeiten zur Normung wurden spätestens jeden Monat ausgetauscht. Nach der pH-Wert-Bestimmung wurden die in Eppendorf-Cups vorliegenden Proben in Kryo-Boxen verpackt bei -80°C eingefroren und so bis zur Aufarbeitung gelagert. Der Zeitabstand zwischen Probenentnahme und Einfrieren betrug je nach Anzahl der Proben und Dauer der Normierung der pH-Elektrode zwischen 30 und 50 Minuten. Dieser Umgang mit den Proben entspricht Empfehlungen der AGNP (Hiemke et al. 2011) und den „Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) gemäß §§ 12 und 18 des Transfusionsgesetzes“ (Bundesärztekammer, Paul-Ehrlich-Institut 2005). Die Stabilität des Mediums wurde somit optimiert und eine Ergebnisverfälschung durch Zersetzungs-, Umbau- oder Abbauprodukte vermieden.
Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über alle Faktoren, die Einfluss auf die am Ende gemessenen Medikamentenkonzentrationen haben können. Diese werden danach eingeteilt, ob sie in unserem Studienaufbau kontrolliert und gegebenenfalls berücksichtigt oder nicht kontrolliert werden konnten.

Tabelle 1: Übersicht über kontrollierte und nicht kontrollierte Einflussfaktoren während Probengewinnung, -aufarbeitung und -messung

Kontrollierte Einflussfaktoren	Unkontrollierte Einflussfaktoren
• Medikamentendosis • Komedikation • Körpergewicht • Durchführung der Probengewinnung • Zeitlicher Abstand zwischen Probengewinnung und Einfrieren • Prozess der Probenaufarbeitung • Prozess der Probenmessung (durch Kalibratoren, Kontrollen und doppelte Aufarbeitung einer jeden Probe)	• Einnahme des Medikamentes • Morgendliche Routine vor der Speichelabnahme (Frühstück, Zähne putzen) • Zeitabstand zwischen Medikamenteneinnahme und Probengewinnung

3.2.2 Aufarbeitung der Proben

Die Aufarbeitung der MPH-Proben erfolgte mit dem Reagenzienkit „MassTox® Antidepressiva 2/Psychostimulantien“ von ChromSystems® und dem Ziel, die Proben für die LC-MS-Analytik vorzubereiten. Die zum Reagenzienkit gehörenden Plasmakontrollen Level I und Level II sowie das ebenfalls zugehörige „3PLUS1® Multilevel Plasma Calibrator Set“ mit den Kalibratoren 1 bis 3 mit unterschiedlichen MPH- und RS-Konzentrationslevels sowie einem blanken Kalibrator (Leerwert=0) wurden bereits am 09.11.2015 im Vorfeld durch Gabe von 1ml destilliertem Wasser in jedes der sechs mit Lyophilisat gefüllten Fläschchen erstellt. Anschließend wurden die Fläschchen wieder mit dem

Gummistopfen verschlossen und für 10-15 Minuten bei Raumtemperatur stehen gelassen. Zur vollständigen Lösung des Lyophilisates wurden die Fläschchen vorsichtig und sorgfältig geschwenkt. Die so zu je 1ml hergestellten beiden Plasmakontrollen und vier Kalibratoren 0-3 wurden nun gleichmäßig in entsprechend beschriftete Eppendorf-Cups gefüllt. In jedes Eppendorf Tube wurden je 50µl gegeben, so dass am Ende von jeder Plasmakontrolle und jedem Kalibrator 19 Eppendorf Tubes à 50µl bei einem kleinen Rest von knapp 50µl in jedem Fläschchen vorlagen. Die Eppendorf-Cups wurden alle bei -20°C tiefgefroren und nacheinander zur Probenaufarbeitung aufgetaut.
Zu Beginn einer jeden Woche, in der Proben aufgearbeitet werden sollten, wurden Mixture A und Dilution Buffer in für die gesamte Woche ausreichendem Maße hergestellt. Für das Erstellen der Mixture A wurden zunächst je nach Menge der aufzuarbeitenden Proben ein oder mehrere Fläschchen lyophilisierten Internal Standards aufgetaut. Anschließend wurden Verschluss und Gummistopfen entfernt und exakt 1ml Reconstitution Buffer hinzugegeben, um den internen Standard aufzulösen. Danach wurde das Fläschchen mit dem lyophilisierten Internal Standard wieder gut verschlossen und für mindestens fünf Minuten bei Raumtemperatur auf dem Multi-Axle Rotator geschwenkt, bis der Flascheninhalt homogen war. Als Nächstes wurden 12ml Precipitation Reagent und dann 800µl des rekonstitutionierten internen Standards in ein gemeinsames Gefäß gegeben. Die daraus entstehende Mischung entspricht Mixture A. Sie wurde noch einmal geschwenkt und dann im Kühlschrank gelagert. Der Dilution Buffer wurde durch Mischen von Dilution Buffer 1 und Dilution Buffer 2 in einem Verhältnis von 1:1 hergestellt, durchgeschwenkt und dann im Kühlschrank gelagert. Die angesetzten Mixture A und Dilution Buffer lagerten höchstens drei Tage im Kühlschrank, bis sie komplett aufgebraucht waren.

Für die eigentliche Aufarbeitung der Proben wurden immer 10 bis 12 gemeinsam mit den vier Kalibratoren und den beiden Plasmakontrollen Level I und Level II schonend im Kühlschrank aufgetaut. Anschließend wurden sie gevortext und jede Probe (120µl) zu je 50µl in zwei neue beschriftete Eppendorf-Cups pipettiert, so dass jede Probe doppelt vorlag und damit insgesamt 20 bis 24 Proben, zwei Plasmakontrollen und vier Kalibratoren zu je 50µl gleichzeitig aufgearbeitet wurden. Zu all den in Eppendorf-Cups vorliegenden Proben, Kalibratoren und Plasmakontrollen wurde dann 25µl Extraction Buffer pipettiert. Danach wurden sie kurz gevortext und mindestens zwei Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Als Nächstes wurde jedes Eppendorf-Tube durch 250µl Mixture A ergänzt und für mindestens 30 Sekunden durch ein Vortex-Gerät gemischt. Dann wurden sie in die Tischzentrifuge gestellt und für fünf Minuten bei 15.000 x *g* zentrifugiert. Dieser Prozess diente der Proteinfällung. Anschließend wurde der Überstand in neue, vorher beschriftete Eppendorf-Cups pipettiert. Von diesem Überstand wurden wiederum 50µl in neue, ebenfalls vorher beschriftete Eppendorf-Tubes pipettiert und in jedes dieser Eppendorf-Cups 200µl Dilution Buffer hinzugegeben. Die so entstandenen Mischungen aus 50µl aufgearbeiteter Probe, Plasmakontrolle oder aufgearbeiteten Kalibrators

mit 200µl Dilution Buffer stellten das Endprodukt dar, in welchem durch Hochleistungsflüssigkeitschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung die MPH- und RS-Konzentrationen gemessen werden konnten. Die Endprodukte wurden gemeinsam verpackt und wieder eingefroren. Auch die restlichen Überstände wurden eingefroren gelagert.

Als alle MPH-Proben mit den dazugehörigen Plasmakontrollen und Kalibratoren fertig aufgearbeitet waren und als Endprodukte vorlagen, wurden sie gemeinsam in Trockeneis verpackt und an Dr. Christoph Geffert, Leitung Toxikologie, Labor Staber Klipphausen, Bremer Str. 9, 01665 Klipphausen zur HPLC-MS/MS-Messung geschickt.

Für die Messung der Citalopram- und Escitalopram-Proben war keine aufwendige Aufarbeitung nötig. 200µl des Patientenserums oder -speichels wurden direkt davor mit 20µl HPLC-geeignetem Wasser und 20µl internem Standard gemischt. Der interne Standard war eine aus Protriptylin, Methanol sowie destilliertem Wasser selbst hergestellte Protriptylin-Lösung und diente als Kontrollwert. Zusätzlich wurde eine Kontrolle aus, je nach Art der zu messenden Probe, 200µl kommerziell erworbenen Speichels oder Serums mit 20µl Citalopram-Lösung und 20µl internen Standards hergestellt. Diese wurde nach Durchlaufen der Standardreihe und vor der Patientenprobe gemessen und konnte aufgrund der bekannten Citalopram-Konzentration als Referenzwert genutzt werden. Die beiden mobilen Phasen wurden ebenfalls vor der Messung selbst hergestellt.

3.2.3 Hochleistungsflüssigkeitschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (HPLC-MS/MS) oder UV-Detektion (HPLC-UV) zur Probenmessung

Die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie oder HPLC (engl.: high power liquid chromatography) ist eine Analysemethode zur Auftrennung, Identifikation und Quantifizierung von Molekülen jeglicher Art. Sie ist eine durch erhebliche Verbesserung der verwendeten Gerätschaften in den 1970er Jahren entstandene Weiterentwicklung der einfachen Flüssigkeitschromatographie. Zur Bestimmung von Arzneimittelkonzentrationen in organischen Matrices im Rahmen von TDM stellt sie das etablierteste und am häufigsten genutzte Verfahren dar. Nachgeschaltet ist ihr stets ein Detektor, der die durch die Chromatographie getrennten Bestandteile am Ende der Trennsäule registriert und zuordnet. In dem Verfahren, das zur quantitativen Messung von MPH genutzt wurde, wurden die einzelnen Proben-Bestandteile via Massenspektrometrie, in jenem zur Messung von Citalopram via UV-Detektion erfasst.

3.2.3.1 Funktionsweise

Das Grundprinzip ist dasselbe wie bei anderen chromatographischen Verfahren. Genutzt wird die unterschiedliche Verteilung der Einzelbestandteile eines Substanzgemisches zwischen einer mobilen,

meist flüssigen und einer stationären, meist festen Phase. Die Auftrennung basiert darauf, dass die einzelnen Bestandteile sich untereinander bezüglich ihrer Größe, ihrer chemischen und ihrer physikalischen Eigenschaften unterscheiden. Deshalb bewegen sie sich, gelöst in der mobilen Phase, abhängig von ihrer Partikelgröße und ihren Wechselwirkungen mit mobiler und stationärer Phase mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten entlang eines Druckgradienten durch die stationäre Phase.

Das Substanzgemisch, dessen Auftrennung in seine einzelnen Bestandteile und deren spätere Quantifizierung das eigentliche Ziel darstellten, war in dieser wissenschaftlichen Arbeit humanes Serum oder humaner Speichel. Bevor es zerlegt werden konnte, war es bei der HPLC-UV-Methode zur Messung der (Es-)Citalopram-Konzentration in Proben notwendig, dieses zunächst von störenden Matrixbestandteilen, in diesem Fall Proteinen, zu reinigen. Zu dem Zweck war der analytischen Trennsäule, in welcher die eigentliche Auftrennung stattfand, bei der HPLC-UV eine Extraktionskartusche vorgeschaltet. Durch diese wurde die zu analysierende Probe gemeinsam mit einem Lösungsmittelgemisch (Laufmittel, mobile Phase) gepumpt. In der Extraktionskartusche befand sich ein Sorbens (feste Phase). Durch entsprechende Wahl des Materials des Sorbens konnten die Proteine, welche zur Zerstörung der Trennsäule geführt hätten, an dieser festen Phase der Extraktionskartusche adsorbiert werden, während das Laufmittel und der Rest des Analysats dieses unbeeinträchtigt passierten. Als nunmehr proteinfreies Gemisch wurde die zu analysierende Substanz anschließend durch ein Schaltventil auf eine zweite Pumpe gelenkt, in eine weitere mobile Phase (Laufmittel) eingebracht und mit dieser als Lösung durch die analytische Trennsäule gepumpt. Für die Proben von den MPH-Patienten, welche mit HPLC-MS/MS gemessen wurden, war dieser vorgeschaltete Reinigungsprozess nicht nötig. Sie wurden schon in der Aufarbeitung einer effektiven Proteinfällung unterzogen. Dementsprechend konnten die MPH-Proben auch direkt in die mobile Phase eingebracht und durch die analytische Trennsäule gepumpt werden. Diese ist prinzipiell wie ein Rohr aufgebaut und enthält eine stationäre Phase, meist Kieselgel, poröses Glas, Hydroxylapatit oder Aluminiumoxid (Kawasaki 1991; Laurent et al. 1983) mit einer Porengröße von ca. 3 bis 10 µm (Buchmeiser 2001). An die stationäre Phase sind bestimmte chemisch-funktionelle Gruppen, welche spezifische Wechselwirkungen von unterschiedlicher Stärke und Länge mit den einzelnen Bestandteilen der zu analysierenden Substanz eingehen und diese so untereinander auftrennen, gekoppelt. Je nach verwendeter analytischer Trennsäule wird zwischen der Normalphasen-HPLC und der Umkehrphasen- oder Reversed-Phase-HPLC unterschieden. Bei ersterer hat die stationäre Phase freie OH-Gruppen an der Oberfläche und geht vor allem Wasserstoffbrückenbindungen mit anderen polaren Molekülen ein. Bei der Umkehrphasen-Chromatographie hingegen sind lange Kohlenwasserstoffketten an die stationäre Phase gekoppelt und bieten so eine unpolare Oberfläche. Die potentiellen Wechselwirkungen umfassen in dem Fall neben den Wasserstoffbrückenbindungen unter anderem auch Ionenbindungen und van-der-Waals-Kräfte. Die Elutionskraft der mobilen Phase, also deren Fähigkeit zur Verdrängung der

Analyten von der stationären Phase, ist von ihrer Polarität abhängig und lässt sich ebenfalls variieren. Die Wahl der Eigenschaften der mobilen und stationären Phase und der Kombination dieser beiden wird individuell in Abhängigkeit von der aufzutrennenden Probe so getroffen, dass eine bestmögliche Auftrennung erreicht wird. Bei der oben beschriebenen Normalphasen-HPLC wird die stationären Phase aufgrund ihrer polaren Oberfläche meistens mit einer unpolaren bis schwach polaren mobilen Phase kombiniert. So werden lipophile Substanzen leicht, polare jedoch relativ schwer eluiert, also vom Adsorbens, in diesem Fall der stationären Phase, abgelöst. Die Umkehrphasen-HPLC hingegen wird aufgrund der apolaren Oberfläche der stationären Phase eher zusammen mit einer polaren mobilen Phase eingesetzt und eignet sich vor allem zur Auftrennung polarer Substanzen, da diese vom polaren Laufmittel mitgezogen werden und nur wenige Wechselwirkungen mit der analytischen Trennsäule und deren apolarer stationärer Phase haben, somit leichter eluiert werden und daher früher detektierbar sind. Die Retentionszeit, welche jene Zeit beschreibt, die eine chemische Verbindung zum Durchwandern der Trennsäule benötigt, ist in diesem Fall kurz. Als letztes können nach Bedarf auch verschiedene Untersuchungsbedingungen wie die Umgebungstemperatur variiert werden, welche ebenfalls Einfluss auf die Wechselwirkungen und damit insgesamt auf die vom Detektor gemessenen Retentionszeiten haben.

Bei der HPLC-UV zur Messung der (Es-)Citalopram-Konzentration in Proben wurden eine Umkehrphasen-/Reversed-Phase-HPLC mit einer analytischen Trennsäule mit apolarer Oberfläche aus Kieselgel und eine polare mobile Phase aus Wasser und 10 Prozent Acetonitril verwendet. Bei der HPLC-MS/MS zur Messung der MPH-Konzentration wurde ebenfalls eine Reversed-Phase-HPLC verwendet. Die analytische Trennsäule und das Laufmittelsystem stammten aus dem entsprechenden ChromSystems®-Reagenzienkit.

Ein Detektor, im Falle der MPH-Proben ein Massenspektrometer, in dem der Citalopram-Proben ein UV-Detektor, erfasste die in zeitlicher Abfolge am Ende der analytischen Trennsäule erscheinenden Bestandteile des Gemisches. Diese wurden entsprechend ihrer Größe sowie der Ausprägung ihrer Interaktionen mit der mobilen und der stationären Phase zu unterschiedlichen, jedoch für ein und dieselbe Substanz konstant spezifischen Zeiten vom Detektor registriert. Die so gemessenen Zeiten entsprechen den Retentionszeiten und könnten alternativ anstelle eines Massenspektrometers oder UV-Detektors auch von einem Fluoreszenz-, Lichtstreu-, Leitfähigkeits- oder Brechungsindexdetektor erfasst werden. Das Ergebnis der HPLC-Analyse ist ein Chromatogramm, welches die Signalintensitäten als Peaks über die Zeit graphisch darstellt. Die Substanzen lassen sich identifizieren, indem man die bei ihnen gemessenen Retentionszeiten mit denen bekannter Substanzen abgleicht. Zur Quantifizierung wird die erfasste Höhe und Fläche der Peaks mit denen definierter Standards verglichen (Snyder et al. 2012).

3.2.3.2 Aufbau der HPLC-Apparaturen (HPLC Serie Agilent 1260 Infinity und HPLC Serie Agilent 1100)

Mit dem HPLC Serie Agilent 1100 wurden die Proben der (Es-)Citalopram-Patienten, mit dem HPLC Serie Agilent 1260 Infinity die Proben der MPH-Patienten gemessen. Der hier beschriebene Aufbau bezieht sich auf erstere der beiden Apparaturen, ist aber für den Agilent 1260 Infinity weitgehend identisch. Alle Abweichungen sind vermerkt.

- Vorratsgefäß mit mobiler Phase:
  Aus einem Vorratsgefäß wurde die mobile Phase (Laufmittel, Eluent) angesaugt.

- Probeaufgabesystem

  - Autoinjektor:
    Als beweglicher Arm durchstach der Autoinjektor das Septum eines Analysevials und zog bereitgestellte Probevolumina automatisch auf, um sie in das System zu injizieren. Durch Öffnen eines 6-Wege-Ventils wurde der Eluentenfluss über die Probe erst auf die Extraktionskartusche und anschließend auf die analytische Trennsäule gelenkt. Da bei der HPLC-MS/MS-Messung der MPH-Proben keine Extraktionskartusche vorgeschaltet war, wurde bei dieser der Fluss direkt auf die analytische Trennsäule gelenkt.

- HPLC-Pumpensystem:
  Das HPLC-UV-Pumpensystem bestand aus zwei separat arbeitenden Pumpen und einem Schaltventil. Zunächst pumpte die Pumpe 1 die mobile Phase 1 mitsamt der zu analysierenden (Es-)Citalopram-Probe zum Zwecke der Probenaufreinigung auf die Extraktionskartusche, anschließend gelangte die gereinigte Probe durch ein Schaltventil zur zweiten Pumpe (Pumpe 2). Von dieser wurde sie, gelöst in der mobilen Phase 2, zur quantitativen Bestimmung auf die analytische Trennsäule gepumpt. Das HPLC-MS/MS-System bestand aus einer binären Pumpe. Diese pumpte die entsprechende mobile Phase direkt auf die analytische Trennsäule, da keine vorgeschaltete Probenaufreinigung nötig war.

- Degaser:
  Während große Luftblasen durch die Pumpe aus dem Eluenten entfernt wurden, konnten kleinere durch den in der HPLC-Apparatur integrierten Degaser automatisiert entfernt werden, indem das in der mobilen Phase gelöste Gas über Anlegen eines Vakuums durch den porösen Teflonschlauch des Degasers herausgezogen wurde. So musste dies nicht manuell im Rahmen der Vorbereitung durchgeführt werden.

- Druckkompensationsschleife:

  Für eine störungsarme Signalregistrierung war ein möglichst gleichmäßiger, konstanter Fluss nötig. Dieser wurde vom Druck der jeweiligen Pumpe bestimmt und konnte natürlichen Schwankungen unterliegen. Aus diesem Grund wurden Pulsationen abgedämpft und durch einen Druckaufnehmer geleitet, der den Druck maß und aufzeichnete. Änderungen desselben, die auf Störungen des Systems bzw. des Analyseflusses hätten hindeuten können, wären so schon während der Messung nachweisbar gewesen.

- Extraktionskartusche:

  Die nur im HPLC-Gerät der Serie Agilent 1100 mit UV-Detektion benutzte Extraktionskartusche diente, wie im Kapitel „Funktionsweise“ bereits erläutert, der Probenaufbereitung und löste mittels Festphasenextraktion alle Proteine aus dem Gemisch aus mobiler Phase und zu analysierender Probe heraus. Die Proteine wurden an dem Sorbens (feste Phase) der Extraktionskartusche adsorbiert, während Eluent und Probe dieses problemlos passieren konnten.

- Analytische Trennsäule und Säulenofen:

  Die Trennsäule enthielt die stationäre Phase zur Adsorption und Auftrennung des Substanzgemisches nach definierten Mechanismen. Am Säulenofen ließ sich die Temperatur innerhalb der gesamten HPLC-Apparatur einstellen, für deren strenge Einhaltung dieser dann selbstständig sorgte und so konstante Untersuchungsbedingungen garantierte. Sowohl bei der HPLC-MS/MS zur Quantifizierung von MPH als auch bei der HPLC-UV zur Quantifizierung von Citalopram lag die Temperatureinstellung bei 25°C.

- UV-Detektor:

  Beim für die Citalopram-Proben benutzten UV-Detektor wurde je nach Art und Eigenschaften der Probe UV-Licht einer bestimmten Wellenlänge durch die Mess- sowie eine Vergleichsküvette geleitet. Passierte ein molekularer Bestandteil der Substanz die Messküvette, adsorbierte sie einen individuell unterschiedlichen Teil des UV-Lichts. Daraus resultierte ein elektrisches Signal, welches vom UV-Detektor aufgezeichnet und später zugeordnet wurde.

- Massenspektrometer:

  Im Massenspektrometer wurden die einzelnen Molekül-Bestandteile der Probe nach ihrem Verhältnis von Masse zu Ladung (m/z) identifiziert. Da diese Methode nur in gasförmigem Zustand erfolgen kann, wurde zunächst die gesamte zu untersuchende Substanz am Ende der analytischen Trennsäule über Elektrospray-Ionisation (ESI) schonend ionisiert und in die Gasphase überführt. Im Detail mussten dafür zwischen der Sprühkapillare (auf Seiten der HPLC-Anlage) und der

Gegenelektrode in einem hohen elektrischen Feld kleinste geladene Tröpfchen der aufgetrennten Probenflüssigkeit erzeugt werden. Die Polarität der zur Gegenelektrode beschleunigten Ionen ergab sich dabei aus der Richtung des elektrischen Feldes. Mit Hilfe von heißem Stickstoffgas wurde die Probenflüssigkeit in ihrem Verlauf immer stärker verdampft, bis der Durchmesser der einzelnen Tröpfchen auf einen so geringen Durchmesser gesunken war, dass sie auseinandergerissen wurden und freie gasförmige Ionen entstanden. Zur quantitativen Auswertung der durch die Trennsäule bereits in ihre molekularen Einzelteile aufgetrennten und nun dank der ESI-Technik gasförmig vorliegenden MPH-Proben wurde ein Tandem-Massenspektrometer (MS/MS-System) eingesetzt. Dieses bestand genau genommen aus zwei hintereinander geschalteten Massenspektrometern, durch deren Zusammenwirken eine Erhöhung der Selektivität möglich war. Im ersten Massenspektrometer (MS1) wurden die Ionen (=ionisierten Proben-Bestandteile) durch ein elektrisches Feld beschleunigt und mit Hilfe mehrerer Stabmagneten zu massenabhängigen Schwingungen angeregt. Nur Ionen mit einem bestimmten Verhältnis von Masse zu Ladung (m/z) konnten im Analysator auf der Flugbahn bleiben und so zum Detektor gelangen. Unerwünschte Ionen hingegen flogen instabil und wichen im Zentrum oder außen von der Spiralbahn ab. Anschließend gelangten sie in eine Kollisionszelle, in der sie durch den Aufprall auf ein Inertgas (Stickstoff) in Bruchstücke zerfielen. Die so entstandenen charakteristischen Fragment-Ionen wurden dann dem zweiten Massenspektrometer (MS2) zugeführt, welches diese erneut und demselben Prinzip folgend nach ihrem Verhältnis von Masse zu Ladung analysierte. Aufgrund der verschiedenen möglichen Zerfallsmuster in der Kollisionszelle existieren in der Tandem-Massenspektrometrie (MS/MS) verschiedene Mess-Modi. Für die Analyse der MPH-Proben wurde ausschließlich das von ChromSystems® vorgeschriebene Multiple Reaction Monitoring (MRM) verwendet. Grundprinzip des MRM ist, dass die beiden Massenspektrometer 1 und 2 mit einer Art Filter ausgestattet und statisch auf eine bestimmte Masse eingestellt sind. Das MS1 selektiert so nur das relevante Molekül-Ion mit der korrekten Masse und blendet, wie bereits erläutert, alle anderen aus. Für die Messungen im Rahmen dieser wissenschaftlichen Arbeit waren MPH und RS diese spezifischen Moleküle. Das vom MS1 herausgefilterte, auch als Mutter-Ion bezeichnete Molekül-Ion wurde dann mit dem bereits beschriebenen Verfahren der Kollisionszelle in seine Fragment-Ionen geteilt. Eines dieser Fragment-Ionen entspricht dabei dem (pharmakologisch) charakteristischen Bestandteil des Mutter-Ions und wird auch als Tochter-Ion bezeichnet. Dieses wurde vom MS2 selektiv nach seiner vorbekannten Masse gemessen. Da es nur bei der Fragmentierung des entsprechenden Mutter-Ions entstehen konnte, war dessen Nachweis gleichbedeutend mit einem Nachweis des Mutter-Ions. Durch die Einstellung der beiden MS auf die jeweils gewünschten Molekülmassen wurden mögliche Störfaktoren mit doppelter Sicherheit rausgefil-

tert. Damit garantierte der MRM-Modus eine Kombination aus höchster Selektivität und Sensitivität (Matissek et al. 2014).

Für die Detektion von MPH wurden folgende Massenübergänge genutzt:

1) 234,1 / 84,0

2) 234,1 / 56,0

Interner Standard: IS2, 244,1 / 93,0

Für die Detektion von RS wurden folgende Massenübergänge genutzt:

1) 220,1 / 84,0

2) 220,1 / 56,0

Interner Standard: IS1, 230,1 / 93,1

Mit Hilfe des Tuning Mix von ChromSystems® kann die Massengenauigkeit des MS/MS-Systems überprüft und gegebenenfalls neu kalibriert werden. Außerdem ist eine Optimierung der MRM-Übergänge, also der Fraktionierung der Mutter-Ionen in kleinere Bestandteile inklusive des Tochter-Ions, möglich. Zu diesem Zweck wurde vor der tatsächlichen Messung der Tuning Mix mit der Mobilen Phase 2 gerätespezifisch verdünnt und in den Laufmittelstrom infundiert. Mittels MS-Scans des Laufmittels war eine Optimierung der Parameter der Ionenquelle, insbesondere der Kapillarspannung, der Temperatur und der Ströme der unterschiedlichen Gase möglich. Anschließend konnten auch die Parameter der MRM-Übergänge wie Potentiale und Kollisionsenergie optimiert werden.

- HPLC-Einheit:
  Anzeige, Aufzeichnung und Einstellungsmöglichkeit von Variablen wie Durchflussrate, Temperatur und Druck.

- Auswertungssystem:
  Das Auswertungssystem bestand aus einem Rechner mit entsprechender Software, der die Messungen aufzeichnete und speicherte. Über seinen Monitor ließen sich die entstandenen Chromatogramme darstellen, auswerten und analysieren.

Nachfolgend ist die zur Analyse der Citalopram-Proben eingesetzte HPLC-Apparatur der Serie Agilent 1100 abgebildet.

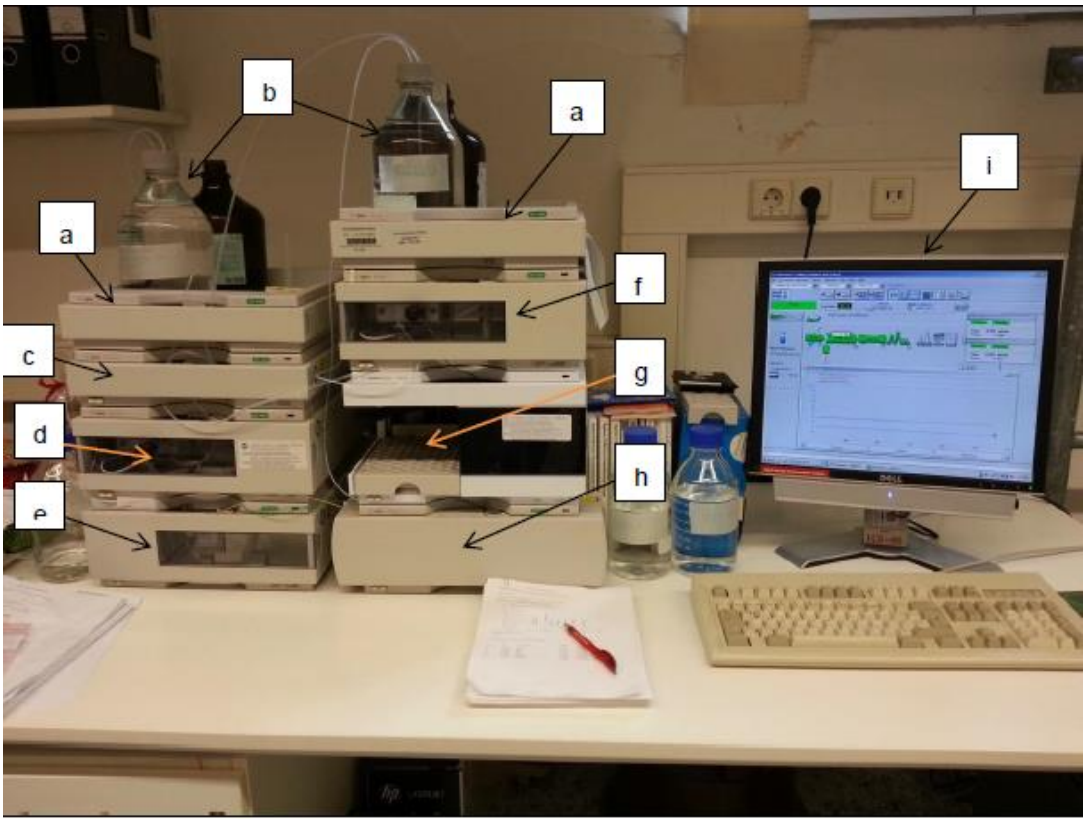


Abbildung 14: Aufbau HPLC-Gerät der Serie Agilent 1100

a) Solvent Rack (Spülflüssigkeitsfach)

b) Eluenten, Vorrats- und Abfallgefäße

c) Degaser

d) Pumpe 2 (analytische Säule)

e) UV-Lampe/UV-Detektor

f) Pumpe 1 (Extraktionskartusche)

g) Autosampler

h) Säulenofen

i) Auswertungssystem (hier nur Abbildung des Monitors)

Die Hauptkomponenten des HPLC-Systems zur Messung der (Es-)Citalopram-Proben waren neben der analytischen Trennsäule zwei über ein Schaltventil miteinander verbundene Pumpen, zwei mobi-

le Phasen, die der Trennsäule vorgeschaltete Extraktionskartusche und der UV-Detektor. Das HPLC-System zur Messung der MPH-Proben bestand grob aus der binären Pumpe, zwei mobilen Phasen, der analytischen Trennsäule und dem Massenspektrometer. Insgesamt kamen in beiden Systemen zwei sich in der Zusammensetzung unterscheidende mobile Phasen (Eluenten, Lösungsmittel) zum Einsatz. Im HPLC-UV-System zur Messung von Citalopram-Konzentrationen wurde die erste (mobile Phase/Eluent 1) am Anfang des Prozesses mit der analytischen Probe gemischt und dann von der Pumpe 1 durch die Extraktionskartusche gespült. Das andere Lösungsmittel (mobile Phase/Eluent 2) wurde gemeinsam mit der aufgereinigten Probe von der Pumpe 2 durch die analytische Trennsäule gepumpt. Im HPLC-MS/MS-System zur Messung von MPH-Konzentrationen wurden die beiden mobilen Phasen 1 und 2 aus dem ChromSystems®-Reagenzienkit benutzt und in verschiedenen, zeitlich variierenden Konzentrationsanteilen mit der aufgearbeiteten Probe durch die analytische Trennsäule gepumpt.

Der Eluent 1, welcher die Extraktionskartusche passierte, setzte sich im HPLC-UV-System (HPLC Serie Agilent 1100) zum Nachweis von Citalopram aus Wasser und Acetonitril zusammen. Der Eluent 2, welcher anschließend die analytische Trennsäule durchströmte, bestand im HPLC-UV-System aus Wasser, Acetonitril sowie Natriumhydrogenphosphat und hatte einen pH-Wert von 3,42. Die chemische Zusammensetzung der im Fall der MPH-Bestimmung für das HPLC-MS/MS-System genutzten und zugelassenen mobilen Phasen 1 und 2 des „MassTox® Antidepressiva 2/Psychostimulantien“-Reagenzienkits der Firma ChromSystems® war nicht ermittelbar.

Der gesamte Analysedurchlauf dauerte 25 Minuten für die HPLC-UV-basierte Auftrennung der Es- bzw. Citalopram-Proben sowie 2,8 Minuten für die HPLC-MS/MS-basierte Auftrennung der MPH-Proben und startete in beiden Fällen nach Aufgabe der Probe.

Die ersten sieben Minuten im Falle des HPLC Serie Agilent 1100 zum Nachweis von Citalopram pumpten Pumpe 1, welche die Probe gemeinsam mit dem Eluenten 1 durch die Extraktionskartusche spülte, und Pumpe 2, welche die gereinigte Probe mit dem Eluenten 2 durch die analytische Trennsäule pumpte, mit einem je nach Alter der Säulen variierenden gemeinsamen Druck von etwa 76 bar. Anschließend nahm der Druck der Pumpe 1 stark ab, da zu diesem Zeitpunkt bereits die gesamte Probe die Extraktionskartusche passiert haben sollte, und der Druck der Pumpe 2 zu, um die zu analysierende und nun gereinigte Probe vollständig dem eigentlichen Analyseverfahren in der Trennsäule zuzuführen. Dieser Zustand dauerte zehn Minuten an. Die letzten acht Minuten pumpten beide Pumpen wieder mit einem identischen Druck.

Der Analysedurchlauf der HPLC Serie Agilent 1260 Infinity dauerte mit knapp drei Minuten insgesamt bedeutend kürzer. Für die ersten 2,1 Minuten saugte die binäre Pumpe nur die mobile Phase 2 an und pumpte diese durch die analytische Trennsäule. Erst von Minute 2,11 bis 2,8 wurden zu 70% mobile Phase 1 und 30% mobile Phase 2 angesaugt und der analytischen Trennsäule zugeführt.

Durch dieses Vorgehen wurde der Prozess der Probenanalyse beschleunigt, vor allem diente das Verwenden der mobilen Phase 1 ab Minute 2,11 aber dem Spülen der Säule, da alle der mit dem „MassTox® Antidepressiva 2/Psychostimulantien“-Reagenzienkit messbaren Analyten bis Minute 1,70 die analytische Trennsäule passiert haben sollten.
Die Zusammensetzung der Eluenten änderte sich während des eigentlichen analytischen Prozesses, also dem Durchlaufen der Trennsäule, bei beiden HPLC-Verfahren demnach nicht. Aus diesem Grund kann man von einem isokratischen System sprechen.

3.2.4 Statistik

Die explorative statistische Auswertung erfolgte mittels Microsoft Excel (Version 7369.2120, 2013). Die für die Beantwortung der Fragen relevanten Korrelationen wurden nach Pearson berechnet (nach Prüfung auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilks-Test), das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt. Die Variationskoeffizienten wurden als Quotienten aus empirischer Standardabweichung und arithmetischem Mittelwert errechnet.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

4.1.1 Patientenkollektiv für MPH-Messungen

Von den 21 an der Studie teilnehmenden Patienten unter konstanter MPH-Therapie befanden sich 19 zum Zeitpunkt der Probensammlung in der teilstationären Betreuung der Tagesklinik der Kinder- und Jugendpsychiatrie des Universitätsklinikums Freiburg und waren unter 18 Jahre alt. Das Durchschnittsalter dieser Probanden lag bei 9,32 Jahren. Die beiden erwachsenen Studienteilnehmer (Pat. 16 & 19) befanden sich zum Zeitpunkt der Probensammlung in stationärer Behandlung der Erwachsenenpsychiatrie des Universitätsklinikums Freiburg. Sie waren 31 und 54 Jahre alt, so dass das Gesamtdurchschnittsalter aller an der Studie teilnehmenden Patienten unter MPH-Therapie 12,48 Jahren betrug. 18 der Probanden waren männlich und drei weiblich. Die am häufigsten angewandten Präparate waren Ritalin® LA und Concerta® mit je acht Patienten. Zwei Teilnehmer nahmen während der Probenkollektion Medikinet® retard und jeweils ein Proband Equasym™ retard, Medikinet® und Ritalin®. Zwei der Patienten unter Concerta®- und einer von denen unter Ritalin® LA-Therapie nahmen zeitgleich zur Einnahme des Retard-Präparates zusätzlich 5mg eines schnell wirksamen Ritalin®-Präparates ein. Das Körpergewicht der 19 Patienten unter kinder- und jugendpsychiatrischer Behandlung lag im Durchschnitt bei 32,32kg, das der beiden Patienten aus der Erwachsenenpsychiatrie bei 66,6kg. Insgesamt ergab sich somit ein durchschnittliches Körpergewicht von 35,58kg zum Zeitpunkt der Probensammlung. Die tägliche Medikamentendosis in mg/kg Körpergewicht lag insgesamt bei 1,05, war unter den Kindern und Jugendlichen mit 1,13 jedoch sehr viel höher als unter den erwachsenen Probanden, wo sie bei nur 0,3 mg/kg Körpergewicht lag. Alle 21 Patienten litten unter einer ärztlich diagnostizierten hyperkinetischen Störung. Bei 13 von ihnen lag die Diagnose einer „einfache[n] Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung“ (F90.0) vor, bei acht die einer „hyperkinetische[n] Störung des Sozialverhaltens“ (F90.1). 10 der Patienten hatten eine oder mehrere Ko-Diagnosen. Bei drei der Patienten lag zusätzlich eine gesicherte Autismus-Spektrum-Störung (F84.X), darunter zwei Mal Asperger-Syndrom (F84.5) und einmal atypischer Autismus (F84.1), vor. Die beiden erwachsenen Probanden litten zudem unter einer rezidivierenden depressiven Störung mit einer zum Zeitpunkt der Probenentnahmen gegenwärtig schweren Episode (F33.2). Andere, vereinzelt vorliegende Nebendiagnosen waren eine „Lese- und Rechtschreibstörung“ (F81.0), eine „sonstige Störung der Impulskontrolle“ (F63.8), eine „emotionale Störung mit Geschwisterrivalität“ (F93.3), Agoraphobie (F40.0), eine „chronische motorische oder vokale Ticstörung“ (F95.1), „nichtorganische Enuresis“ (F98.0) und eine „Anpassungsstörung mit vorwiegender Beeinträchtigung anderer Gefühle“ (F43.23). Die einzige organische Diagnose war die bei einem Patienten aus der Kinder- und Jugendpsychiatrie vorliegende „Obstipation“ (K59.0). Insgesamt wendeten fünf der 21 Patienten während der Proben-

sammlung neben des MPH-Präparates auch andere Medikamente an. Zwei der drei Patienten mit Autismus-Spektrum-Störung nahmen täglich das atypische Neuroleptikum Aripiprazol ein. Die beiden erwachsenen Patienten konsumierten während des Zeitraums der Probenentnahmen zusätzlich die Antidepressiva Trazodon und Venlafaxin respektive Citalopram und das Sedativum Opipram. Ein Patient wendete während der Sammlung der Speichelproben neben dem MPH-Präparat auch eine Aciclovir-Lippencreme an.

Die angestrebten 10 Speichelproben unter konstanter Medikation wurden bei 15 Patienten, von denen einer aus der Erwachsenenpsychiatrie kam, erreicht. Von den übrigen sechs Patienten wurden jeweils zwischen sechs und zwei Speichelproben gesammelt. Ursachen für das Nicht-Erreichen waren vor allem häufige Dosisänderungen, teilweise aber auch Medikamentenwechsel oder gar vollständiges Absetzen bzw. die Entlassung des Patienten. Außerdem wurde gelegentlich die Medikamenteneinnahme vergessen oder die Patienten standen zum Zeitpunkt der Probenentnahme aufgrund von therapeutischen Anwendungen oder Ausflügen nicht zur Verfügung. Von 12 der Patienten, bei denen 10 Speichelproben entnommen wurden, konnte auch zeitgleich zu einer der Speichelproben eine Blutprobe gewonnen werden. Die Speichel- und Blutprobengewinnung erfolgte bei den Patienten 1, 3, 4, 5, 11, 12, 14, 22, 24 und 27 genau 2h nach Einnahme, bei den Patienten 2 und 7 1:50h, bei den Patienten 6 und 29 1:40h, beim Patienten 26 1:35h, bei den Patienten 8, 16 und 19 1:30h, bei den Patienten 9 und 10 2:15h und bei Patient 23 2:30h nach Medikamenteneinnahme. Die gesamte Probensammlung fand zwischen dem 25.02. und dem 10.12.2015 statt.

Tabelle 2: Übersicht über alle an der MPH-Studie teilnehmenden Probanden inklusive Patienten-Nummer, Geschlecht, Alter, Medikation, Körpergewicht, Dosis in mg/kg Körpergewicht, Anzahl an gewonnenen Speichelproben, Anzahl an gewonnenen Serumproben, Diagnosen und Komedikation (n=21)

Pat.-Nr	Geschlecht	Alter	Medikation	Körpergewicht (KG)	Dosis in mg/kg KG	Speichelproben	Serumproben	Diagnosen	Komedikation
1	Männlich	10 J.	20mg Ritalin® LA	26,2kg	0,76	10	1	F90.0, F84.5	1,5mg Aripiprazol
2	Männlich	9 J.	27mg Concerta® + 5mg Ritalin®	25,8kg	1,24	10	1	F90.0	/
3	Männlich	8 J.	40mg Equasym™ ret.	21,8kg	1,83	6	0	F90.1	/
4	Männlich	9 J.	20mg Ritalin® LA	30,2kg	0,66	10	1	F90.0, F81.0	/
5	Weiblich	13 J.	60mg Ritalin® LA	44,4kg	1,35	4	0	F90.0, F63.8	/
6	Männlich	10 J.	36mg Concerta®	44kg	0,82	10	1	F90.0	/
7	Männlich	7 J.	20mg Ritalin® LA + 5mg Ritalin®	27,5kg	0,91	10	1	F90.0, F84.1	2,5mg Aripiprazol
8	Männlich	8 J.	27mg Concerta®	25,3kg	1,07	10	1	F90.1	Aciclovir-Lippencreme
9	Männlich	12 J.	36mg Concerta® + 5mg Ritalin®	26,8kg	1,53	2	0	F90.0	/
10	Weiblich	11 J.	54mg Concerta®	37,8kg	1,43	10	0	F90.0, F93.3	/
11	Männlich	8 J.	54mg Concerta®	30,8kg	1,75	10	1	F90.1	/
12	Männlich	8 J.	30mg Ritalin® LA	33,2kg	0,9	10	1	F90.0, F84.5	/
14	Männlich	7 J.	27mg Concerta®	20,9kg	1,29	10	1	F90.1	/
16	Männlich	31 J.	20mg Medikinet®	71,7kg	0,28	10	1	F90.0, F33.2, F40.0	100mg Trazodon, 150mg Venlafaxin
19	Weiblich	54 J.	20mg Ritalin® LA	61,7kg	0,32	4	0	F90.0, F33.2	50mg Opipram, 50mg Citalopram
22	Männlich	8 J.	20mg Ritalin® LA	21,4kg	0,93	4	0	F90.0, 95.1, F98.0, K59.0	/
23	Männlich	11 J.	30mg Medikinet® ret.	28kg	1,07	10	1	F90.1	/
24	Männlich	9 J.	40mg Medikinet® ret.	37,3kg	1,07	10	1	F90.1	/
26	Männlich	8 J.	40mg Ritalin® LA	29,5kg	1,36	10	0	F90.1, F43.23	/
27	Männlich	11 J.	15mg Ritalin®	59,1kg	0,25	10	0	F90.1	/
29	Männlich	10 J.	54mg Concerta®	44kg	1,23	5	0	F90.0	/
MW		12,5 J.	33,58mg	35,58kg	1,05	8,33			

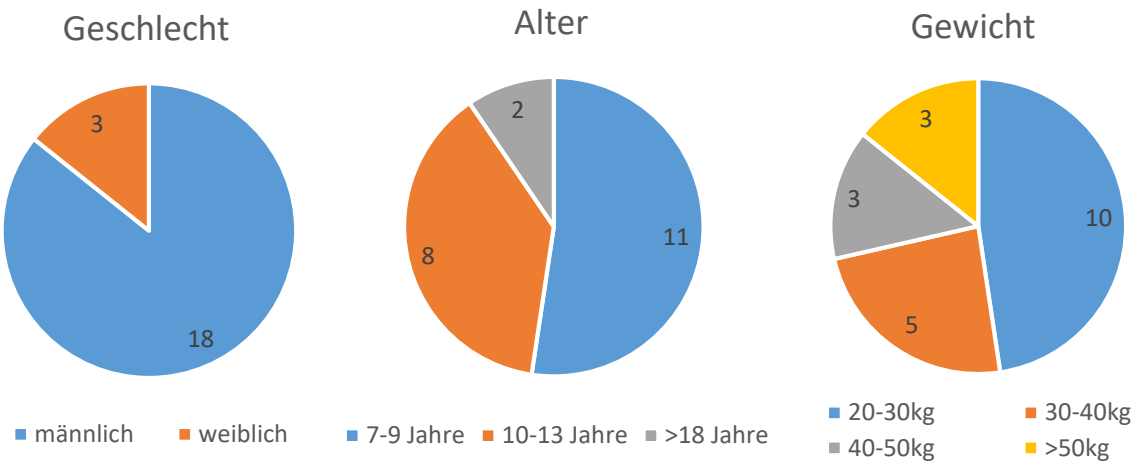


Abbildung 15: Graphische Darstellung der Geschlechter- (links: blau=männlich, orange=weiblich), Alters- (Mitte: blau=7-9 Jahre, orange=10-13 Jahre, grau=>18 Jahre) und Gewichtsverteilung (rechts: blau=20-30kg, orange=30-40kg, grau=40-50kg, gelb=>50kg) der an der MPH-Studie teilnehmenden Probanden (n=21)

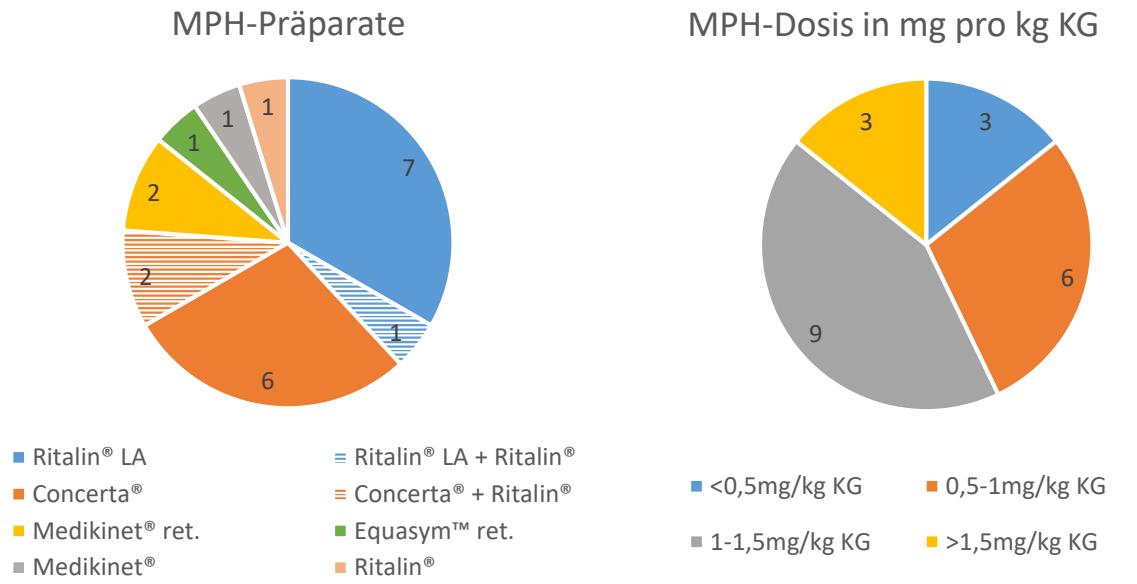


Abbildung 16: Graphische Darstellung der Verteilung der von den an der MPH-Studie teilnehmenden Probanden (n=21) eingenommenen MPH-Präparate (links: blau=Ritalin® LA, blau/weiß=Ritalin® LA + Ritalin®, orange=Concerta®, orange/weiß=Concerta® + Ritalin®, gelb=Medikinet® retard, grün=Equasym™ retard, grau=Medikinet®, pink=Ritalin®) sowie -Dosis pro Körpergewicht (rechts: blau=<0,5mg/kg KG, orange=0,5-1mg/kg KG, grau=1-1,5mg/kg KG, gelb=>1,5mg/kg KG)

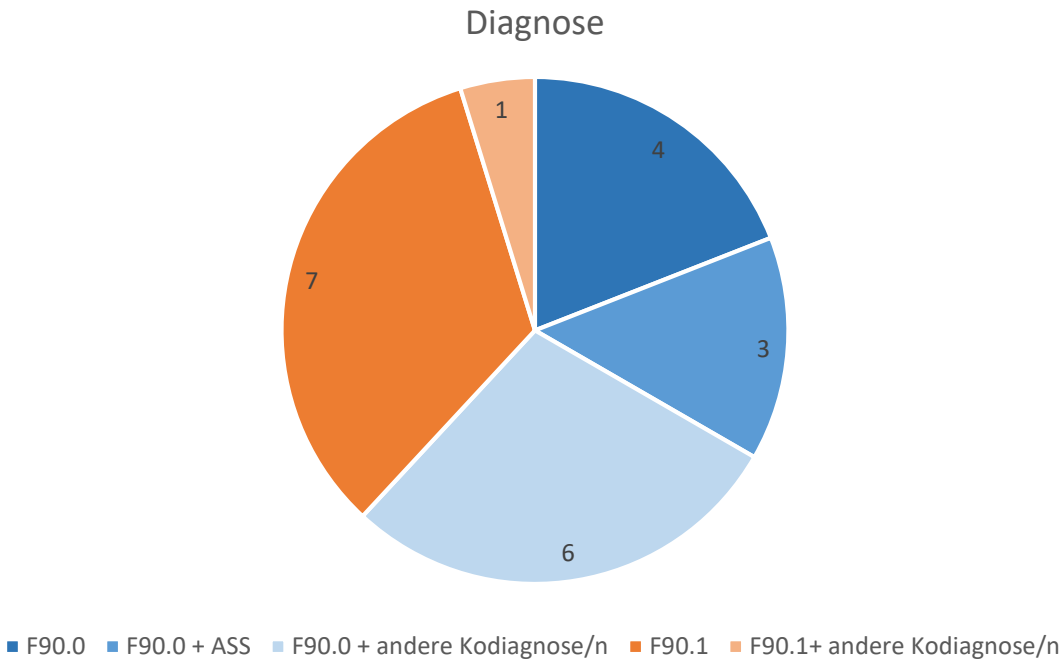


Abbildung 17: Graphische Darstellung der bei den an der MPH-Studie teilnehmenden Probanden (n=21) diagnostizierten Erkrankungen (verschiedene Blautöne=F90.0 („einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung“) + eventuelle Ko-Diagnosen, verschiedene Orangetöne=F90.1 („hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens“) + eventuelle Ko-Diagnosen

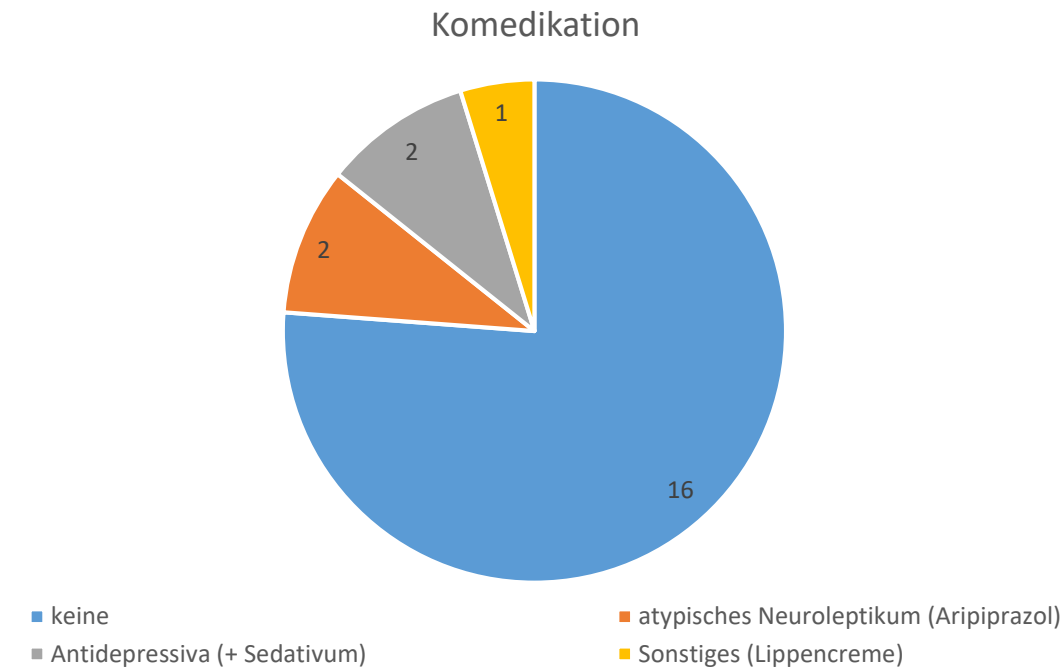


Abbildung 18: Graphische Darstellung der bei den an der MPH-Studie teilnehmenden Probanden (n=21) vorhandenen Komedikation (blau=keine, orange=atypisches Neuroleptikum (Aripiprazol), grau=Antidepressiva (+ Sedativum), gelb=Sonstiges

Tabelle 3: Dati, an denen bei den Probanden der MPH-Studie (n=21) Speichelproben (Probe 1 bis 10) und die Serumprobe gewonnen wurden (alle im Jahr 2015) sowie intraindividueller zeitlicher Abstand zwischen Medikamenteneinnahme und Probengewinnung (Δt in h:min)

Pat.-Nr.	Probe 1	Probe 2	Probe 3	Probe 4	Probe 5	Probe 6	Probe 7	Probe 8	Probe 9	Probe 10	Serum-Probe	Δt (h:min)
1	25.02.	26.02.	27.02.	02.03.	03.03.	04.03.	06.03.	09.03.	11.03.	12.03.	25.02.	2:00
2	12.03.	13.03.	16.03.	17.03.	18.03.	19.03.	20.03.	23.03.	25.03.	26.03.	24.04.	1:50
3	26.03.	27.03.	30.03.	31.03.	01.04.	02.04.	/	/	/	/	/	2:00
4	12.03.	13.03.	16.03.	18.03.	19.03.	26.03.	27.03.	30.03.	31.03.	01.04.	02.04.	2:00
5	19.03.	20.03.	23.03.	24.03.	/	/	/	/	/	/	/	2:00
6	20.03.	23.03.	24.03.	25.03.	15.04.	16.04.	17.04.	20.04.	21.04.	22.04.	23.04.	1:40
7	02.04.	14.04.	15.04.	16.04.	17.04.	20.04.	22.04.	23.04.	24.04.	28.04.	29.04.	1:50
8	02.04.	14.04.	15.04.	16.04.	17.04.	20.04.	22.04.	23.04.	28.04.	29.04.	29.04.	1:30
9	23.04.	24.04.	/	/	/	/	/	/	/	/	/	2:15
10	01.06.	02.06.	03.06.	05.06.	08.06.	09.06.	10.06.	11.06.	12.06.	15.06.	/	2:15
11	15.06.	17.06.	18.06.	19.06.	22.06.	23.06.	24.06.	25.06.	26.06.	29.06.	07.07.	2:00
12	18.06.	19.06.	22.06.	23.06.	24.06.	25.06.	26.06.	29.06.	02.07.	03.07.	17.06.	2:00
14	30.07.	31.07.	03.08.	04.08.	05.08.	06.08.	07.08.	10.08.	11.08.	12.08.	11.08.	2:00
16	22.07.	23.07.	28.07.	29.07.	30.07.	31.07.	06.08.	07.08.	11.08.	12.08.	12.08.	1:30
19	23.07.	24.07.	27.07.	28.07.	/	/	/	/	/	/	/	1:30
22	22.10.	23.10.	26.10.	28.10.	/	/	/	/	/	/	/	2:00
23	26.10.	27.10.	28.10.	16.11.	17.11.	18.11.	19.11.	23.11.	25.11.	26.11.	26.11.	2:30
24	26.10.	28.10.	29.10.	30.10.	02.11.	03.11.	04.11.	05.11.	06.11.	07.11.	08.12.	2:00
26	26.11.	27.11.	30.11.	02.12.	03.12.	04.12.	07.12.	08.12.	09.12.	10.12.	/	1:35
27	20.11.	23.11.	25.11.	26.11.	27.11.	01.12.	02.12.	03.12.	09.12.	10.12.	/	2:00
29	26.03.	27.03.	30.03.	31.03.	02.04.	/	/	/	/	/	/	1:40

4.1.2 Patientenkollektiv für Citalopram-/Escitalopram-Messungen

Von den sechs an der Citalopram-Studie teilnehmenden Patienten befanden sich fünf währenddessen zur stationären Behandlung in der Erwachsenenpsychiatrie des Universitätsklinikums Freiburg. Eine 16-jährige Probandin (Patient 13) wurde zum Zeitpunkt der Probenerhebung stationär in der Kinder- und Jugendpsychiatrie des Universitätsklinikums Freiburg behandelt. Drei der Probanden waren männlich und drei weiblich. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Probensammlung betrug 37 Jahre. Vier der Patienten wurden mit einem Escitalopram- und weitere zwei mit einem Citalopram-Präparat therapiert, die tägliche Dosis lag zwischen 20 und 50mg. Das mittlere Körpergewicht lag während der Probensammlung bei 76,08kg, was einer durchschnittlichen Medikamentendosis von 0,39 mg pro kg Körpergewicht entsprach. Zwei der Patienten litten unter gemischten „Zwangsgedanken und -handlungen“ (F42.2) ohne Nebendiagnose. Bei vier Probanden lag eine diagnostizierte depressive Erkrankung als Hauptgrund der stationären Behandlung vor. Bei zweien von

ihnen bestand eine „mittelgradige depressive Episode“ (F32.1) bzw. „schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome“ (F32.2) ohne Ko-Diagnose, bei den anderen beiden je eine „rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode“ (F33.1) mit einer zusätzlich vorliegenden „generalisierte[n] Angststörung“ (F41.1) und eine „rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome“ (F33.2) mit der Ko-Diagnose einer „einfache[n] Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung“ (F90.0). Zwei der Patienten nahmen während der Probenerhebung abgesehen vom Citalopram-/Escitalopram-Präparat keine weitere Medikation ein. Von den übrigen Probanden nahm einer täglich das nicht in die Blutbahn gehende, lokal im Darm wirkende Antiflatulentium Dimeticon, einer das atypische Neuroleptikum Aripiprazol sowie die Blutdruckmedikamente Delix (Hydrochlorothiazid + Ramipril) und Clonidin, einer nur Delix und diverse Vitamin-Präparate und einer das Sedativum Opipram sowie das Psychostimulantium Ritalin® ein.
Bei drei Patienten konnten die angestrebten 10 Speichelproben sowie eine Blutprobe erreicht werden, bei zweien von ihnen wurden sogar 11 Speichelproben gewonnen. Von den drei unvollständigen Patienten wurden je sieben, sechs und fünf Speichelproben und bei zweien auch jeweils eine Blutprobe erhoben, so dass bei insgesamt nur einem der sechs Probanden keine Medikamentenkonzentration im Blut ermittelt werden konnte. Die Ursachen für das Nicht-Erreichen der 10 geplanten Speichelproben entsprechen den oben für die MPH-Patienten beschriebenen. Zusätzlich kam erschwerend hinzu, dass bei einer Dosisänderung nicht wie bei Patienten unter MPH-Therapie am nächsten Tag sofort mit der Probensammlung neu begonnen werden konnte, sondern zunächst mindestens sieben Tage gewartet werden musste, bis sich ein erneuter Steady State-Medikamentenspiegel eingestellt hatte. Patient 20 war der einzige Proband, bei dem die Probenentnahme nicht direkt, sondern bereits drei Stunden vor der Medikamenteneinnahme erfolgte. Die Probensammlung aller sechs Patienten fand zwischen dem 29.06. und dem 11.08.2015 statt.

Tabelle 4: Übersicht über alle an der Citalopram-Studie teilnehmenden Probanden inklusive Patienten-Nummer, Geschlecht, Alter, Medikation, Körpergewicht, Dosis in mg/kg Körpergewicht, Anzahl an gewonnenen Speichelproben, Anzahl an gewonnenen Serumproben, Diagnosen und Komedikation (n=6)

Pat.-Nr	Geschlecht	Alter	Medikation	Körpergewicht (KG)	Dosis in mg/kg KG	Speichelproben	Serumproben	Diagnosen	Komedikation
13	Weiblich	16 J.	20mg Citalopram	56,2kg	0,36	11	1	F32.1	/
15	Männlich	59 J.	20mg Escitalopram	104,8kg	0,19	6	1	F32.2	7,5mg Delix, 5mg Folsäure, 2mg Vit B12, 200mg Vit B1
17	Weiblich	53 J.	20mg Escitalopram	51,9kg	0,39	11	1	F42.2	240mg Dimeticon
18	Weiblich	54 J.	50mg Citalopram	61,7kg	0,81	5	0	F33.2, F90.0	50mg Opipram, 20mg Ritalin® LA
20	Männlich	18 J.	20mg Escitalopram	98,9kg	0,2	10	1	F33.1, F41,1	10mg Aripiprazol, 5mg Delix, 0,3mg Clonidin, ab 06.08. 3x12,5mg Tianeptin
21	Männlich	22 J.	30mg Escitalopram	83kg	0,36	7	1	F42.2	/
MW		37 J.	26,67mg	76,08kg	0,39	8,33			

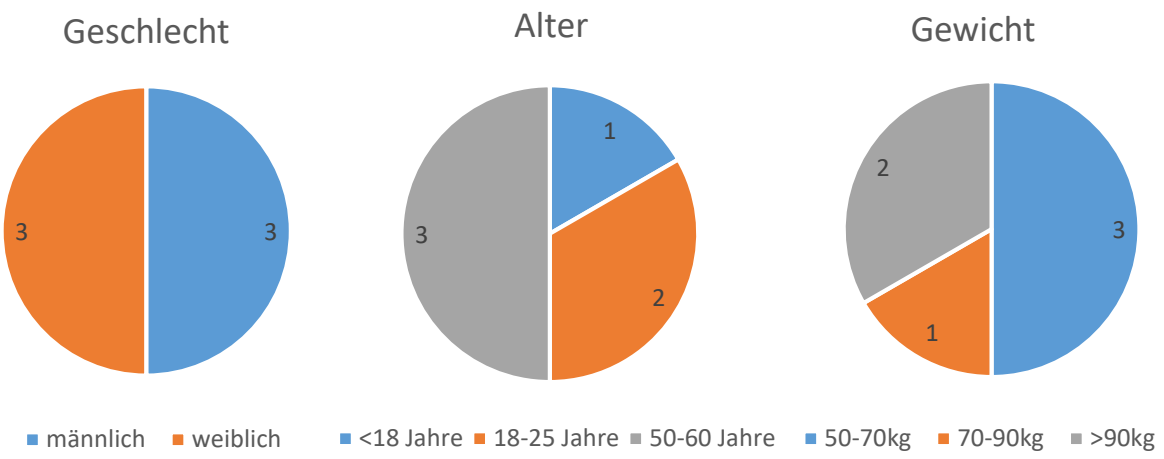


Abbildung 19: Graphische Darstellung der Geschlechter- (links: blau=männlich, orange=weiblich), Alters- (Mitte: blau=<18 Jahre, orange=18-25 Jahre, grau=50-60 Jahre) und Gewichtsverteilung (rechts: blau=50-70kg, orange=70-90kg, grau=>90kg) der an der Es-/Citalopram-Studie teilnehmenden Probanden (n=6)

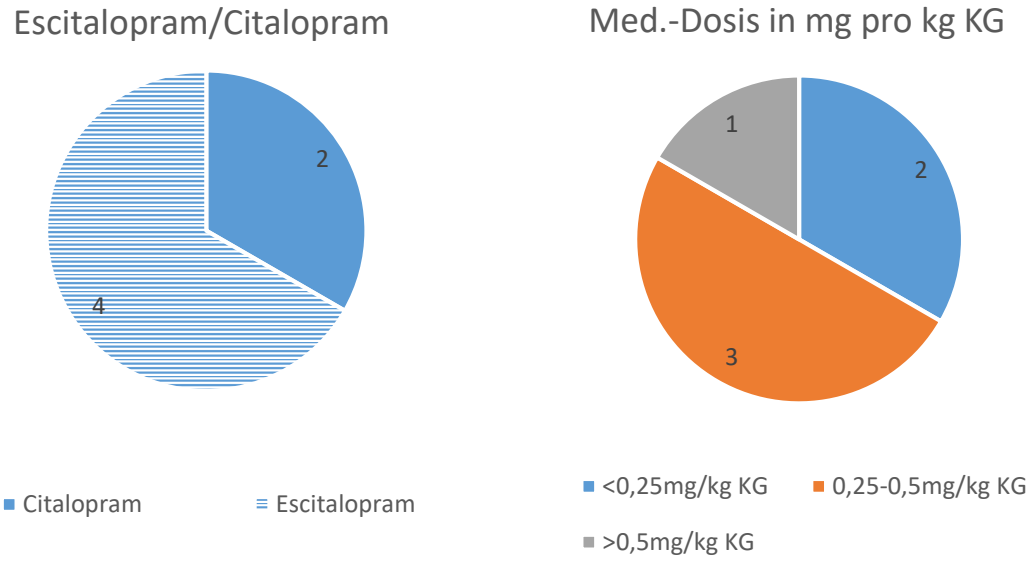


Abbildung 20: Graphische Darstellung der an der Es-/Citalopram-Studie teilnehmenden Probanden (n=6) anhand des eingenommenen Wirkstoffes (links: blau=Citalopram, blau/weiß=Escitalopram) sowie anhand der Dosis pro Körpergewicht (rechts: blau=<0,25mg/kg KG, orange=0,25-0,5mg/kg KG, grau =>0,5mg/kg KG)

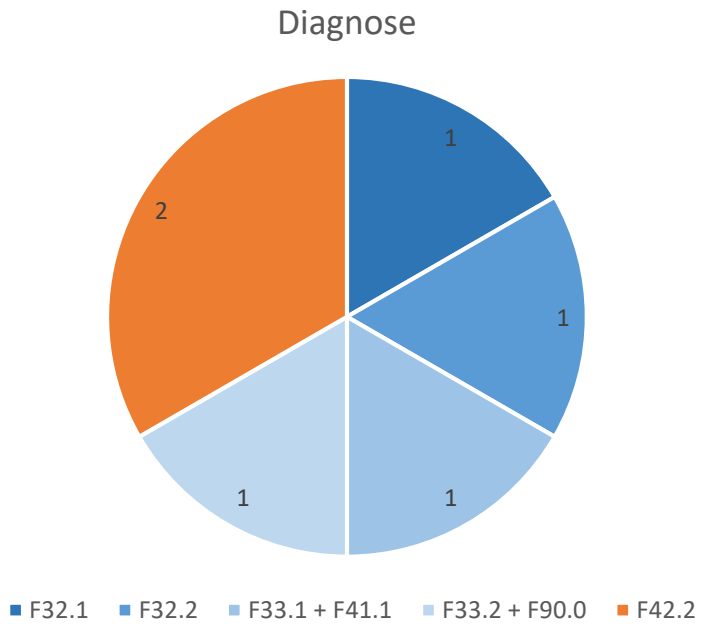


Abbildung 21: Graphische Darstellung der bei den an der Es-/Citalopram-Studie teilnehmenden Probanden (n=6) diagnostizierten Erkrankungen (verschiedene Blautöne=F32/33 (mittelgradige/schwere (rezidivierende) depressive Episode) + eventuelle Ko-Diagnosen, orange=F42.2 („Zwangsgedanken und -handlungen“))

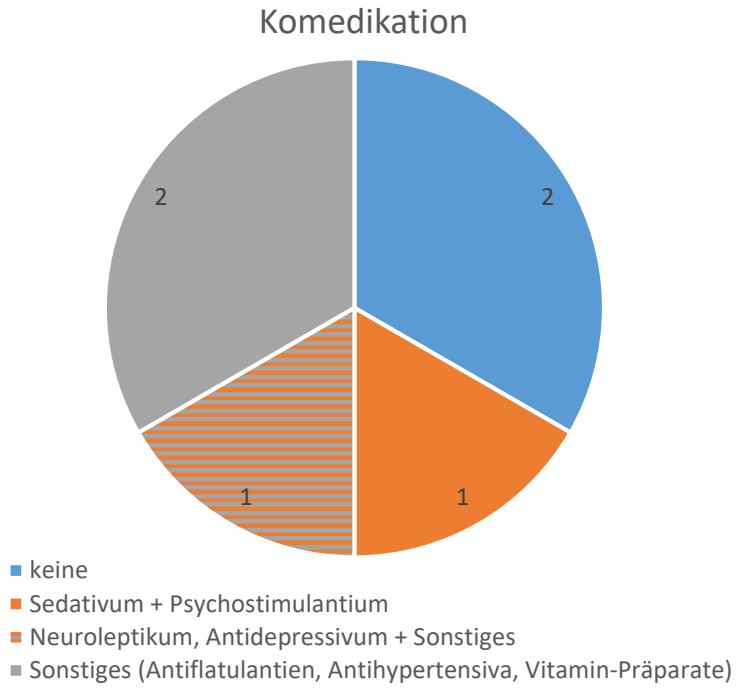


Abbildung 22: Graphische Darstellung der bei den an der Es-/Citalopram-Studie teilnehmenden Probanden (n=6) vorhandenen Komedikation (blau=keine, orange=Sedativum + Psychostimulantium, orange/grau=Neuroleptikum, Antidepressivum + Sonstige, orange=Sonstiges)

Tabelle 5: Dati, an denen bei den Probanden der Es-/Citalopram-Studie (n=6) Speichelproben (Probe 1 bis 10) und die Serumprobe gewonnen wurden (alle im Jahr 2015) sowie Uhrzeit der Probengewinnung

Pat.-Nr.	Probe 1	Probe 2	Probe 3	Probe 4	Probe 5	Probe 6	Probe 7	Probe 8	Probe 9	Probe 10	Probe 11	Serum-Probe	Uhr-zeit
13	29.06.	30.06.	01.07.	02.07.	07.07.	08.07.	09.07.	14.07.	15.07.	16.07.	17.07.	01.07.	07:00
15	22.07.	23.07.	24.07.	27.07.	29.07.	30.07.	/	/	/	/	/	27.07.	07:30
17	22.07.	23.07.	24.07.	27.07.	28.07.	29.07.	30.07.	31.07.	03.08.	04.08.	05.08.	07.08.	07:40
18	22.07.	23.07.	24.07.	27.07.	28.07.	/	/	/	/	/	/	/	07:30
20	22.07.	23.07.	24.07.	27.07.	29.07.	31.07.	05.08.	06.08.	10.08.	11.08.	/	29.07.	08:00
21	27.07.	28.07.	29.07.	31.07.	01.08.	03.08.	04.08.	/	/	/	/	04.08.	07:50

4.2 Messergebnisse der Proben von Patienten unter MPH-Therapie

Die in den Speichel- und Serumproben der Patienten unter MPH-Therapie gemessenen MPH- und RS-Konzentrationen in ng/ml sowie pH-Werte werden im Folgenden dargestellt und kommentiert. Da es sich bei MPH um den pharmakologisch aktiven Wirkstoff und bei RS lediglich um das Abbauprodukt handelt, wird der Fokus bei der Interpretation der Ergebnisse auf die MPH-Konzentrationen gelegt. Dadurch, dass die MPH- und RS-Konzentrationen von jeder Speichel- und Serumprobe doppelt und zusätzlich die von Kalibratoren und Plasma-Kontrollen bestimmt wurden, konnte die Möglichkeit falscher Ergebnisse durch Aufarbeitungsfehler minimiert werden. Aus den aufgrund der doppelten Aufarbeitung für eine Patientenprobe zwei Mal gemessenen Konzentrationen wurde jeweils der Mittelwert gebildet. Wenn ein oder sogar beide Konzentrationsergebnisse um mehr als 20% vom gebildeten Mittelwert abwichen, ist die errechnete mittlere Konzentration in der Tabelle entsprechend (*) gekennzeichnet. Die MPH- und RS-Konzentrationsergebnisse der mit den Patienten-Proben aufgearbeiteten beiden Plasma-Kontrollen 1 und 2 lagen für beinahe jede Patienten-Aufarbeitung innerhalb des von ChromSystems® angegebenen, zulässigen Bereichs. Lediglich die MPH- und RS-Konzentrationen der mit den Proben von Patient 7 und der mit den Proben von Patient 8 aufgearbeiteten Plasma-Kontrolle 1 lagen knapp außerhalb dieses Rahmens. Die Konzentrationen der ebenfalls zu jedem Patientenkollektiv simultan aufgearbeiteten Plasma-Kalibratoren 0-3 wichen mit Ausnahme der RS-Konzentration des mit den Proben von Patient 4 aufgearbeiteten Kalibrators 2 (Abweichung von 11,4%) alle um höchstens 10% vom von ChromSystems® angegebenen Richtwert ab. Alle Speichelkonzentrationswerte, die, wenn man sie selbst ausklammert, um mehr als zwei Standardabweichungen vom intraindividuellen Mittelwert des Patienten abweichen und sich damit außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls befinden, sind eingeklammert. Darin sind die meisten „blanden“ Proben, also solche mit einer nicht nachweisbaren MPH-Konzentration (<1,5ng/ml), automatisch inbegriffen. Bei Patient 12 ist dies jedoch nicht der Fall. Das liegt daran, dass dieser Patient der einzige ist, bei

dem multiple, nämlich drei Speichelproben mit einem MPH-Spiegel unter 1,5ng/ml vorliegen. Diese senken den Mittelwert und erhöhen gleichzeitig die Standardabweichung so stark, dass jeder einzelne der drei Werte, auch wenn er ausgeklammert wird, aufgrund der anderen beiden Nullwerte trotzdem noch innerhalb des 95%-Konfidenzintervalls liegt. Da die drei Speichelkonzentrationen von <1,5ng/ml aber so stark von den sieben übrigen Speichelkonzentrationswerten des Patienten abweichen, wurden sie ausnahmsweise dennoch ausgeklammert. Der Konzentrationswert der dritten Speichelprobe des Patienten 26 (103,5ng/ml) liegt nur außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls, wenn er und der Nullwert aus Probe 9 ausgeschlossen werden. Da es sich bei diesem mit großer Wahrscheinlichkeit um eine versäumte Medikamenteneinnahme handelt, wird diese Ausnahme hier toleriert. Die Praxis des Nichtberücksichtigen von zu stark abweichenden Konzentrationswerte ist diskussionswürdig. Aufgrund des Versuchsaufbaus (siehe Tabelle 1) ist jedoch ein großer Spielraum für eine mögliche Verfälschung der Konzentrationswerte und damit Verschlechterung der intraindividuellen Variationskoeffizienten gegeben. Bspw. konnte der Zeitpunkt der Medikamenteneinnahme nicht genau überwacht werden, ebenso wenig die morgendliche Routine von Frühstück und Zähneputzen vor der Speichelgewinnung. Eine tägliche Varianz dieser Eckpunkte führt unweigerlich zu stärker streuenden Konzentrationsergebnissen. Dieser negative Effekt soll durch Ausschluss zu stark abweichender Werte aufgehoben werden. Das intraindividuelle 95%-Konfidenzintervall ist insofern willkürlich gewählt, jedoch groß genug, dass die meisten bis alle Werte eines Probanden berücksichtigt bleiben. Außerdem orientiert man sich so bei dem Ausschluss von Konzentrationswerten an der probandenspezifischen Spiegelschwankung. Bei der Interpretation der Ergebnisse werden jedoch auch jene unter Berücksichtigung der Werte außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls miteinbezogen.

4.2.1 MPH-Konzentrationen der Patientenproben in ng/ml:

*Tabelle 6: MPH-Konzentrationen in den Patientenproben aller MPH-Probanden (n=21) in ng/ml; *=einzelne/r Konzentrationswert/e weichen um >20% vom dargestellten Mittelwert (MW) ab; ()=Konzentrationswert weicht um >2 Standardabweichungen vom intraindividuellen MW ab*

Pat.-Nr.	Probe 1	Probe 2	Probe 3	Probe 4	Probe 5	Probe 6	Probe 7	Probe 8	Probe 9	Probe 10	Serum-Probe
1	(79,8)	132	115,5	129,5	82	141,5	107	119	109,2	108,5	13,8
2	46,3	38,1	82,4	57,8	54,8	42	90,5	71,7	81,1*	74,6	13
3	(91,1)	192	191,5	190	190	143,5	/	/	/	/	/
4	30,7	12,5	23,3	10,2	19,9*	37,2	29,3	30,3*	(44,8*)	18,8	12,8
5	(108,7)	170,5	142	196,5	/	/	/	/	/	/	/
6	20	13,8*	38,6	22,8	29,8	30,2	24,1	32,2	(9,6)	32,4	9,1
7	54,6	(38,5)	53,1	46,7	(67,1)	47,4	54,8	49,8	50,2	51,7	21
8	(9,8)	112	90,3	108	(143,5)	86,5	72,8	96,6	104,7	76,6	10
9	189,5	99,2	/	/	/	/	/	/	/	/	/
10	123,5	119	110,8	90,4	143*	108,9	153	132,5	(75,1)	144,5	/
11	48,3	38,7	85,2	60,2	55,5	43	96	71,2	82,9*	76,9	13,1
12	(64,6)	(<1,5)	32,6	26,3	35,6	43,9	(<1,5)	(<1,5)	24,7*	56,1	<1,5
14	46,8	(31,6)	71,8	59,3	81,5	73,6	84,8	58,2	56,8	47,3	10,9
16	(169,5)	138,5	17,3	101,1	1,7	2,7	44,3	5,2	9,4	95,9	16,2
19	<1,5	(39,1)	1,8	1,8	/	/	/	/	/	/	/
22	(<1,5)	37,2	34,2	38,7	/	/	/	/	/	/	/
23	123	(201,5)	136,5	124,5	162	126	179,5	82,6	111,5	111	31
24	47,6	129	90,2	80,7	136	106	96,8	114	(216,5)	79,1	29,4
26	150	121,5	(103,5)	152,5	128	140,5	144	141	(<1,5)	131	/
27	26,3	21,5	33,8	27,8	21,7	22,6	21,5	28,2	24,9	(38,5)	/
29	(30,1)	47,9	49,6	45,5	52,5	/	/	/	/	/	/

4.2.1.1 Berechnung und Interpretation des Variationskoeffizienten

Um die intraindividuelle Streuung der einzelnen MPH-Konzentrationswerte im Speichel zu messen, werden aus allen in der Ergebnistabelle 6 nicht ausgeklammerten Werten der Mittelwert, die Standardabweichung und der Variationskoeffizient bestimmt:

Tabelle 7: Parameter zur Interpretation der intraindividuellen Medikamentenspiegel-Konstanz von MPH im Speichel (mittlere MPH-Speichelkonzentration, Standardabweichung, Variationskoeffizient); ohne Berücksichtigung der außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls liegenden Konzentrationswerte

Pat.-Nr.	Speichelproben-Anzahl	Mittlere MPH-Konz. im Speichel in ng/ml	Standardabweichung in ng/ml	Variationskoeffizient (%CV)
1	9	116	17,5	15
2	10	63,9	18,6	29
3	5	181,4	21,2	11,7
4	9	23,6	9	38,4
5	3	169,7	27,3	16,1
6	9	27,1	7,6	28
7	8	51	3,1	6,1
8	8	93,4	14,5	15,5
9	2	144,4	63,9	44,2
10	9	125,1	20,1	16,1
11	10	65,8	19,5	29,7
12	6	36,5	11,8	32,3
14	9	64,4	14	21,8
16	9	46,2	52,1	112,8
19	3	1,2	1	86,6
22	3	36,7	2,3	6,2
23	9	128,5	28,6	22,3
24	9	97,7	27,4	28
26	8	138,6	10,9	7,8
27	9	25,3	4,1	16,3
29	4	48,9	2,9	6
Mittelwert	7,2	80,3	18	28,1

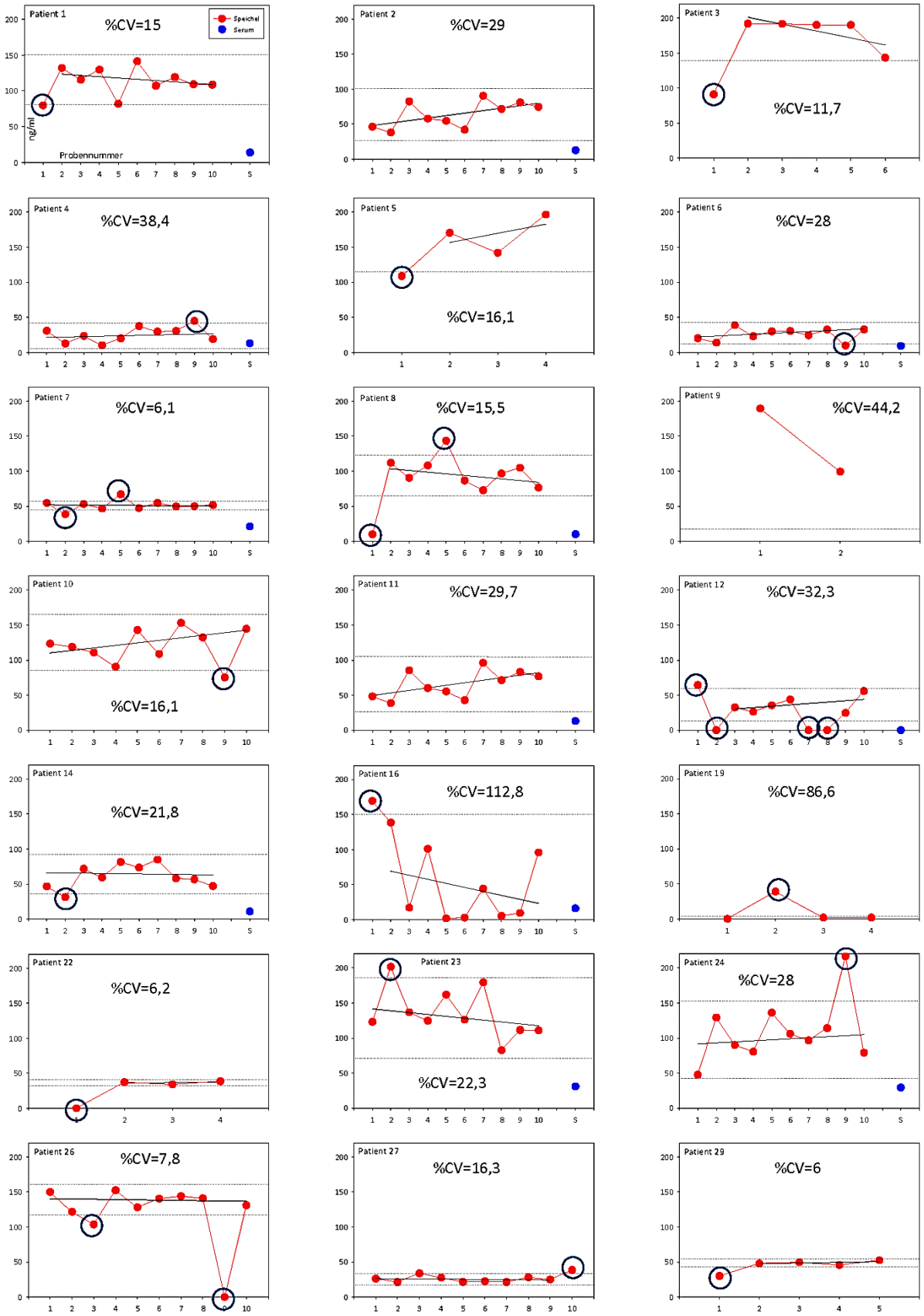


Abbildung 23: Graphen der intraindividuellen MPH-Konzentrationen (y-Achse: in ng/ml; rot=Speichel, blau=Serum) in den Speichel- und Serumproben (x-Achse: Probennummer) aller MPH-Probanden (n=21, Patientennummer oben links) inkl. Variationskoeffizient (%CV), 95%-Konfidenzintervall (gestrichelt) und Ausgleichsgeraden (durchgezogen); eingekreiste Werte: außerhalb des Konfidenzintervalls

Um einen verlässlichen mittleren Variationskoeffizienten zu errechnen, werden nur diejenigen patientenspezifischen Variationskoeffizienten gemittelt, die auf mindestens fünf Speichelproben basieren. Deshalb fallen die Ergebnisse der Patienten 5, 9, 19, 22 und 29 weg. Aus den Daten der übrigen 16 Probanden ergibt sich ein mittlerer Variationskoeffizient von 26,9%. Werden die Werte außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls ebenfalls berücksichtigt, liegt er bei 32,4%. Die Konzentrationswerte von Patient 16 sind extrem auffällig. Kein anderer der berücksichtigten Probanden hat auch nur eine annähernd so hohe intraindividuelle Streuung. So ist der höchste Konzentrationswert 100-mal so hoch wie der niedrigste. Außerdem sind er und die andere erwachsene Patientin 19 die einzigen Probanden mit Speichelkonzentrationswerten zwischen 1,5 und 10ng/ml. Dass diese derart niedriger als die Serumkonzentration von 16,2ng/ml ausfallen, ist aufgrund des allgemeinen Verhältnisses zwischen Speichel- und Serumkonzentration (4,65 ± 2,4, s. u.) derart unwahrscheinlich, dass von mehreren Unregelmäßigkeiten bei der Medikamenteneinnahme ausgegangen werden muss. Wenn man nun Patient 16 aufgrund der beschriebenen Gründe ebenfalls ausklammert, beträgt der gemittelte Variationskoeffizient der übrigen 15 Probanden 21,2% bzw. 27,4% unter Mitberücksichtigung der Konzentrationswerte außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls.

Haupthypothese unserer Studie ist, dass der intraindividuelle Variationskoeffizient der MPH-Speichelkonzentrationen unter konstanten Rahmenbedingungen im Durchschnitt maximal 30% beträgt. Da die Exklusion von Patient 16 stichhaltig begründet und nötig ist, wird dieses Ziel sowohl mit (%CV=21,2) als auch ohne Ausklammern der Werte außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls (%CV=27,4) erreicht. Die Hypothese kann also angenommen werden.

4.2.1.2 z-Transformation der intraindividuellen MPH-Konzentrationen

Zum Erstellen einer z-Transformation wird zunächst die MPH-Konzentration einer jeden Speichelprobe auf ihr Verhältnis zum intraindividuellen Mittelwert untersucht. Der so errechnete z-Wert gibt prozentual an, wie groß der Konzentrationswert der einzelnen Speichelprobe im Vergleich zur intraindividuellen mittleren MPH-Speichelkonzentration (100%) ist. In die z-Transformation fließen nur die Werte von Patienten ein, von denen alle 10 Speichelproben gewonnen wurden. Auch Konzentrationswerte, die außerhalb des intraindividuellen 95%-Konfidenzintervalls liegen, werden mit Ausnahme der Nullwerte berücksichtigt.

Tabelle 8: Intraindividuelle z-Transformation der MPH-Konzentrationswerte aller Speichelproben bei den Probanden, von denen 10 Speichelproben vorliegen, in %; /=Nullwert (MPH-Konzentration<1,5ng/ml); MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung

Pat.-Nr.	Probe 1	Probe 2	Probe 3	Probe 4	Probe 5	Probe 6	Probe 7	Probe 8	Probe 9	Probe 10
1	71	117	103	115	73	126	95	106	97	97
2	72	60	129	90	86	66	142	112	127	117
4	119	49	91	40	78	145	114	118	174	73
6	79	54	152	90	118	119	95	127	38	128
7	106	75	103	91	131	92	107	97	98	101
8	11	124	100	120	159	96	81	107	116	85
10	103	99	92	75	119	91	127	110	63	120
11	73	59	129	92	84	65	146	108	126	117
12	159	/	80	65	88	108	/	/	61	138
14	76	52	117	97	133	120	139	95	93	77
16	289	237	29	173	3	5	76	9	16	164
23	91	148	101	92	119	93	132	61	82	82
24	43	118	82	74	124	97	88	104	198	72
26	111	90	77	113	95	104	107	105	/	97
27	99	80	127	104	81	85	80	106	93	144
MW	100,1	97,3	100,8	95,4	99,4	94,1	109,2	97,5	98,7	107,5
SD	62,3	50,8	29,1	29,7	36,6	32,6	24,5	29,4	48,8	28

Durch die interindividuellen Mittelwerte der Proben 1-10 lässt sich nun erkennen, ob hinter den natürlichen Schwankungen der intraindividuellen Konzentrationen ein System steckt und ein größerer Zusammenhang besteht. Jedoch weichen die Mittelwerte aller 10 Proben im interindividuellen Schnitt um weniger als 10% vom intraindividuellen Mittelwert (≙100%) ab, der Variationskoeffizient beträgt 3,5%. Außerdem besteht keine auf- oder absteigende Tendenz im Verlauf der interindividuellen Proben-Mittelwerte. Eine signifikante Abweichung beim Gewinnungs-, Aufarbeitungs- oder Messverfahren zwischen den früheren und den späteren Proben scheint demnach nicht vorzuliegen. Die Standardabweichungen der einzelnen MPH-Konzentrationen der Proben 1 bis 10 vom jeweiligen interindividuellen Mittelwert der Probennummer ergeben einen Mittelwert von 37,2% (Höchstwert 62,3 für Probe 1; Mindestwert 24,5 für Probe 7). Werden die Daten vom Patienten 16 aufgrund der exorbitanten Streuung der MPH-Konzentrationen ebenfalls ausgeschlossen, ergibt sich folgendes Bild:

Tabelle 9: Intraindividuelle z-Transformation der MPH-Konzentrationswerte aller Speichelproben bei den Probanden, von denen 10 Speichelproben vorliegen, mit Ausnahme von Patient 16, in %; /=Null-wert (MPH-Konzentration<1,5ng/ml); MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung

Pat.-Nr.	Probe 1	Probe 2	Probe 3	Probe 4	Probe 5	Probe 6	Probe 7	Probe 8	Probe 9	Probe 10
1	71	117	103	115	73	126	95	106	97	97
2	72	60	129	90	86	66	142	112	127	117
4	119	49	91	40	78	145	114	118	174	73
6	79	54	152	90	118	119	95	127	38	128
7	106	75	103	91	131	92	107	97	98	101
8	11	124	100	120	159	96	81	107	116	85
10	103	99	92	75	119	91	127	110	63	120
11	73	59	129	92	84	65	146	108	126	117
12	159	/	80	65	88	108	/	/	61	138
14	76	52	117	97	133	120	139	95	93	77
23	91	148	101	92	119	93	132	61	82	82
24	43	118	82	74	124	97	88	104	198	72
26	111	90	77	113	95	104	107	105	/	97
27	99	80	127	104	81	85	80	106	93	144
MW	86,6	86,5	105,9	89,9	106,3	100,5	111,8	104,3	105,1	103,4
SD	35,2	32,4	22,1	21,3	26	22,1	23,5	15,4	44,3	24,2

Die interindividuellen Mittelwerte der Proben 1 bis 10 variieren nun stärker und weichen um im Schnitt bis zu 13,5% (Probennummer 2) vom jeweiligen intraindividuellen Mittelwert (≙100%) ab. Auch der Variationskoeffizient der interindividuellen Mittelwerte der Proben 1 bis 10 liegt ohne die Ergebnisse von Proband 16 etwas höher bei 7,4%. Die Standardabweichung der einzelnen MPH-Konzentrationen der Proben 1 bis 10 vom jeweiligen interindividuellen Mittelwert aller Proben 1 bis 10 ist jedoch bedeutend geringer. Im Durchschnitt liegt sie bei 26,6% (Höchstwert: 44,3 für Probe 9; Mindestwert: 15,4 für Probe 8).

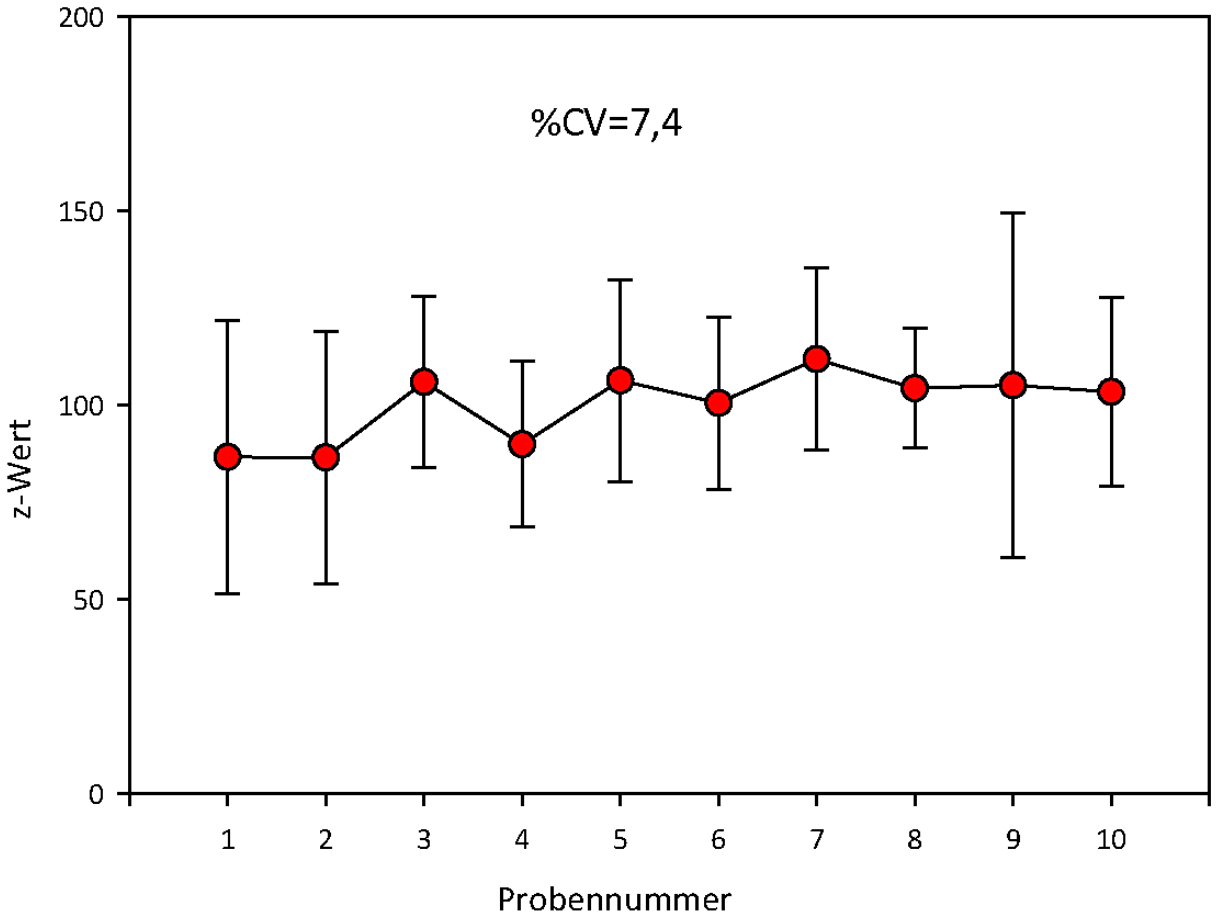


Abbildung 24: Darstellung der interindividuellen Mittelwerte der intraindividuellen z-Transformation der MPH-Konzentrationswerte (y-Achse: z-Wert) aller Speichelproben (x-Achse: Probennummer) von den Patienten mit 10 Speichelproben unter Ausschluss von Patient 16 (n=14), inklusive Variationskoeffizient (%CV) und Standardabweichung der z-Werte

Auch hier lässt sich keine allgemeine auf- oder absteigende Tendenz zwischen den interindividuellen Mittelwerten der Proben 1 bis 10 erkennen.

4.2.1.3 Berechnung und Interpretation des Verhältnisses zwischen Speichel- und Serumkonzentration

Zur Berechnung dieses Verhältnisses können nur Daten von Patienten berücksichtigt werden, von denen eine verwertbare MPH-Serumkonzentration vorliegt. Die außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls liegenden Speichelkonzentrationswerte werden auch in diesen Berechnungen nicht berücksichtigt.

Tabelle 10: Übersicht über die mittlere MPH-Speichelkonzentration und die MPH-Serumkonzentration aller 11 Patienten mit validen Serumkonzentrationen; dazu deren intraindividuelle Verhältnisse zwischen der mittleren MPH-Konz. im Speichel und der MPH-Konz. im Serum

Pat.-Nr.	Speichelproben-Anzahl	Mittlere MPH-Konz. im Speichel in ng/ml	MPH-Konz. im Serum in ng/ml	Verhältnis mittlere Speichel-Konz. zu Serum-Konz.
1	9	116	13,8	8,41
2	10	63,9	13	4,92
4	9	23,6	12,8	1,84
6	9	27,1	9,1	2,98
7	8	51	21	2,43
8	8	93,4	10	9,34
11	10	65,8	13,1	5,02
14	9	64,4	10,9	5,91
16	9	46,2	16,2	2,85
23	9	128,5	31	4,15
24	9	97,7	29,4	3,32
Mittelwert	9	70,7	16,4	4,65

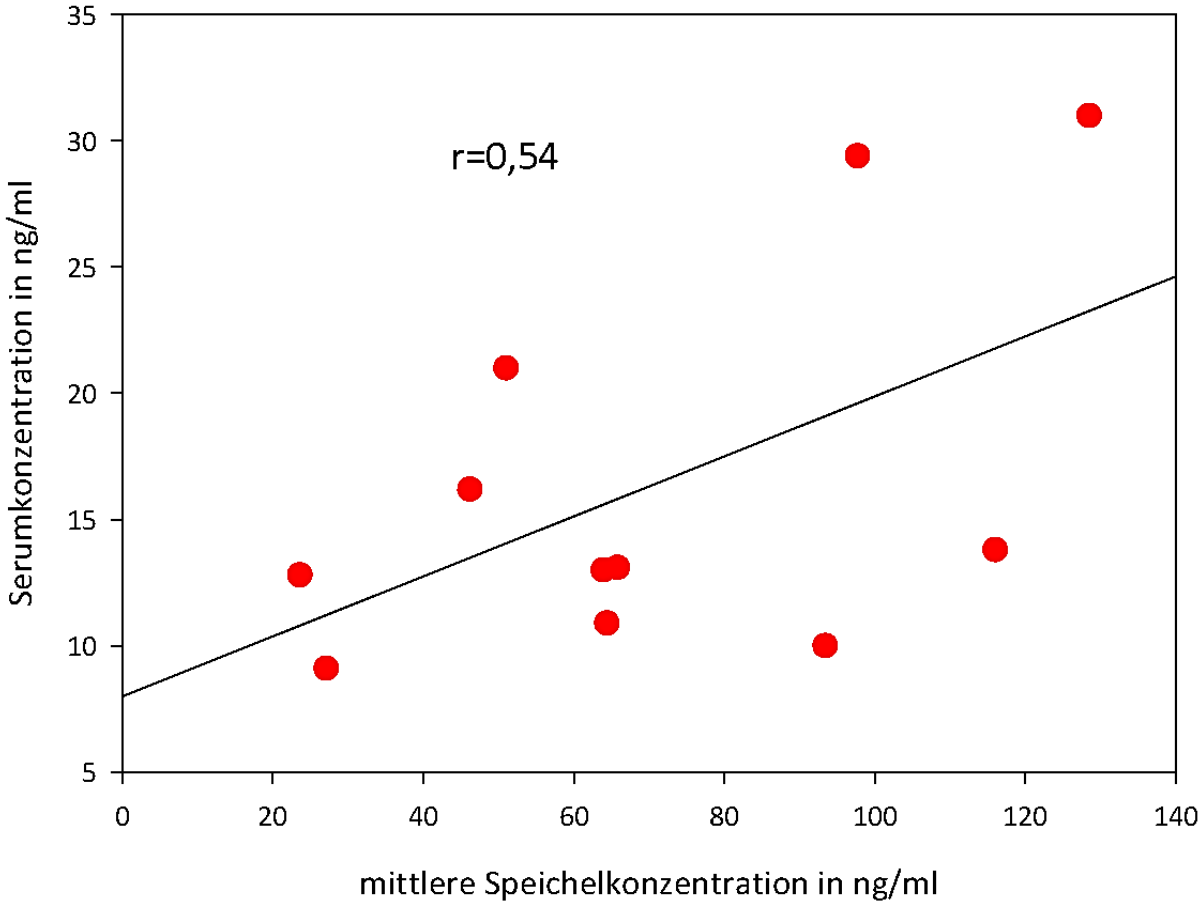


Abbildung 25: Darstellung des Verhältnisses zwischen MPH-Konzentration im Serum (y-Achse: Serumkonzentration in ng/ml) und mittlerer MPH-Speichelkonzentration (x-Achse: mittlere Speichelkonzentration in ng/ml) aller Patienten mit validen Serumkonzentrationswerten (n=11); inklusive Korrelationskoeffizient nach Pearson (r=0,54, p (einseitig)<0,05) und Ausgleichsgerade

Das durchschnittliche Verhältnis von mittlerer Speichel- zu Serumkonzentration beträgt 4,65 ± 2,4. Der Korrelationskoeffizient zwischen mittlerer Speichelkonzentration und Serumkonzentration liegt bei r=0,54 (*p* (einseitig)<0,05), was einer mittleren positiven Korrelation entspricht.

Alternativ kann die interindividuelle Konstanz des Verhältnisses zwischen Speichel- und Serumkonzentration auch berechnet werden, indem nur die jeweils am selben Tag gemessenen Speichel- und Serumproben verglichen werden. Da das Ziel ist, herauszufinden, inwiefern eine gemessene MPH-Konzentration im Speichel Rückschlüsse auf die gleichzeitige MPH-Konzentration im Serum erlaubt, ist dies sogar die exaktere Methode. Alle Patienten, bei denen die Serumprobe nicht gleichzeitig zu einer der Speichelproben gewonnen wurde, entfallen aus dieser Rechnung.

Tabelle 11: Übersicht über die am selben Tag im Speichel und Serum gemessenen MPH-Konzentrationen in ng/ml sowie über deren intraindividuelle Verhältnisse (n=5)

Pat.-Nr.	MPH-Konz. im Speichel in ng/ml	MPH-Konz. im Serum in ng/ml	Verhältnis Speichel-Konz. zu Serum-Konz.
1	79,8	13,8	5,78
8	76,6	10	7,66
14	56,8	10,9	5,21
16	95,9	16,2	5,92
23	111	31	3,58
Mittelwert	84	16,4	5,63

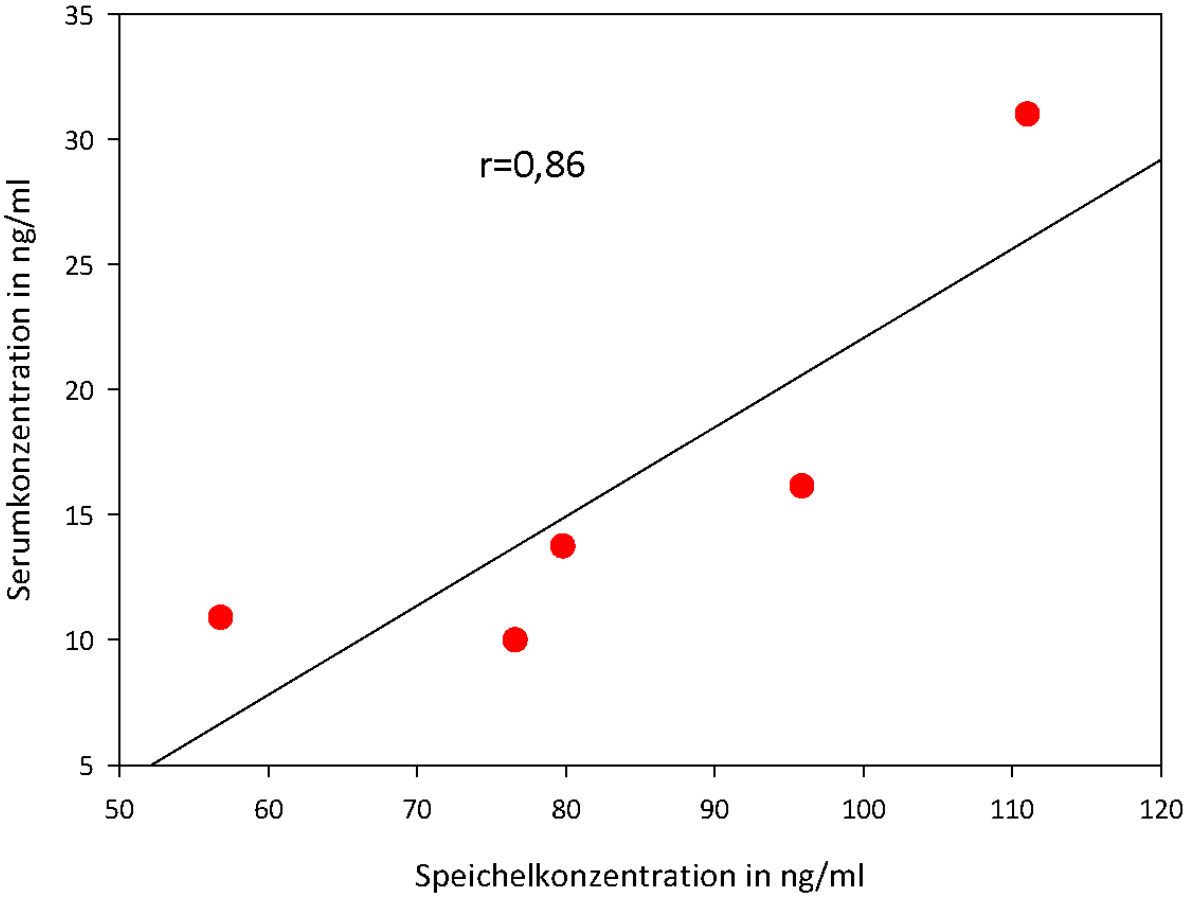


Abbildung 26: Darstellung des Verhältnisses zwischen parallel gemessenen MPH-Konzentrationen in Serum (y-Achse: Serumkonzentration in ng/ml) und Speichel (x-Achse: Speichelkonzentration in ng/ml) aller Patienten, bei denen zeitgleich Serum- und Speichelprobe entnommen wurden (n=5); inklusive Korrelationskoeffizient nach Pearson (r=0,86, p (einseitig)<0,05) und Ausgleichsgerade

Das mittlere Verhältnis zwischen den intraindividuell zum selben Zeitpunkt gemessenen MPH-Konzentrationen in Speichel und Serum beträgt 5,63 ± 1,47. Damit weicht es nur leicht vom mittleren Verhältnis zwischen durchschnittlicher Speichel- und Serumkonzentration ab.

Der Korrelationskoeffizient liegt bei r=0,86 (*p* (einseitig)<0,05), was einer hohen bis sehr hohen positiven Korrelation entspricht.

Insgesamt korreliert sowohl die mittlere intraindividuelle Speichelkonzentration (r=0,54, *p* (einseitig)<0,05) als auch die gleichzeitige (r=0,86, *p* (einseitig)<0,05) signifikant mit der Serumkonzentration. Die am Beginn dieser Studie gestellte Hypothese, dass zwischen den MPH-Konzentrationen im Speichel und jenen im Serum eine positive Korrelation besteht, kann somit angenommen werden. Inwiefern der Speichel-pH-Wert Einfluss auf das Verhältnis zwischen der Konzentration im Speichel und der im Serum nimmt, wird im Kapitel „pH-Werte der Patientenproben unter MPH-Therapie“ analysiert.

4.2.1.4 Korrelation zwischen MPH-Dosis und den MPH-Konzentrationen in Speichel und Serum

Zum Erforschen der Korrelation zwischen MPH-Dosis und der daraus resultierenden MPH-Konzentration in Serum oder Speichel sowie der Konstanz dieses interindividuellen Zusammenhangs werden in diesem Kapitel verschiedene Herangehensweisen gewählt. Zunächst wird verglichen, ob die schlichte Dosis oder die Dosis im Verhältnis zum Körpergewicht besser mit den Medikamentenkonzentrationen in Speichel und Serum korreliert. Als nächstes wird der oben beschriebene Zusammenhang sowohl für die gesamte MPH-Dosis als auch nur für den sofort-wirksamen Teil der MPH-Dosis untersucht. Schließlich wird geschaut, ob die Korrelation bei isolierter Betrachtung der einzelnen Präparate anders ausfällt. Die außerhalb des intraindividuellen 95%-Konfidenzintervalls liegenden Speichelkonzentrationswerte werden für alle in diesem Rahmen durchgeführten Rechnungen nicht berücksichtigt.

Tabelle 12: Übersicht über die Daten zum Errechnen der Korrelation zwischen MPH-Konzentration in Speichel oder Serum und MPH-Dosis; sowie über Pat.-Nr., Speichelproben-Anzahl und Art der MPH-Medikation (n=21)

Pat.-Nr.	Speichelproben-Anzahl	Mittlere MPH-Konz. im Speichel in ng/ml	MPH-Konz. im Serum in ng/ml	Medikation	MPH-Dosis in mg/kg KG
1	9	116	13,8	20mg Ritalin® LA	0,76
2	10	63,9	13	27mg Concerta® + 5mg Ritalin®	1,24
3	5	181,4	/	40mg Equasym™ retard	1,83
4	9	23,6	12,8	20mg Ritalin® LA	0,66
5	3	169,7	/	60mg Ritalin® LA	1,35
6	9	27,1	9,1	36mg Concerta®	0,82
7	8	51	21	20mg Ritalin® LA + 5mg Ritalin®	0,91
8	8	93,4	10	27mg Concerta®	1,07
9	2	144,4	/	36mg Concerta® + 5mg Ritalin®	1,53
10	9	125,1	/	54mg Concerta®	1,43
11	10	65,8	13,1	54mg Concerta®	1,75
12	6	36,5	/	30mg Ritalin® LA	0,9
14	9	64,4	10,9	27mg Concerta®	1,29
16	9	46,2	16,2	20mg Medikinet®	0,28
19	3	1,2	/	20mg Ritalin® LA	0,32
22	3	36,7	/	20mg Ritalin® LA	0,93
23	9	128,5	31	30mg Medikinet® retard	1,07
24	9	97,7	29,4	40mg Medikinet® retard	1,07
26	8	138,6	/	40mg Ritalin® LA	1,36
27	9	25,3	/	15mg Ritalin®	0,25
29	4	48,9	/	54mg Concerta®	1,23
Mittelwert	7,2	80,3	16,4	33,58mg MPH-Präparat	1,05

4.2.1.4.1 Allgemeine Korrelation zwischen der mittleren MPH-Konzentration im Speichel und der MPH-Dosis

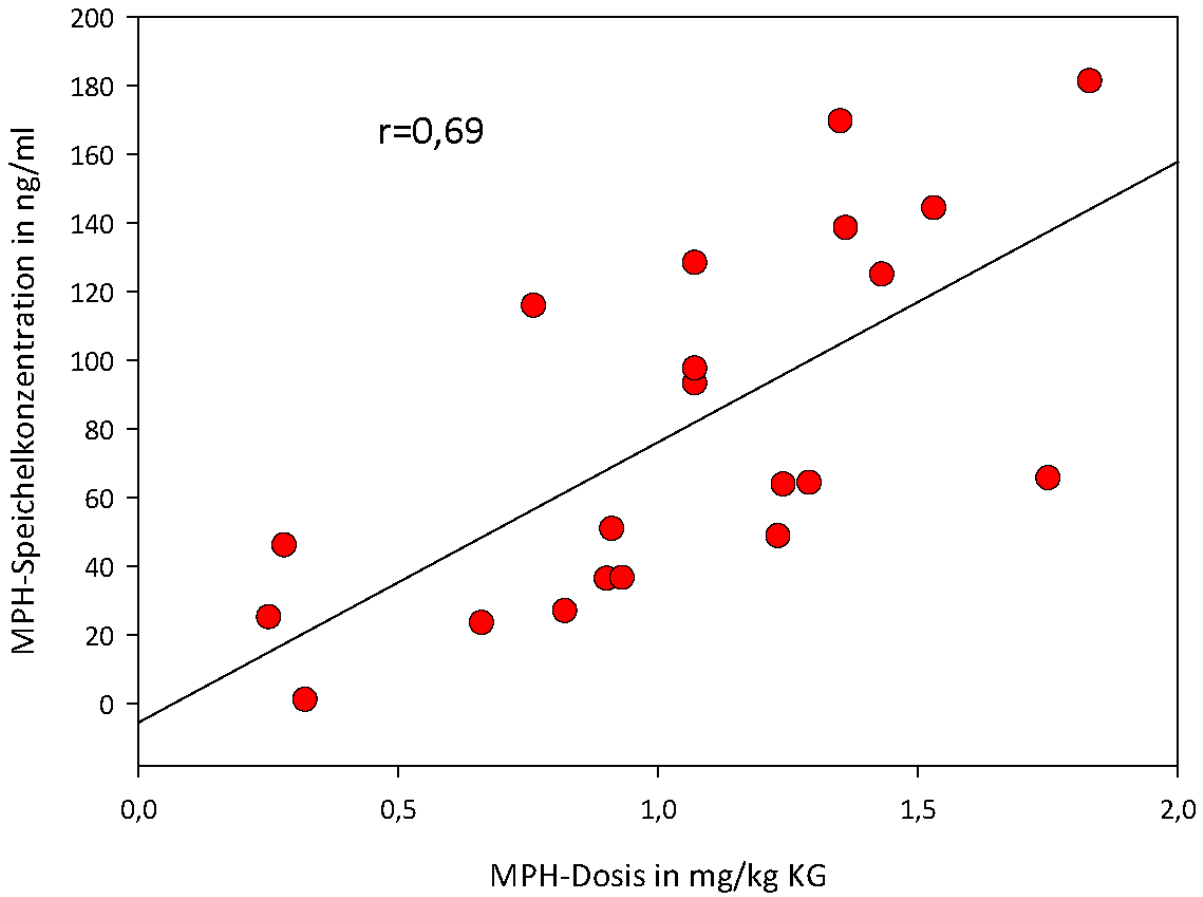


Abbildung 27: Darstellung des Verhältnisses zwischen intraindividueller mittlerer MPH-Speichelkonzentration in ng/ml (y-Achse) und MPH-Dosis in Abhängigkeit vom Körpergewicht (x-Achse: in mg/kg Körpergewicht) aller MPH-Patienten (n=21); inklusive Korrelationskoeffizient nach Pearson (r=0,69, p<0,01) und Ausgleichsgerade

Der Korrelationskoeffizient zwischen der mittleren MPH-Konzentration im Speichel und der MPH-Dosis in mg/kg Körpergewicht aller 21 Probanden liegt bei r=0,69 (p<0,01), was einer mittleren bis hohen positiven Korrelation entspricht. Wird hingegen nur die MPH-Dosis in mg unabhängig vom Körpergewicht mit der mittleren MPH-Speichelkonzentration verglichen, ergibt sich ein niedrigerer Korrelationskoeffizient von r=0,54 (p<0,05).

Werden nur die Daten von Probanden berücksichtigt, zu denen mindestens fünf verwertbare Speichelkonzentrationen vorliegen, ergibt sich ein vergleichbarer Korrelationskoeffizient von r=0,64 (p<0,01) unter Berücksichtigung des Körpergewichtes.

4.2.1.4.1.1 Allgemeine Korrelation zwischen der MPH-Konzentration im Speichel und der Dosis an sofort-wirksamem MPH

Fast alle Patienten nahmen während der Probensammlung verschiedene Retard-Präparate ein. Diese unterscheiden sich bezüglich ihres prozentualen Anteils an sofort-wirksamem MPH, welcher größtenteils für die Speichel- und Serumkonzentration nach zwei Stunden verantwortlich ist, zum Teil stark. Deshalb erscheint ein Vergleich, in dem nur die Dosis sofort-wirksamen MPH berücksichtigt wird, sinnvoller und exakter. Der genaue Anteil des sofort-wirksamen an der Gesamtdosis MPH lässt sich dem Kapitel „Darreichungsformen“ entnehmen. Für Ritalin® LA und Medikinet® retard liegt er bei 50, für Equasym™ retard bei 30 und für Concerta® bei 22%. Die Präparate Ritalin® und Medikinet® bestehen zu 100% aus sofort-wirksamem MPH. Vergleicht man die durchschnittlichen MPH-Speichelkonzentrationswerte mit der jeweiligen Dosis an sofort-wirksamem MPH im Verhältnis zum Körpergewicht, so ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von r=0,67 (p<0,01). Vergleicht man nur die durchschnittlichen MPH-Speichelkonzentrationen mit der jeweiligen Dosis an sofort-wirksamem MPH ohne auf das Körpergewicht Bezug zu nehmen, liegt der Korrelationskoeffizient bei r=0,4 (p>0,05) und damit niedrigerer.

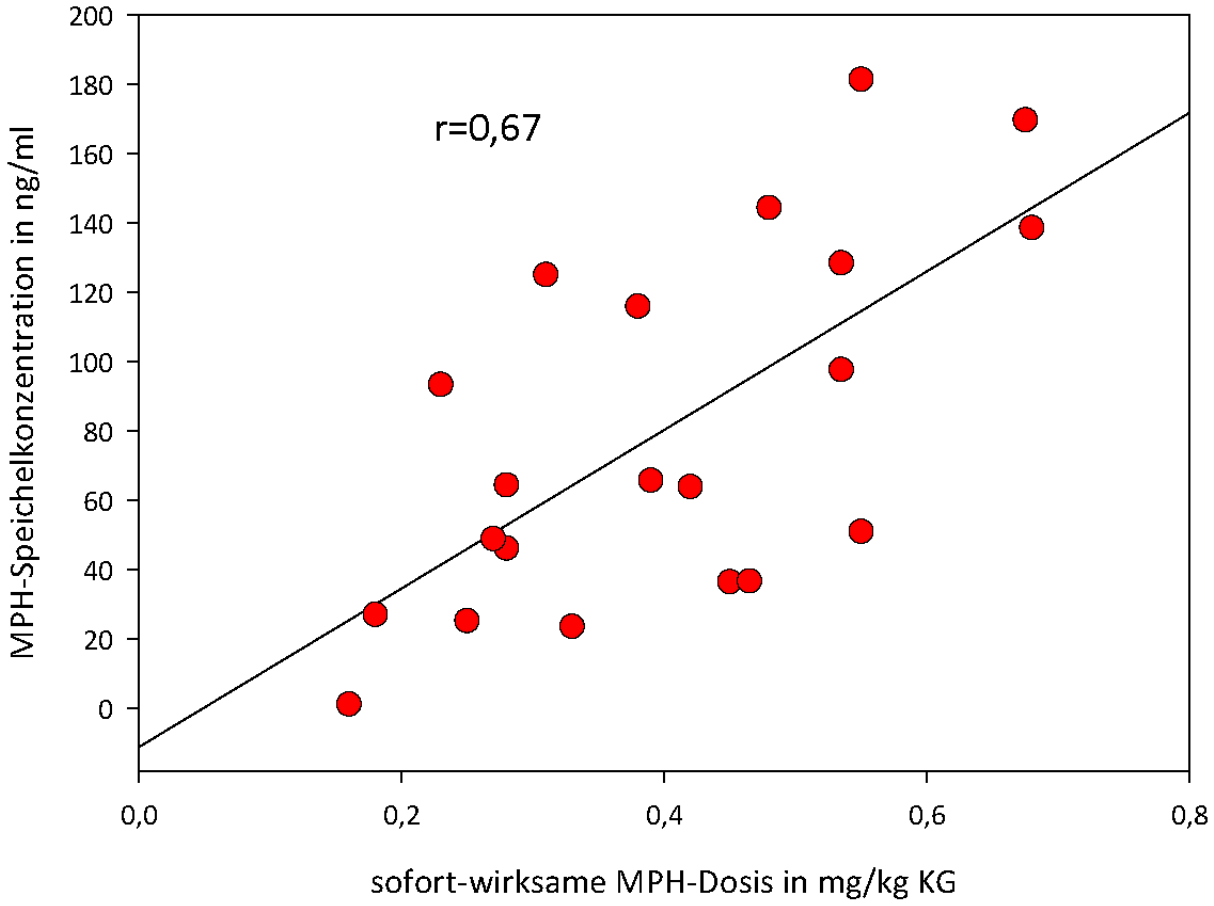


Abbildung 28: Darstellung des Verhältnisses zwischen intraindividueller mittlerer MPH-Speichelkonzentration in ng/ml (y-Achse) und sofort-wirksamer MPH-Dosis in Abhängigkeit vom Körpergewicht (x-Achse: in mg/kg Körpergewicht) aller MPH-Patienten (n=21); inklusive Korrelationskoeffizient nach Pearson (r=0,67, p<0,01) und Ausgleichsgerade

Die Hypothese, dass die MPH-Konzentration mit der Dosis korreliert, kann für Speichel (r=0,69 im Verhältnis zur Gesamtdosis pro Körpergewicht; r=0,67 im Verhältnis zur sofort-wirksamen Dosis pro Körpergewicht) angenommen werden. Zudem kann für MPH-Speichelkonzentrationen bestätigt werden, dass diese Korrelation unter Berücksichtigung des Körpergewichtes stärker ist (r=0,54 im Verhältnis zur reinen Gesamtdosis; r=0,4 im Verhältnis zur reinen sofort-wirksamen Dosis).

4.2.1.4.2 Allgemeine Korrelation zwischen der MPH-Konzentration im Serum und der MPH-Dosis

In diese Berechnung fließen nur die Daten jener 11 Patienten ein, zu denen eine verwertbare MPH-Serumkonzentration vorliegt.

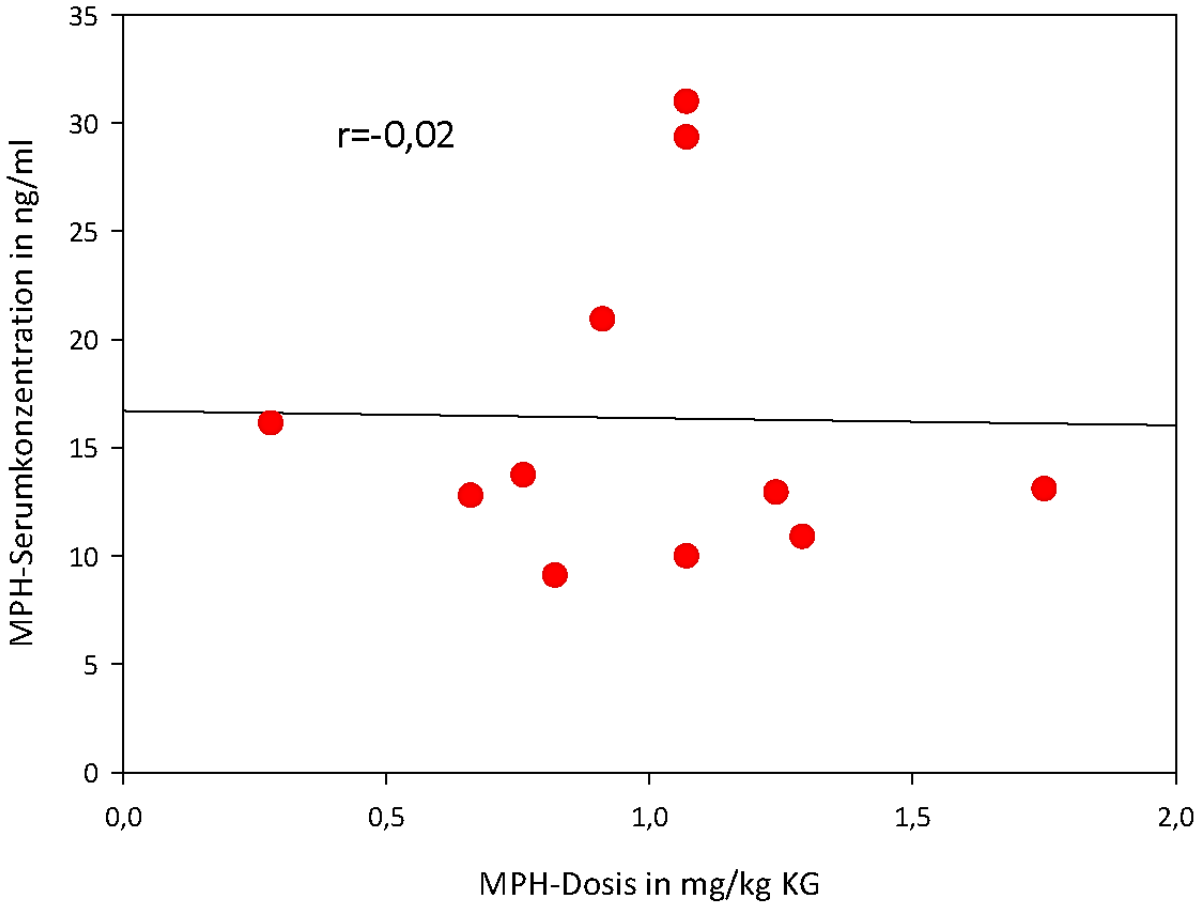


Abbildung 29: Darstellung des Verhältnisses zwischen intraindividueller MPH-Serumkonzentration in ng/ml (y-Achse) und MPH-Dosis in Abhängigkeit vom Körpergewicht (x-Achse: in mg/kg Körpergewicht) aller MPH-Patienten mit validem Serumkonzentrationswert (n=11); inklusive Korrelationskoeffizient nach Pearson (r=-0,02, p>0,05) und Ausgleichsgerade

Der Korrelationskoeffizient zwischen der MPH-Konzentration im Serum und der MPH-Dosis in mg/kg Körpergewicht liegt bei r=-0,02 (p>0,05). Dies entspricht einer nicht vorhandenen Korrelation. Wird das Körpergewicht nicht berücksichtigt und lediglich die Dosis in mg zur MPH-Serumkonzentration ins Verhältnis gesetzt, so liegt der Korrelationskoeffizient bei r=0,1 (p>0,05), was ebenfalls keinem erkennbaren Zusammenhang entspricht.

4.2.1.4.2.1 Allgemeine Korrelation zwischen der MPH-Konzentration im Serum und der Dosis an sofort-wirksamem MPH

Aus denselben Gründen wie bei den Speichelkonzentrationen wird zur genaueren Beurteilung auch die Korrelation zwischen MPH-Serumkonzentration und der entsprechenden Dosis an sofort-wirksamem MPH im Verhältnis zum Körpergewicht ermittelt.

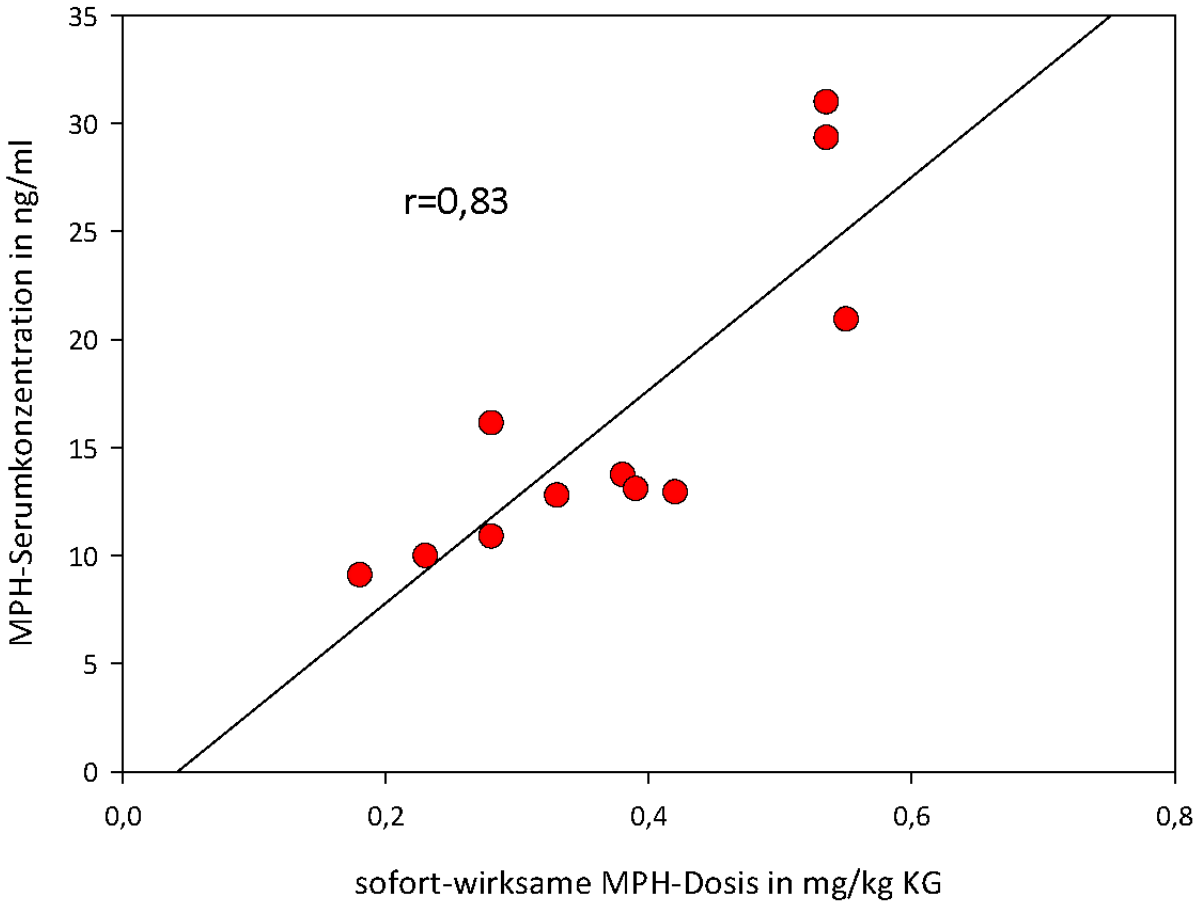


Abbildung 30: Darstellung des Verhältnisses zwischen intraindividueller MPH-Serumkonzentration in ng/ml (y-Achse) und sofort-wirksamer MPH-Dosis in Abhängigkeit vom Körpergewicht (x-Achse: in mg/kg Körpergewicht) aller MPH-Patienten mit validem Serumkonzentrationswert (n=11); inklusive Korrelationskoeffizient nach Pearson (r=0,83, p<0,01) und Ausgleichsgerade

Es ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von r=0,83 (p<0,01). Wird nur zwischen Serumkonzentration und der vom Körpergewicht unabhängigen sofort-wirksamen Medikamentendosis verglichen, dann liegt der Korrelationskoeffizient bei r=0,74 (p<0,01) und damit etwas niedriger. Insgesamt besteht zwischen MPH-Serumkonzentration und -Dosis keine signifikante Korrelation, wenn die Gesamtdosis betrachtet wird (r=-0,02), jedoch eine starke und signifikante, wenn nur die sofort-wirksame Dosis berücksichtigt wird (r=0,83). Da es sich bei letzterer um die exaktere Bestimmung handelt, kann die Hypothese, dass die MPH-Konzentration mit der Dosis korreliert, auch für Serum angenommen werden. Zudem ist die signifikante Korrelation zur sofort-wirksamen Dosis unter Berücksichtigung des Körpergewichtes stärker (r=0,83) als ohne (r=0,74), womit auch diese Hypothese angenommen werden kann.

4.2.1.4.3 Präparat-spezifische Korrelation zwischen der mittleren MPH-Konzentration im Speichel und der MPH-Dosis in mg/kg Körpergewicht

Da sich die verschiedenen MPH-Präparate teilweise stark in ihrer Pharmakokinetik unterscheiden, werden zusätzlich die beiden in unserer Studie häufigsten, Concerta® und Ritalin® LA, isoliert auf

ihren Zusammenhang zwischen Dosis pro Körpergewicht und gemessene durchschnittliche Speichelkonzentration untersucht. Eine Untersuchung der Korrelation zur vom Körpergewicht unabhängigen Dosis wird nicht mehr durchgeführt, da sich bereits in den Korrelationen aller MPH-Präparate zeigt, dass der Zusammenhang durch Einbeziehen des Körpergewichts stärker wird. Je acht Probanden nahmen während der Probensammlung Ritalin® LA bzw. Concerta® ein. Zwei der Concerta®- und einer der Ritalin® LA-Patienten nahmen jedoch morgens zusätzlich 5mg eines kurzwirksamen Ritalin®-Präparates ein. Da es sich bei Concerta® und Ritalin® LA um retardierte MPH-Präparate handelt, welche jeweils nur 22 bzw. etwa 50% ihrer Dosis sofort nach Einnahme freisetzen, kann diese geringe Menge schnell-wirksamen MPH, auch wenn sie zu 100% in die Dosis pro Körpergewicht einberechnet wird, das Resultat signifikant verfälschen. Deshalb werden dieselben Berechnungen einmal mit und einmal ohne die entsprechenden Probanden durchgeführt und die Ergebnisse auf mögliche Abweichungen verglichen.

4.2.1.4.3.1 Korrelation zwischen der mittleren MPH-Konzentration im Speichel und der MPH-Dosis in mg/kg Körpergewicht bei Ritalin® LA-Patienten

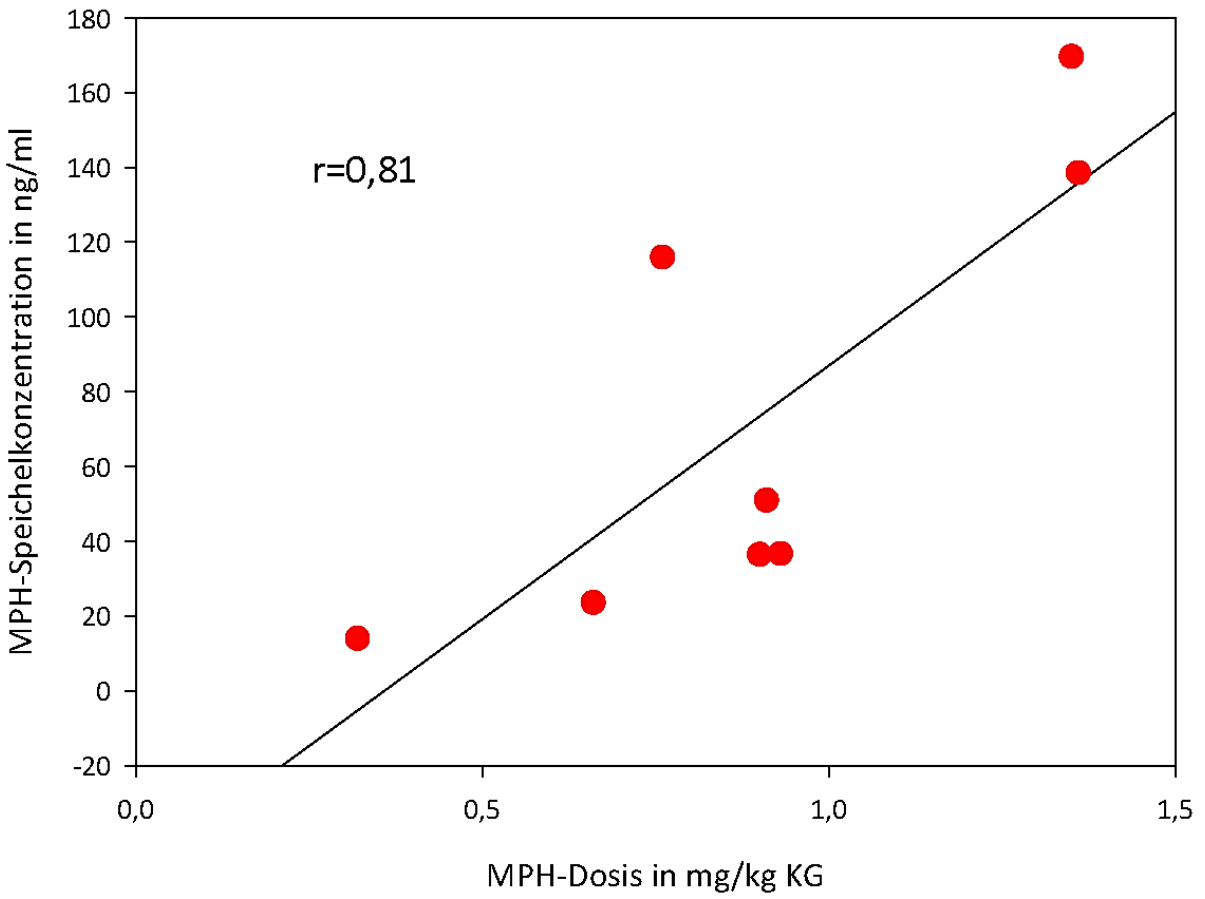


Abbildung 31: Darstellung des Verhältnisses zwischen mittlerer intraindividueller MPH-Speichelkonzentration in ng/ml (y-Achse) und der MPH-Dosis in Abhängigkeit vom Körpergewicht (x-Achse: in mg/kg Körpergewicht) bei Ritalin® LA-Patienten (n=8); inklusive Korrelationskoeffizient nach Pearson (r=0,81, p<0,05) und Ausgleichsgerade

Der Korrelationskoeffizient zwischen der mittleren MPH-Konzentration im Speichel und der MPH-Dosis in Abhängigkeit vom Körpergewicht liegt für alle acht Ritalin® LA-Patienten bei r=0,81 (p<0,05). Dies entspricht einer hohen und signifikanten Korrelation. Bei Ausklammern des Probanden 7, welcher zusätzlich jeden Morgen 5mg sofort-wirksames Ritalin® einnahm, beträgt der Korrelationskoeffizient r=0,82 (p<0,05).

4.2.1.4.3.2 Korrelation zwischen der mittleren MPH-Konzentration im Speichel und der MPH-Dosis in mg/kg Körpergewicht bei Concerta®-Patienten

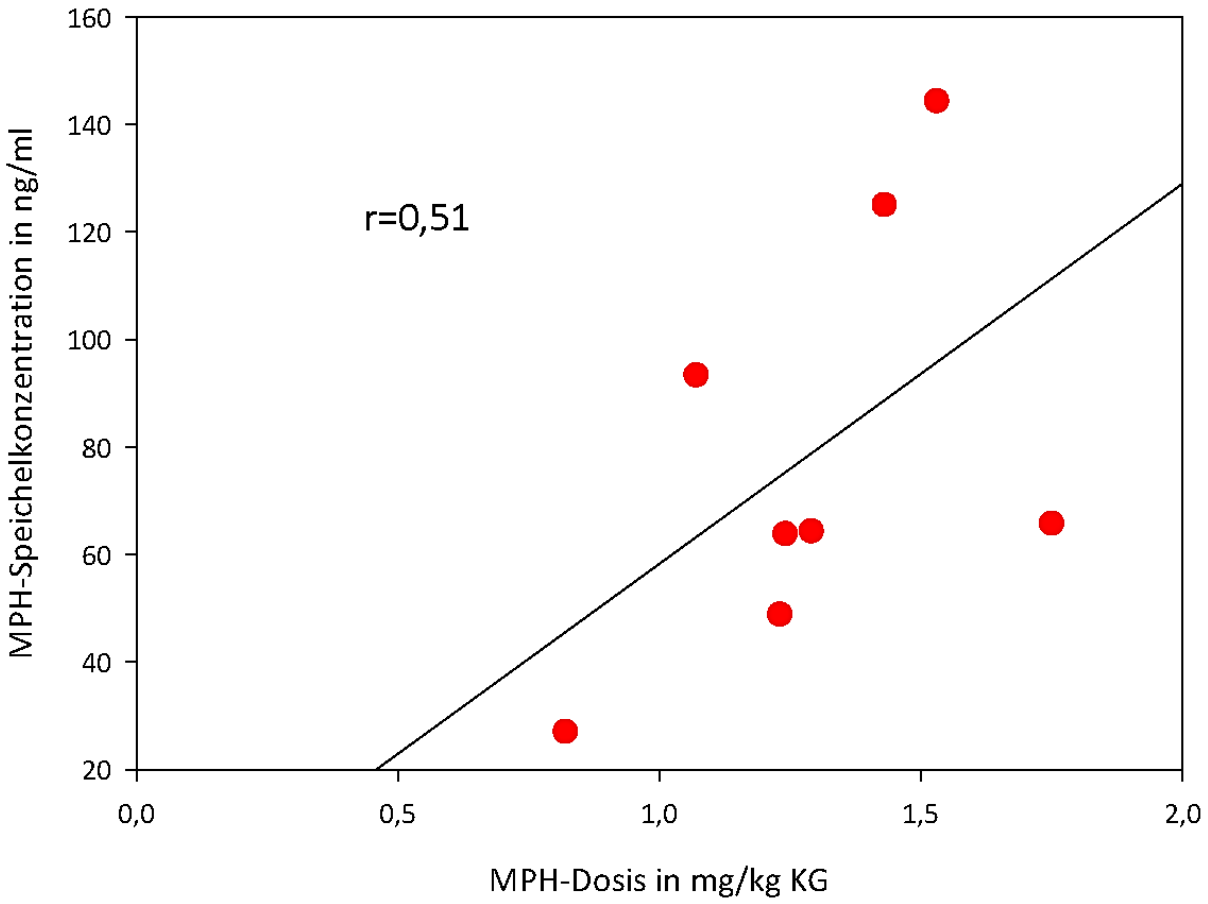


Abbildung 32: Darstellung des Verhältnisses zwischen mittlerer intraindividueller MPH-Speichelkonzentration in ng/ml (y-Achse) und der MPH-Dosis in Abhängigkeit vom Körpergewicht (x-Achse: in mg/kg Körpergewicht) bei Concerta®-Patienten (n=8); inklusive Korrelationskoeffizient nach Pearson (r=0,51, p>0,05) und Ausgleichsgerade

Der Korrelationskoeffizient zwischen der mittleren MPH-Konzentration im Speichel und der MPH-Dosis in Abhängigkeit vom Körpergewicht liegt für alle acht Concerta-Patienten bei r=0,51 (p>0,05). Dies entspricht einer nicht signifikanten mittleren Korrelation. Bei Ausklammern der Probanden 2 und 9, welche zusätzlich jeden Morgen 5mg sofort-wirksames Ritalin® einnahmen, liegt der Korrelationskoeffizient mit r=0,41 (p>0,05) etwas niedriger.

4.2.1.4.4 Präparat-spezifische Korrelation zwischen der MPH-Konzentration im Serum und der MPH-Dosis in mg/kg Körpergewicht

Da zu lediglich drei der acht Ritalin® LA-Probanden eine MPH-Serumkonzentration vorliegt, wird die Präparat-spezifische Korrelation zwischen Serumkonzentration und Dosis pro Körpergewicht nur für Concerta®-Patienten (n=5) errechnet.

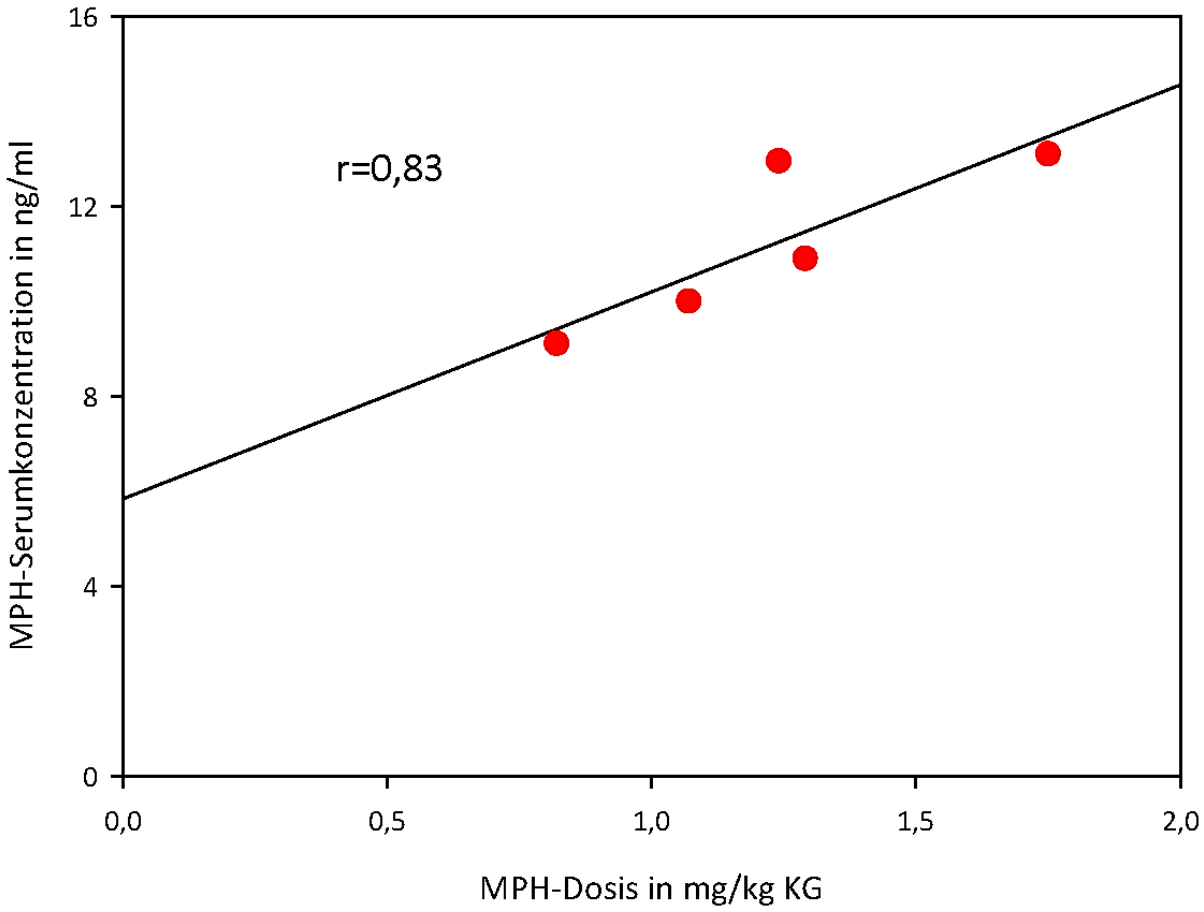


Abbildung 33: Darstellung des Verhältnisses zwischen der intraindividuellen MPH-Serumkonzentration in ng/ml (y-Achse) und der MPH-Dosis in Abhängigkeit vom Körpergewicht (x-Achse: in mg/kg Körpergewicht) bei Concerta®-Patienten (n=5); inklusive Korrelationskoeffizient nach Pearson (r=0,83, p>0,05) und Ausgleichsgerade

Der Korrelationskoeffizient zwischen der MPH-Konzentration im Serum und der MPH-Dosis in mg/kg Körpergewicht liegt für die fünf Concerta®-Patienten, bei denen eine Serumprobe entnommen wurde, bei r=0,83 (p>0,05). Dies entspricht einer starken, aufgrund der kleinen Stichprobe jedoch nicht signifikanten Korrelation.

4.2.2 RS-Konzentrationen der Patientenproben in ng/ml:

*Tabelle 13: RS-Konzentrationen in den Patientenproben aller MPH-Probanden (n=21) in ng/ml; *=einzelne/r Konzentrationswert/e weichen um >20% vom dargestellten Mittelwert (MW) ab; ()=Konzentrationswert weicht um >2 Standardabweichungen vom intraindividuellen MW ab*

Pat.-Nr.	Probe 1	Probe 2	Probe 3	Probe 4	Probe 5	Probe 6	Probe 7	Probe 8	Probe 9	Probe 10	Serum-Probe
1	(12,3)	19,2	16	(26,4)	18,1	21,7	16,7	18,3	21	16,3	288
2	6,8	14,6	20,6	16,1	7,1	8,1	14,1	13,4	19,9*	8,7	370,5
3	13,4	28,3	(38)	21,7	18,3	27,4	/	/	/	/	/
4	10,6	7,4	10,1	6,7	8,8	(15,9)	12,6	11,7	13,7	8	298,5
5	28,1	37,9	31,1	38	/	/	/	/	/	/	/
6	4,4	3,4*	7,4	4,2	6,1	6,3	5,8	6,1	3,1	8	239,5
7	11	(6,7)	9,8	7,9	12,1	9,7	10,9	9	8,6	10	404,5
8	(4,1)	24,9	20,5	(48,7)	28,5	22,3	21,5	15,1	29,2	16,6	324
9	15,4	11,8	/	/	/	/	/	/	/	/	/
10	17,5	27,8	27,3	30,8	37,2*	27	31,1	25,5	19,5	(45,8)	/
11	6,2	13,1	19,3	14,8	8,1*	6,7	12,8	12,3	18,8*	7,7	353
12	13	3,7	15	10,5	18,2	15,2	4,1	1,9	11	(27,2)	34,5
14	16,8	13,7	(32,8)	22,7	22	21,3	22,6	25,4	18,3	17,8	388
16	11,7	(20,8)	4,4	11,6	2,3	2,2	7,6	2,6	3,1*	10,6	150,5
19	2,5	(5,1)	2,8	2,8	/	/	/	/	/	/	/
22	(3,3)	10,6	6,1	8,2	/	/	/	/	/	/	/
23	23,2	25,3	20,4	21,1	24,5	25,5	26	14,2	14,1	14	514,5
24	21,1	28,4	21,9	18,5	25,6	21	18,8	22,3	(31,9)	18,6	502
26	36,7	35,4	43	49,5	47	36,8	51,6	44,2	(9,5)	36,3	/
27	33	26,6	29,2	30,4	31,5	31,7	29,5	32,7	26,6	29,2	/
29	(7,1)	13,9	12,5	11,8	13,4	/	/	/	/	/	/

4.2.2.1 Berechnung und Interpretation der Korrelation zwischen MPH- und RS-Konz.

Zur genauen Berechnung der intraindividuellen Korrelationen werden lediglich die Proben ausgeschlossen, in denen eine nicht messbare MPH-Konzentration vorliegt. Alle weiteren, auch jene, deren MPH- und/oder RS-Konzentrationen sich außerhalb des intraindividuellen 95%-Konfidenzintervalls befinden, fließen in die Rechnung ein. Um die Zuverlässigkeit der errechneten Koeffizienten zu gewährleisten, werden nur Patienten mit mindestens fünf verwertbaren Proben berücksichtigt.

Tabelle 14: Übersicht über Patienten-Nr., Speichelprobenanzahl sowie Verhältnis und Korrelationskoeffizient der intraindividuellen MPH- und RS-Konzentrationen in Speichel und Serum aller Probanden mit mindestens fünf verwertbaren Speichelproben (n=17)

Patienten-Nr.	Speichelproben-anzahl	Verhältnis mittlere MPH- zu mittlere RS-Konzentration im Speichel	Verhältnis MPH- zu RS-Konzentration im Serum	Korrelations-koeffizient (r) MPH zu RS im Speichel
1	10	6,04	0,048	0,66
2	10	4,94	0,035	0,53
3	6	6,79	/	0,55
4	10	2,44	0,043	0,92
6	10	4,93	0,038	0,93
7	10	5,37	0,052	0,92
8	10	3,89	0,031	0,68
10	10	4,15	/	0,55
11	10	5,49	0,037	0,54
12	7	2,58	/	0,49
14	10	2,87	0,028	0,63
16	10	7,62	0,108	0,88
23	10	6,52	0,06	0,77
24	10	4,8	0,059	0,86
26	9	3,19	/	0,22
27	10	0,89	/	0,00
29	5	3,84	/	0,96
Mittelwert	9,24	4,49	0,047	0,68

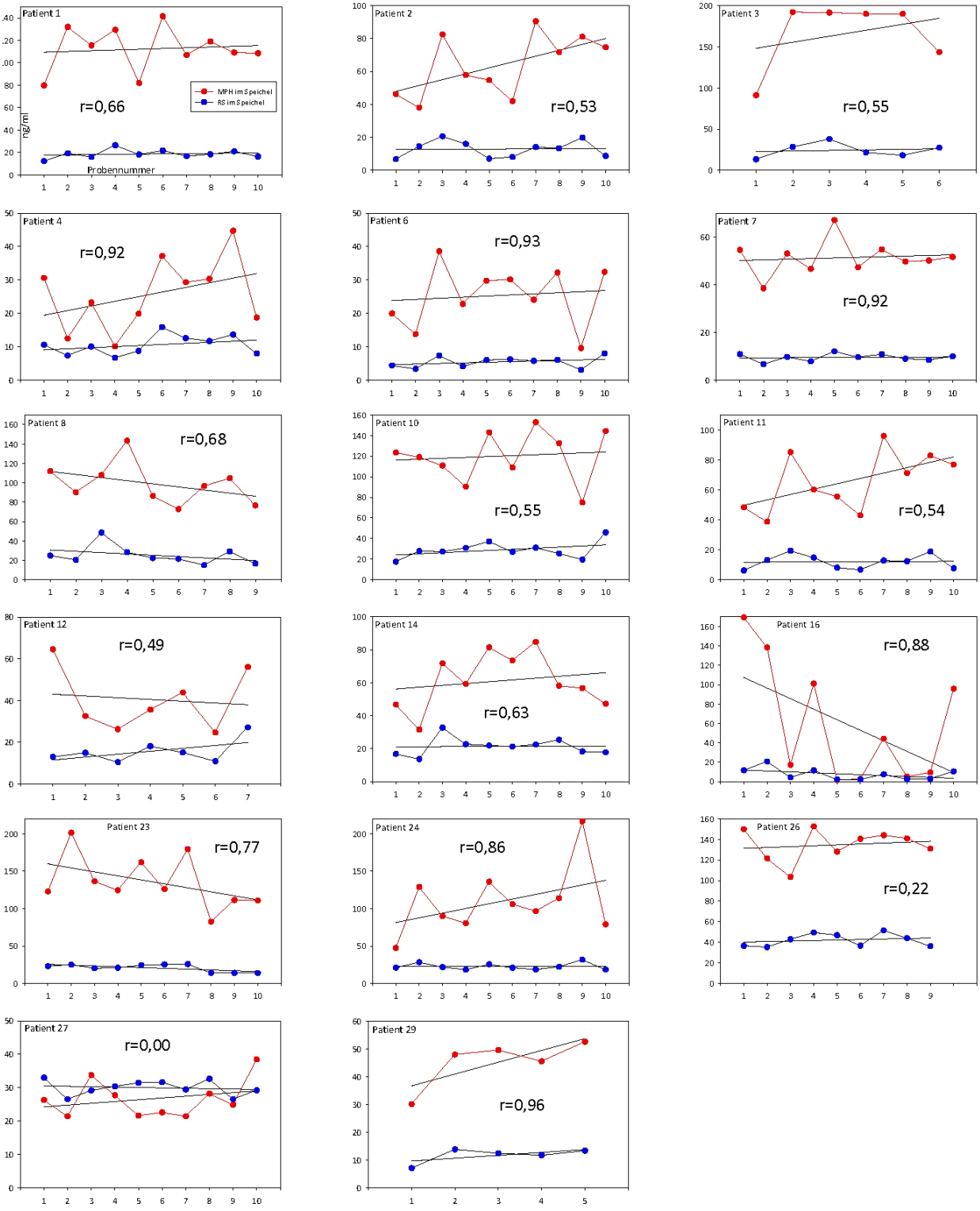


Abbildung 34: Graphen der gleichzeitig gemessenen intraindividuellen MPH- und RS-Konzentrationen (y-Achse: in ng/ml; MPH-Konzentrationen in rot, RS-Konzentrationen in blau) in den Speichelproben (x-Achse: Probennummer) aller Probanden mit mindestens 5 verwertbaren Speichelproben (Patientennummer oben links, n=17) inkl. Korrelationskoeffizient nach Pearson (p<0,05: Patienten 1, 4, 6, 7, 8, 16, 23, 24 und 29; p>0,05: Patienten 2, 3, 10, 11, 12, 14, 26 und 27) zwischen MPH- und RS-Konzentrationswerten und Ausgleichsgeraden

Die Stärke der Korrelation variiert signifikant unter den Probanden. Teilweise liegt eine beinahe perfekte intraindividuelle Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von r=0,96 (p<0,05) vor (Pati-

ent 29), in anderen Fällen ist praktisch kein Zusammenhang erkennbar wie bei Patient 27 (r=0,00; *p*>0,05). Der mittlere intraindividuelle Korrelationskoeffizient von r=0,68 (*p*<0,01) deutet auf eine mittlere bis starke Korrelation zwischen MPH- und RS-Konzentration hin. Vergleicht man nicht nur intraindividuell, sondern alle 157 in der obigen Tabelle aufgelisteten plus der 12 nicht in der Tabelle berücksichtigten Speichelproben bezüglich ihrer Korrelation von MPH- zu RS-Konzentration untereinander (siehe Abbildung 35), ergibt sich für die insgesamt 169 Speichelproben ein ähnlich hoher Korrelationskoeffizient von r=0,62 (*p*<0,01).

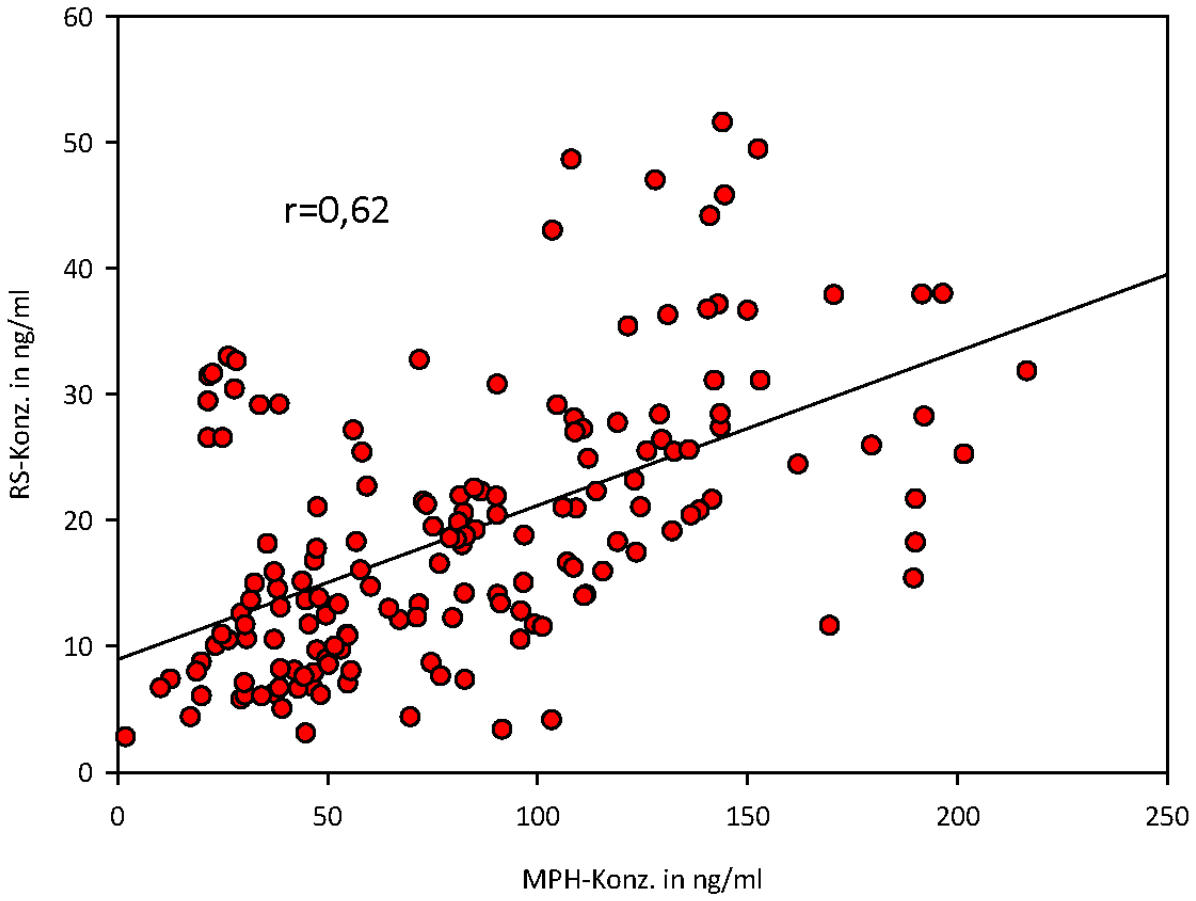


Abbildung 35: Darstellung des Verhältnisses zwischen MPH- (x-Achse: in ng/ml) und RS-Konzentration (y-Achse: in ng/ml) aller Speichelproben (n=169) inkl. Korrelationskoeffizient nach Pearson (r=0,62, p<0,01) und Ausgleichsgerade

Das mittlere Verhältnis zwischen MPH- und RS-Konzentrationen im Speichel liegt bei 4,49. Auffallend niedrig ist es beim Patienten 27 (0,89), bei welchem die MPH- im Schnitt sogar niedrigerer als die RS-Konzentrationen sind.

Der durchschnittliche intraindividuelle Korrelationskoeffizient der MPH- und RS-Konzentrationen in den Serumproben liegt bei r=0,71 (*p*<0,05) und ist damit vergleichbar mit dem im Speichel (r=0,68). Das mittlere Verhältnis zwischen MPH- und RS-Konzentration im Serum beträgt 0,05, die durchschnittliche RS-Konzentration ist also 20-fach höher.

4.2.3 pH-Werte der Patientenproben unter MPH-Therapie:

Tabelle 15: pH-Werte der Speichel- (Probe 1 bis 10) und Serum-Probe/n aller MPH-Patienten (n=21)

Pat.-Nr.	Probe 1	Probe 2	Probe 3	Probe 4	Probe 5	Probe 6	Probe 7	Probe 8	Probe 9	Probe 10	MW Speichel	Serum-Probe
1	6,99	6	6,51	6,61	6,21	6,61	6,31	5,94	6,12	6,69	6,4	7,59
2	6,81	6,97	7,1	7,22	7,18	7,5	7,21	6,74	7,58	7,06	7,14	7,66
3	5,83	6,65	6,25	6,52	6,27	6,66	/	/	/	/	6,36	/
4	7,1	7,2	7,04	7,57	6,9	7,36	6,95	6,99	6,95	7,05	7,11	7,58
5	5,34	6,3	5,37	5,46	/	/	/	/	/	/	5,62	/
6	7,11	6,7	6,8	6,91	6,91	6,74	6,77	6,67	7,62	6,89	6,91	7,62
7	6,33	7,46	6,25	6,91	6,61	5,62	6,79	6,81	7,17	5,42	6,54	7,65
8	7,57	6,24	6,1	6,85	5,77	6,75	5,84	6,2	6,04	6,66	6,4	7,69
9	5,6	4,76	/	/	/	/	/	/	/	/	5,18	/
10	6,24	5,58	4,95	5,77	5,31	5,61	5,75	6,05	5,87	5,86	5,7	/
11	6,84	5,86	5,29	5,21	5,66	6,5	5,25	5,27	6,26	5,61	5,78	7,73
12	5,38	6,67	5,4	6,23	5,72	5,93	5,91	5,28	6,43	5,46	5,84	7,61
14	5,69	5,77	5,54	5,14	5,03	4,77	5,57	5,11	5,01	4,83	5,25	7,7
16	6,41	6,89	6,5	6,27	7,21	7,5	6,61	5,62	6,72	5,87	6,56	7,64
19	6,89	7,18	6,11	6,47	/	/	/	/	/	/	6,66	/
22	5,21	5,97	6,8	7,47	/	/	/	/	/	/	6,36	/
23	4,36	4,78	4,85	4,84	5,47	5,41	5,36	6,5	5,78	7,01	5,44	7,69
24	4,9	4,85	5,15	5,35	6,03	5,18	6,2	5,73	4,62	5,71	5,37	7,44
26	5,43	5,93	6,42	5,94	4,93	5,8	5,16	5,54	6,28	4,22	5,57	/
27	5,25	5,26	5,39	6	5,03	5,19	5,38	4,75	6,05	4,75	5,31	/
29	6,43	6,67	7,11	6,77	6,63	/	/	/	/	/	6,72	/

4.2.3.1 Berechnung und Interpretation des Variationskoeffizienten

Der intraindividuelle Variationskoeffizient der Speichel-pH-Werte beträgt im Schnitt 8,14%. Berücksichtigt man nur die Daten von Patienten mit mindestens fünf Speichelproben, so liegt der mittlere intraindividuelle Variationskoeffizient bei 7,35%.

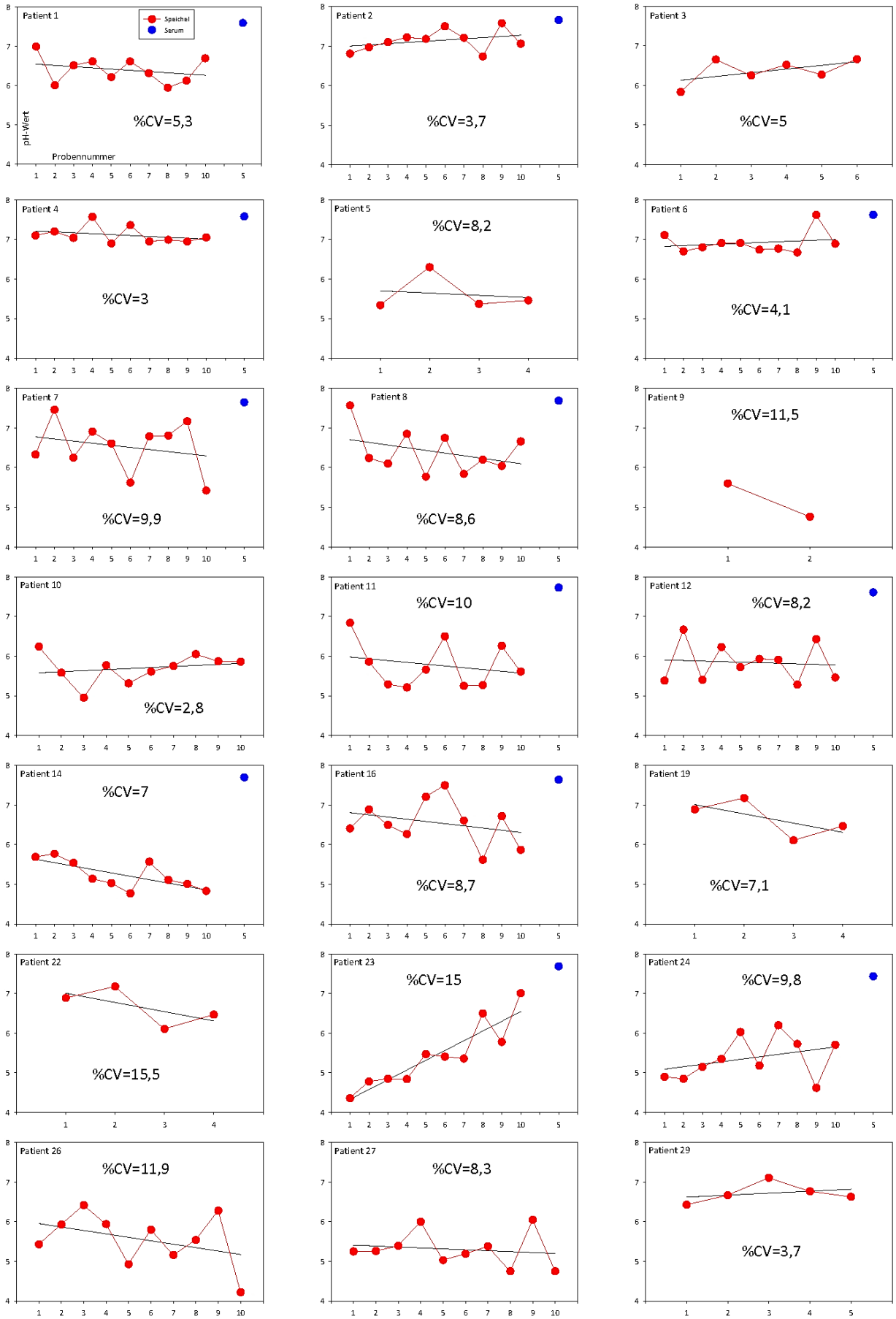


Abbildung 36: Graphen der intraindividuellen pH-Werte (y-Achse; rot=Speichel, blau=Serum) in den Speichel- und Serumproben (x-Achse: Probennummer) aller MPH-Probanden (Patientennummer oben

links, n=21) inklusive Variationskoeffizient (%CV) der pH-Werte der Speichelproben und Ausgleichsgeraden

4.2.3.2 Überprüfung des Einflusses des Speichel-pH-Wertes auf die Diffusion von MPH aus dem Serum in den Speichel

Von Interesse ist bei der Auswertung des Speichel-pH-Wertes vor allem, inwiefern er sich auf den Übergang von MPH aus dem Serum in den Speichel und damit das Verhältnis zwischen den MPH-Konzentrationen in Speichel und Serum auswirkt. Um ausreichend zu beurteilen, ob bei den MPH-Probanden in dieser Studie ein solcher Zusammenhang vorliegt oder nicht, sind verschiedene Herangehensweisen möglich:

4.2.3.2.1 Korrelation zwischen dem Verhältnis von mittlerer MPH-Konzentration im Speichel zur MPH-Konzentration im Serum und dem mittleren pH-Wert im Speichel

Zunächst können die schon im Kapitel „Berechnung und Interpretation des Variationskoeffizienten“ patientenspezifisch ermittelten Verhältnisse zwischen mittlerer MPH-Konzentration im Speichel und MPH-Konzentration im Serum herangezogen und mit den individuellen, mittleren Speichel-pH-Werten derselben Patienten verglichen werden. In diesen Vergleich gehen die Daten all jener Patienten mit ein, zu denen eine verwertbare MPH-Konzentration im Serum vorliegt.

Tabelle 16: Übersicht über die Daten zum Errechnen des Korrelationskoeffizienten zwischen Verhältnis mittlerer Speichel- zu Serum-MPH-Konzentration und mittlerem pH-Wert im Speichel aller MPH-Patienten mit verwertbarer Serumkonzentration (n=11)

Pat.-Nr.	Verhältnis mittlere Speichel- zu Serum-MPH-Konzentration	Mittlerer pH-Wert im Speichel
1	8,4	6,4
2	4,9	7,14
4	1,8	7,11
6	3	6,91
7	2,4	6,54
8	9,9	6,4
11	5	5,78
14	5,9	5,25
16	2,9	6,56
23	4,1	5,44
24	3,3	5,37

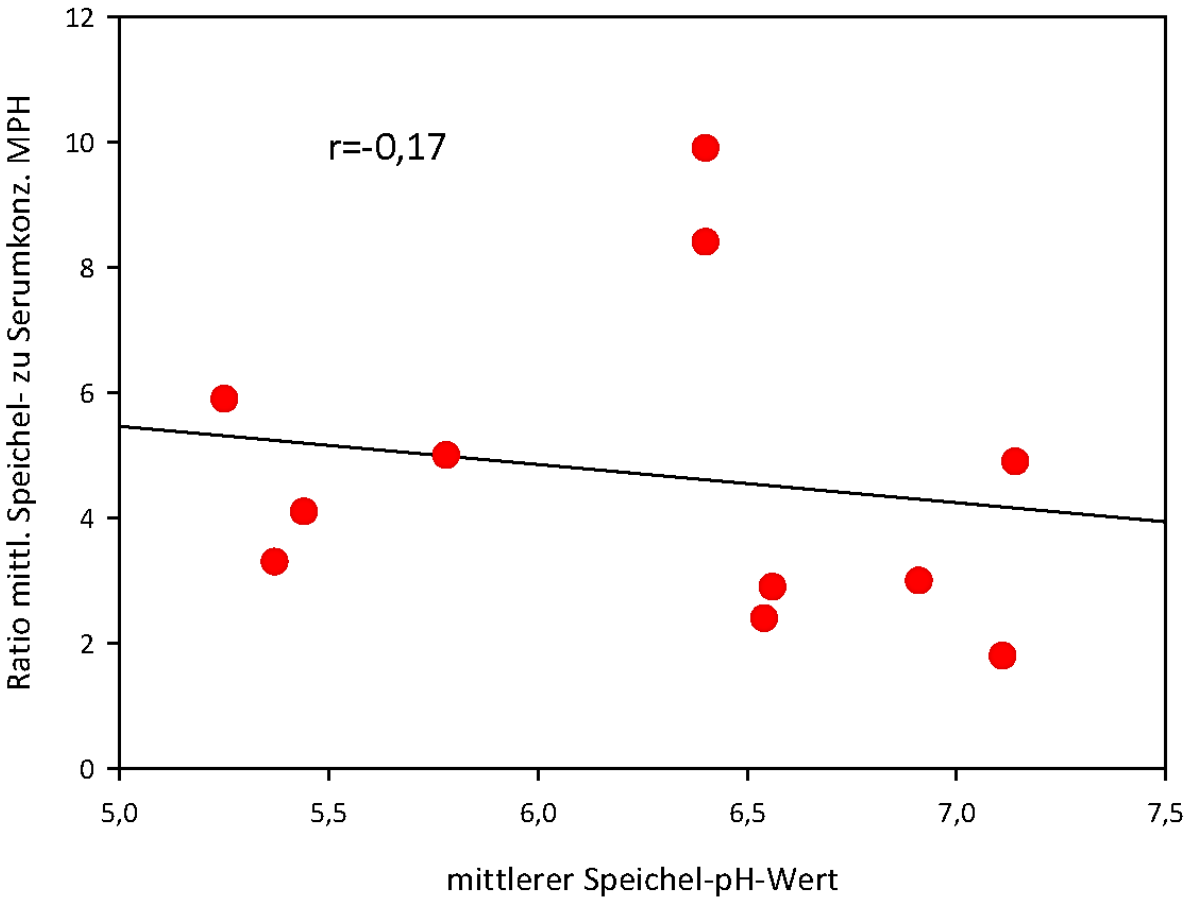


Abbildung 37: Darstellung der Korrelation zwischen dem intraindividuellen Verhältnis der mittleren MPH-Konzentration im Speichel zu jener im Serum (y-Achse: Ratio mittl. Speichel- zu Serumkonz. MPH) und dem individuellen mittleren Speichel-pH-Wert (x-Achse) aller MPH- Probanden mit verwertbarer Serumkonzentration (n=11) inkl. Korrelationskoeffizient nach Pearson (r=-0,17, p>0,05) und Ausgleichsgerade

Aus den Daten von 11 Patienten ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von r=-0,17 (p>0,05). Damit ist die Korrelation sehr schwach bis nicht vorhanden.

4.2.3.2.2 Korrelation zwischen dem Verhältnis von MPH-Konzentration im Speichel zur MPH-Konzentration im Serum und Speichel-pH-Wert gleichzeitig zur Blutabnahme

Eine andere Möglichkeit zur Ermittlung der Korrelation zwischen Speichel-pH und Übergang von MPH aus dem Serum in den Speichel wäre die, sich nur auf jene Tage zu konzentrieren, an denen die Serumprobe gleichzeitig zu einer Speichelprobe abgenommen wurde. Da die pH-Werte der verschiedenen, intraindividuellen Speichelproben relevanten Schwankungen unterliegen, errechnet man auf diese Art den Korrelationskoeffizienten nur anhand des Speichel-pH-Wertes, der Speichel- und der Serumkonzentration am Tag der Blutabnahme. Einschränkend an dieser Herangehensweise ist, dass nur Daten von den Patienten in die Rechnung einfließen können, deren Blutabnahme auf denselben Tag wie eine der 10 Speichelproben fällt. Damit sind lediglich fünf Patienten in dieser Berechnung eingeschlossen. Erweitert man die Kriterien und lässt auch jene zu, bei denen höchstens ein Tag zwi-

schen Serumgewinnung und der Speichelprobe, deren MPH-Konzentration und pH-Wert für das Verhältnis herangezogen werden, liegt, erhält man eine Stichprobe von acht Patienten.

Tabelle 17: Übersicht über die Daten zum Errechnen des Korrelationskoeffizienten zwischen Verhältnis aus gleichzeitig bis mit maximal einem Tag Abstand erhobenen Speichel- und Serum-MPH-Konzentrationen und zeitgleichem Speichel-pH-Wert (n=8)

Pat.-Nr.	Abstand Speichel- zu Serum-Probe in Tagen	MPH-Konz. in Speichel-Probe in ng/ml	MPH-Konz. in Serum-Probe in ng/ml	Verhältnis MPH-Konz. im Speichel zu MPH-Konz. im Serum	pH-Wert in Speichel-Probe
1	0	79,8	13,8	5,78	6,99
8	0	76,6	10	7,66	6,66
14	0	56,8	10,9	5,21	5,01
16	0	95,9	16,2	5,92	5,87
23	0	111	31	3,58	7,01
4	1	18,8	12,8	1,46	7,05
6	1	32,4	9,1	3,56	6,89
7	1	51,7	21	2,46	5,42

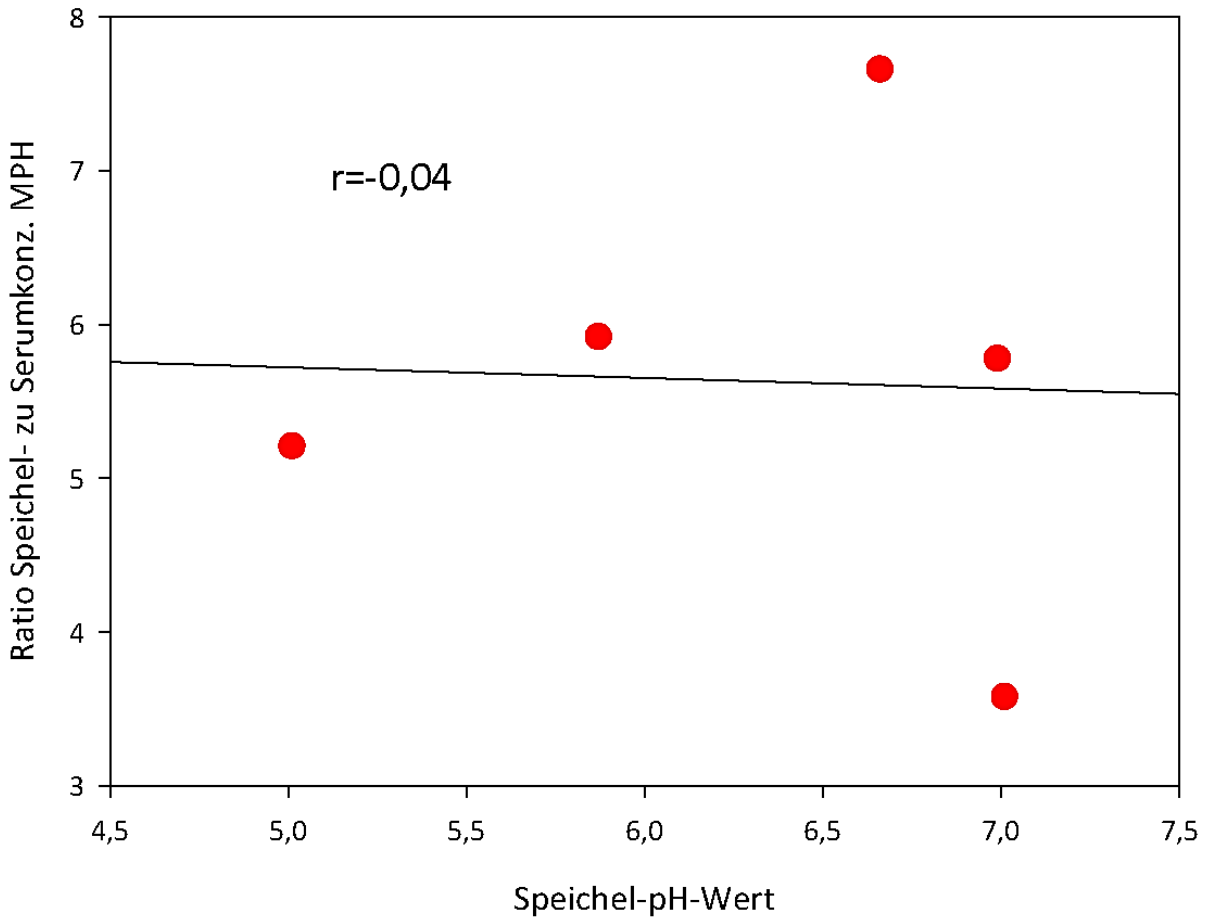


Abbildung 38: Darstellung der Korrelation zwischen dem intraindividuellen Verhältnis der gleichzeitig erhobenen MPH-Konzentrationen in Speichel und Serum (y-Achse: Ratio Speichel- zu Serumkonz. MPH) und dem zeitgleich gemessenen Speichel-pH-Wert (x-Achse) aller Probanden, bei denen die Serumprobe am selben Tag wie eine der Speichelproben entnommen wurde (n=5); inkl. Korrelationskoeffizient nach Pearson (r=-0,04, p>0,05) und Ausgleichsgerade

Werden nur die Daten der fünf Probanden berücksichtigt, deren Serumprobenentnahme auf denselben Tag wie die Entnahme einer Speichelprobe fällt, liegt der Korrelationskoeffizient bei r=-0,04 (*p*>0,05).

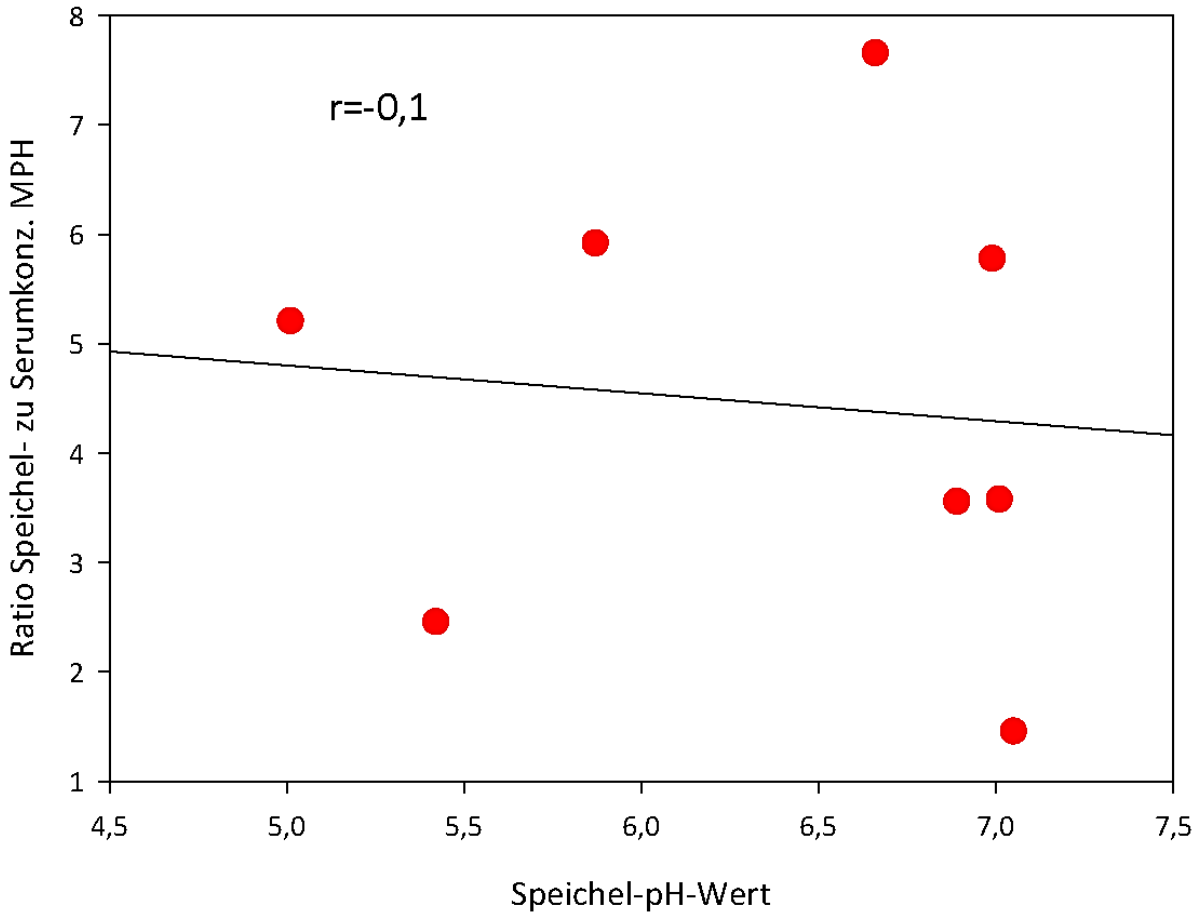


Abbildung 39: Darstellung der Korrelation zwischen dem intraindividuellen Verhältnis der gleichzeitig oder mit maximal einem Tag Abstand erhobenen MPH-Konzentrationen in Speichel und Serum (y-Achse: Ratio Speichel- zu Serumkonz. MPH) und dem Speichel-pH-Wert (x-Achse) aller Probanden, bei denen die Gewinnung der Serumprobe um maximal einen Tag von der Gewinnung einer der Speichelproben abwich (n=8); inkl. Korrelationskoeffizient nach Pearson (r=-0,1, p>0,05) und Ausgleichsgerade

Werden auch die Daten jener Patienten einbezogen, bei denen die relevante Speichelprobe höchstens einen Tag von der Serumprobe entfernt liegt, beträgt der Korrelationskoeffizient r=-0,1 (*p*>0,05). In beiden Szenarien fällt die ohnehin sehr schwache Korrelation demnach noch schwächer aus, wenn validere und strengere Kriterien angewandt werden. Deshalb kann die Hypothese, dass der pH-Wert Einfluss auf das Verhältnis zwischen Speichel- und Serum-MPH-Konzentration hat, nicht angenommen werden.

4.3 Messergebnisse der Proben von Patienten unter Es-/Citalopram-Therapie

Die in den Speichel- und Serumproben der Patienten unter Es-/Citalopram-Therapie gemessenen Citalopram-Konzentrationen in ng/ml sowie pH-Werte werden auf den folgenden Seiten dargestellt.

Im Gegensatz zu den MPH-Proben wurde keine Doppelmessung von jeder Probe durchgeführt. Bei auffälligen Verläufen der intraindividuellen Citalopram-Konzentrationen wurden jedoch gezielt Nachmessungen durchgeführt, wie etwa bei den Proben 5 bis 9 der Probandin 17. Alle Speichelkonzentrationswerte, die, wenn man sie selbst ausklammert, um mehr als zwei Standardabweichungen vom intraindividuellen Mittelwert des Patienten abweichen und sich damit außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls befinden, sind in der Tabelle eingeklammert.

In den Speichel- und Serumproben der Patienten unter Es-/Citalopram-Therapie wurden folgende Citalopram-Konzentrationen in ng/ml und pH-Werte gemessen:

4.3.1 Citalopram-Konzentrationen der Patientenproben in ng/ml:

Tabelle 18: Citalopram-Konzentrationen in den Patientenproben aller Citalopram-Probanden (n=6) in ng/ml; ()=Konzentrationswert weicht um >2 Standardabweichungen vom intraindividuellen MW ab

Pat.-Nr.	Probe 1	Probe 2	Probe 3	Probe 4	Probe 5	Probe 6	Probe 7	Probe 8	Probe 9	Probe 10	Probe 11	Serum-Probe
13	(25)	7	5	3	10	10	8	4	6	11	14	28
15	(28)	9	/	/	15	19	/	/	/	/	/	8
17	57	78	62	81	34	9	18	20	28	99	104	78
18	17	67	30	65	43	/	/	/	/	/	/	/
20	9	9	(6)	13	12	10	10	(3)	(8)	(4)	/	16
21	13	21	(29)	18	26	20	12	/	/	/	/	19

Beim Patienten 20 werden für diese und alle weiteren Datenanalysen nur die ersten sieben Speichel-Konzentrationswerte berücksichtigt, da sich bei ihm im Nachhinein herausstellte, dass die Medikamentendosis am 05.08.2015 nach Entnahme der siebten Speichelprobe von 20 auf 10mg Escitalopram gesenkt und mit Tianeptin ab 06.08. zudem eine neue Komedikation eingenommen wurde. Damit sind die Speichelproben 8-10 weder für die ursprüngliche, noch für die neue Dosis aussagekräftig, da sich der Patient zum Zeitpunkt der jeweiligen Entnahmen noch nicht im „Steady State“ für die neue Escitalopram-Dosierung oder die neue Komedikation (Tianeptin hat eine Halbwertszeit von 7,6h und erreicht einen Steady State-Zustand nach frühestens fünf Tagen (Demotes-Mainard et al. 1991)) befand. Dennoch lässt sich ein sofortiger, signifikanter Abfall der Citalopram-Konzentration im Speichel beobachten. Während die durchschnittliche Citalopram-Konzentration in den ersten sieben Speichelproben bei 9,86ng/ml liegt, beträgt sie in den letzten drei Speichelproben bei halber Escitalopram-Dosis 5ng/ml. Die Serumprobe bleibt verwertbar, da sie vor der Dosisreduktion gleichzeitig zur fünften Speichelprobe gewonnen wurde.

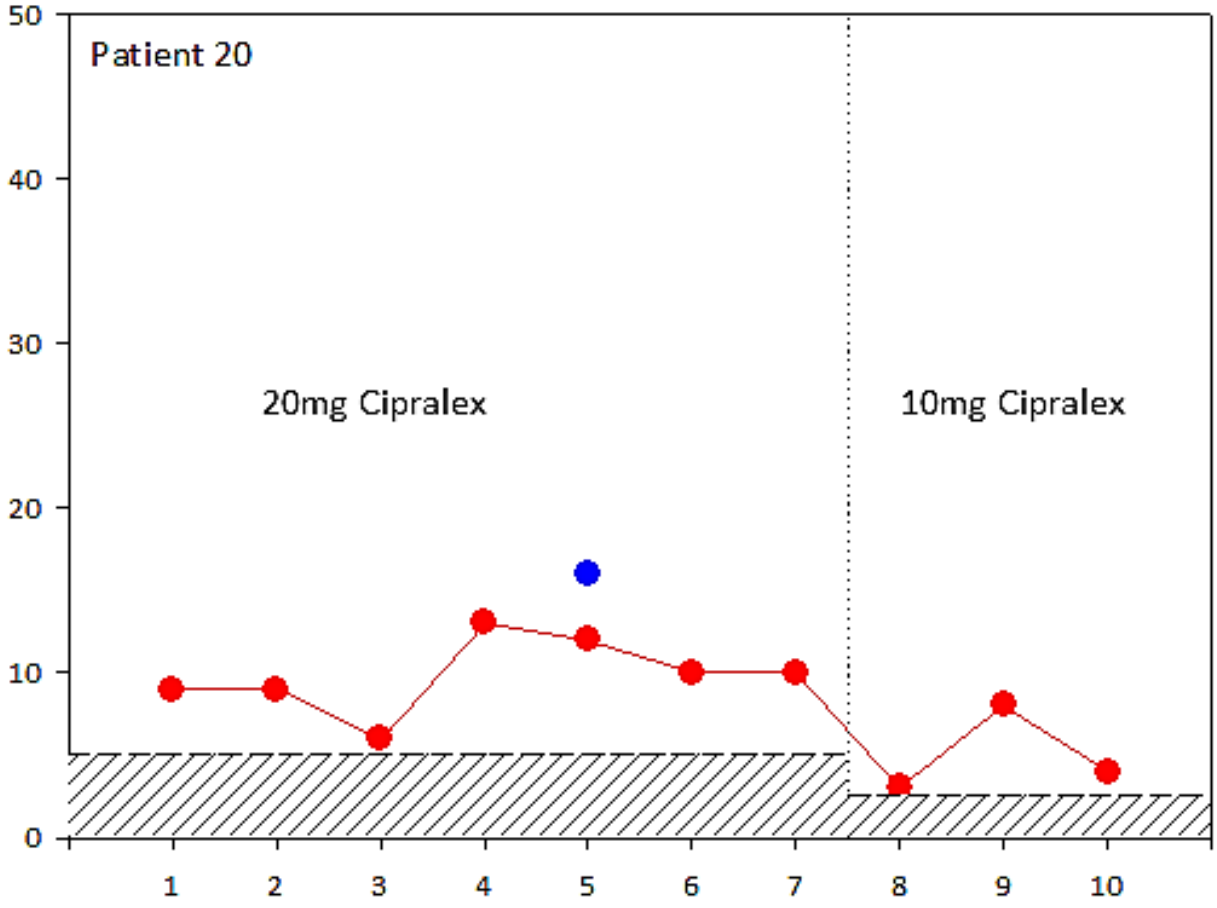


Abbildung 40: Citalopram-Konzentrationen aller Speichel- und Serumproben von Patient 20 inklusive der zu dem Zeitpunkt aktuellen Dosis Escitalopram

Die dritte und die vierte Speichelprobe des Patienten 15 konnten aufgrund von Aufarbeitungsfehlern nicht gemessen werden.

4.3.1.1 Berechnung und Interpretation des Variationskoeffizienten

Tabelle 19: Parameter zur Interpretation der intraindividuellen Medikamentenspiegel-Konstanz von Citalopram im Speichel (mittlere Citalopram-Speichelkonzentration, Standardabweichung, Variationskoeffizient); ohne Berücksichtigung der außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls liegenden Konzentrationswerte

Pat.-Nr.	Speichelproben-Anzahl	Mittlere Citalopram-Konz. im Speichel in ng/ml	Standardabweichung in ng/ml	Variationskoeffizient (%CV)
13	10	7,8	3,5	44,3
15	3	14,3	5	35,1
17	11	53,7	33,8	63,1
18	5	44,4	21,8	49
20	6	10,5	1,6	15,6
21	6	18,3	5,2	28,6
Mittelwert	6,8	24,8	11,8	39,3

Ebenso wie bei den MPH- und RS-Konzentrationen werden alle Citalopram-Konzentrationswerte, die sich, wenn man sie für die Berechnung der Standardabweichung nicht berücksichtigt, außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls befinden, in Klammern gesetzt. Das 95%-Konfidenzintervall der Speichelproben von Probandin 17 ist aufgrund der großen Streuung der Konzentrationen so weit, dass es im entsprechenden Graphen der Abbildung 41 nicht dargestellt werden kann. Der mittlere intraindividuelle Variationskoeffizient aller sechs Probanden liegt bei 39,3% und damit sehr viel höher als bei Citalopram-Serumwerten in der Literatur (Reis et al. 2003; Reis et al. 2007) oder den MPH-Speichelkonzentrationen in dieser Studie. Werden nur Daten von Probanden berücksichtigt, zu denen mindestens fünf Probenergebnisse vorlagen, liegt der durchschnittliche Variationskoeffizient ähnlich hoch bei 40,1%. Werden auch die außerhalb des intraindividuellen 95%-Konfidenzintervalls liegenden Werte mit einberechnet, so beträgt der Variationskoeffizient 46%.

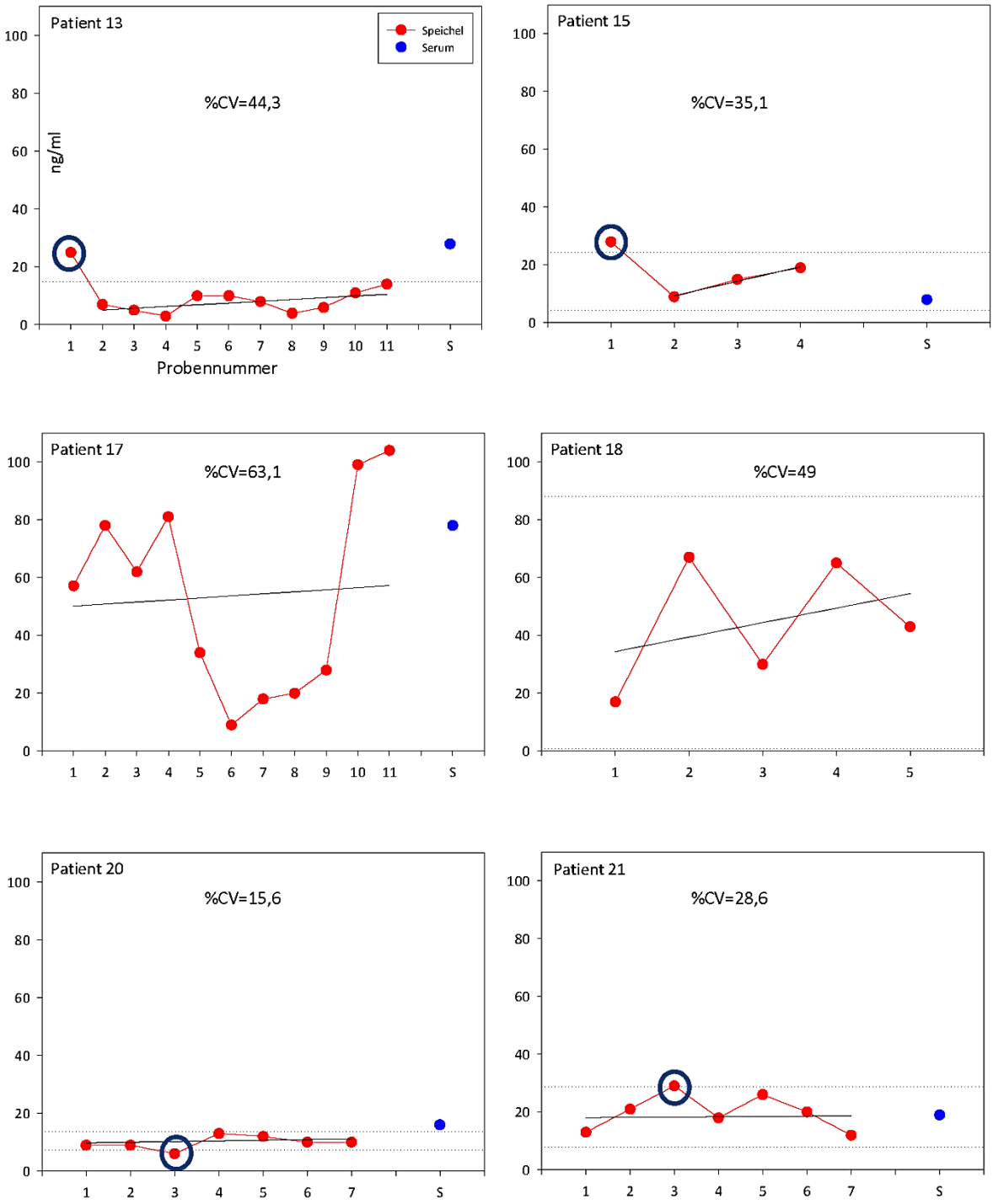


Abbildung 41: Graphen der intraindividuellen Citalopram-Konzentrationen (y-Achse: in ng/ml; rot=Speichel, blau=Serum) in den Speichel- und Serumproben aller Citalopram-Probanden (n=6, Patientennummer oben links) inkl. Variationskoeffizient (%CV), 95%-Konfidenzintervall (gestrichelt) und Ausgleichsgeraden (durchgezogen); eingekreiste Werte liegen außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls

4.3.1.1.1 Vergleich mit Variationskoeffizient im Serum

Um herauszufinden, ob das TDM über Speichelproben eine Alternative zum derzeitigen Standard des TDM über Serumproben ist, wird die soeben errechnete intraindividuelle Schwankung der Citalopram-Konzentrationen im Speichel mit jener im Serum verglichen. Zu diesem Zweck wurden aus der Datenbank des Neuropharmakologischen Labors der Kinder- und Jugendpsychiatrie, in welchem alle routinemäßigen Citalopram-Spiegelbestimmungen in Serumproben durchgeführt werden, Vergleichswerte von Patienten mit multiplen Messungen unter konstanten Citalopram-Dosis herangezogen. Berücksichtigt wurden nur Patienten, zu denen mindestens fünf verwertbare Serumkonzentrationswerte bei gleichbleibender Dosis und Komedikation sowie einer Gewichtsveränderung von höchstens 10% bzw., wenn keine Informationen zum Körpergewicht vorhanden waren, einem zeitlichen Abstand zwischen erster und letzter Probe von höchstens einem Jahr vorlagen. Die Daten stammen aus dem Zeitraum vom 03.04.2001 bis 08.02.2011.

Tabelle 20: Citalopram-Dosis und -Serumkonzentrationen in ng/ml sowie deren Variationskoeffizient (%CV) bei Patienten (Pat. A bis H; n=8) der Erwachsenen- sowie Kinder- und Jugendpsychiatrie des Universitätsklinikums Freiburg; ()=Konzentrationswert weicht um >2 Standardabweichungen vom intraindividuellen MW ab

Pat.	Cita-Dosis in mg	Probe 1	Probe 2	Probe 3	Probe 4	Probe 5	Probe 6	Probe 7	Probe 8	Probe 9	Probe 10	%CV
A	60	97	88	108	114	103	74	95	(135)	104	(66)	12,8
B	20	(5)	19	14	12	15	/	/	/	/	/	19,6
C	15	54	56	(72)	59	49	41	41	/	/	/	15,4
D	80	111	(136)	107	108	112	111	/	/	/	/	2
E	40	117	101	137	168	164	/	/	/	/	/	21,2
F	30	(59)	75	82	80	(104)	82	/	/	/	/	4,1
G	20	65	56	(75)	62	57	52	60	/	/	/	7,9
H	50	116	108	128	122	(86)	/	/	/	/	/	7,2

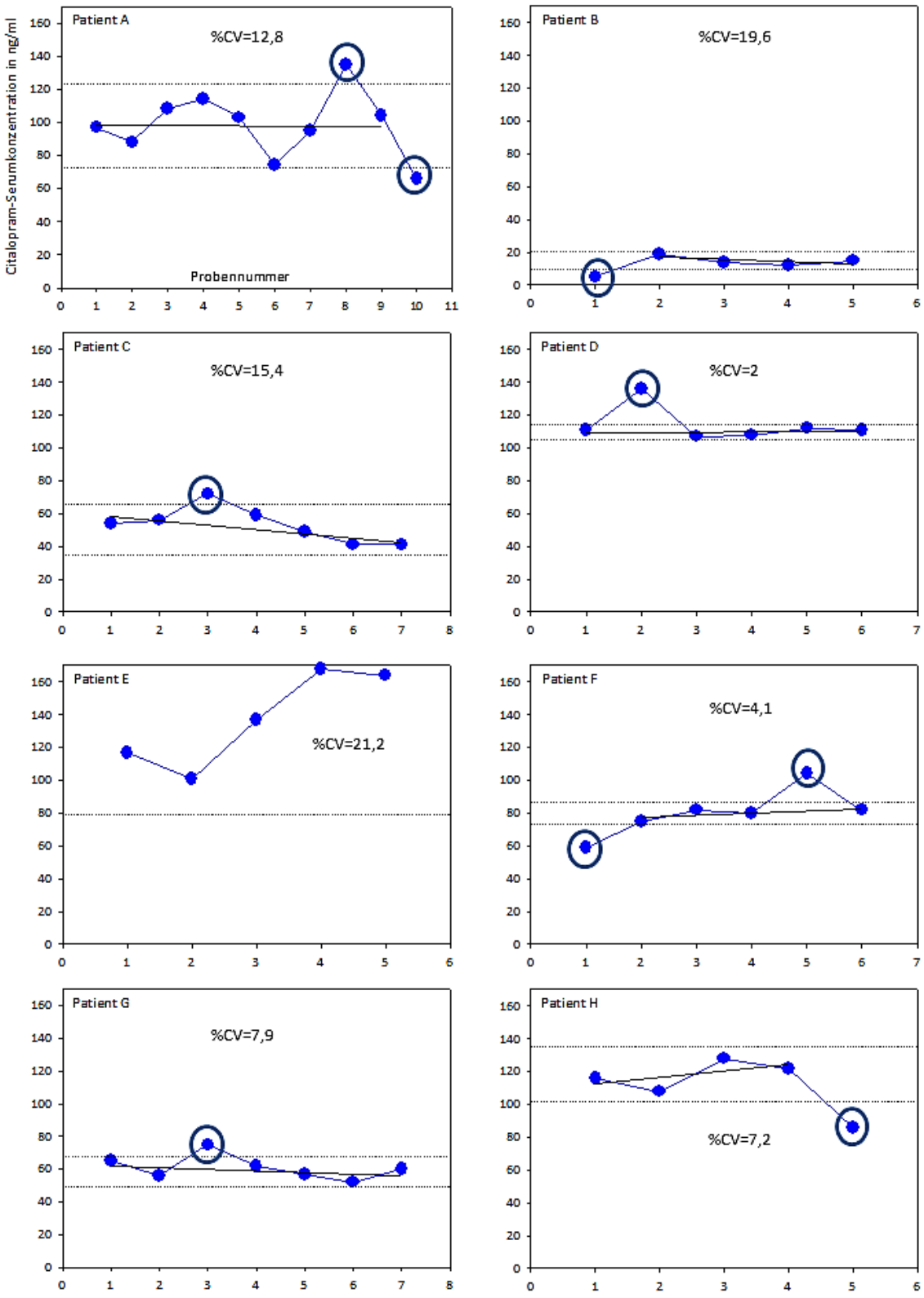


Abbildung 42: Graphen der intraindividuellen Citalopram-Serumkonzentrationen (y-Achse: in ng/ml) bei Patienten der Erwachsenen- sowie Kinder- und Jugendpsychiatrie des Universitätsklinikums Freiburg (n=8) inkl. Variationskoeffizient (%CV), 95%-Konfidenzintervall (gestrichelt) und Ausgleichsgeraden (durchgezogen); eingekreiste Werte liegen außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls

Der mittlere Variationskoeffizient der intraindividuellen Citalopram-Konzentrationen im Serum liegt unter Ausklammerung der Ausreißer bei 11% und damit sehr viel niedriger als der im Speichel. Werden auch die Werte außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls berücksichtigt, so liegt er bei 19,5% und immer noch signifikant niedriger als der aus der Literatur bekannte von 23 bis 35 % (Reis et al. 2003; Reis et al. 2007).

Zusammengefasst liegt der intraindividuelle Variationskoeffizient der Citalopram-Konzentrationen im Speichel sowohl unter (%CV=40,1) als auch ohne Berücksichtigung der Werte außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls (%CV=46) eindeutig höher als derjenige der Citalopram-Konzentrationen im Serum (%CV=11-19,5 nach eigener Auswertung; %CV=23-35 nach Reis et al. 2003 und Reis et al. 2007). Deshalb muss die von uns gestellte Hypothese, dass die intraindividuellen Citalopram-Konzentrationen im Speichel unter konstanten Rahmenbedingungen eine im Vergleich zum Serum niedrigere oder vergleichbare Streuung haben, abgelehnt werden.

4.3.1.2 z-Transformation der intraindividuellen Citalopram-Konzentrationen

Genau wie die MPH-Konzentrationswerte werden auch die Citalopram-Konzentrationswerte im Speichel einer z-Transformation unterzogen. So wird die Medikamentenkonzentration von jeder Speichelprobe auf ihr Verhältnis zum intraindividuellen Mittelwert untersucht. Der so errechnete z-Wert gibt prozentual an, wie groß der Konzentrationswert der einzelnen Speichelprobe im Vergleich zur intraindividuellen mittleren Konzentration (100%) ist. Da nur von zwei Patienten (wenn man Proband 20, bei dem nach der siebten Speichelprobe die Dosis geändert wurde, nicht mitzählt) die volle Anzahl an Speichelproben vorliegt, wird die z-Transformation der Citalopram-Proben anhand der Daten aller Patienten durchgeführt. Auch Konzentrationswerte, die außerhalb des intraindividuellen 95%-Konfidenzintervalls liegen, werden berücksichtigt.

Tabelle 21: Intraindividuelle z-Transformation der Citalopram-Konzentrationswerte aller Speichelproben der Citalopram-Probanden (n=6) in %; /=keine verwertbare Speichelprobe vorhanden; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung

Pat.-Nr.	Probe 1	Probe 2	Probe 3	Probe 4	Probe 5	Probe 6	Probe 7	Probe 8	Probe 9	Probe 10	Probe 11
13	267	75	53	32	107	107	85	43	64	117	150
15	158	51	85	107	/	/	/	/	/	/	/
17	107	145	116	151	63	17	34	37	52	185	194
18	38	151	68	146	97	/	/	/	/	/	/
20	91	91	61	132	122	101	101	/	/	/	/
21	65	106	146	91	131	101	60	/	/	/	/
MW	121	103,2	88,2	109,8	104	81,5	70	40	58	151	172
SD	82,2	39,3	36,1	44,5	26,4	43,1	29,3	4,2	8,5	48,1	31,1

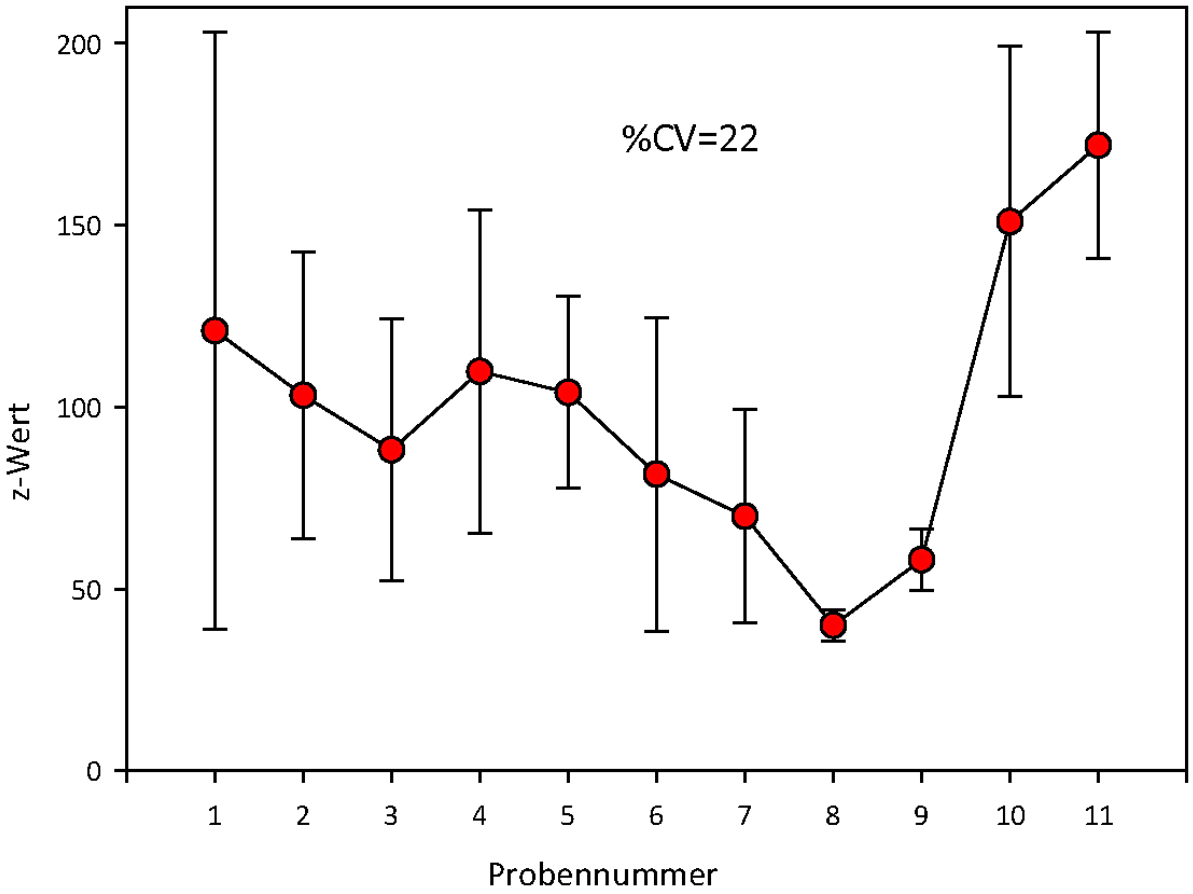


Abbildung 43: Darstellung der interindividuellen Mittelwerte der intraindividuellen z-Transformation der Citalopram-Konzentrationswerte (y-Achse: z-Wert) aller Speichelproben (x-Achse: Probennummer) der Citalopram-Patienten (n=6), inklusive Variationskoeffizient (%CV) und Standardabweichung

Trotz der enormen Standardabweichungen nähern sich die interindividuellen Mittelwerte der Proben 1 bis 5 an einen mittleren z-Wert von 100% an. Die durchschnittliche Abweichung der interindividuellen Mittelwerte der Proben 1 bis 5 vom mittleren z-Wert liegt bei 10%. Auch die interindividuellen Mittelwerte der Proben 6 und 7, deren Daten auf immerhin vier Patienten basieren, weichen um höchstens 30% vom mittleren z-Wert ab. Die Proben 8 bis 11 haben eine weitaus stärkere Abweichung, basieren jedoch nur auf den Daten von zwei Probanden und sind deshalb nur in geringem Maße aussagekräftig. Die durchschnittliche Abweichung der interindividuellen Mittelwerte der Proben 1 bis 11, welche dem Variationskoeffizienten entspricht, liegt bei 22%. Generell ist die Probandenzahl zum Durchführen einer z-Transformation grenzwertig klein.

4.3.1.3 Berechnung und Interpretation des Verhältnisses zwischen Speichel- und Serumkonzentration

Zur Berechnung dieses Verhältnisses können nur Daten von Patienten berücksichtigt werden, von denen eine verwertbare Citalopram-Serumkonzentration vorliegt. Alle außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls liegenden Speichelkonzentrationswerte werden nicht berücksichtigt.

Tabelle 22: Übersicht über die mittlere Citalopram-Speichelkonzentration und die Citalopram-Serumkonzentration aller 5 Probanden mit validen Serumkonzentrationswerten; dazu deren intraindividuelle Verhältnisse zwischen der mittleren Citalopram-Konz. im Speichel und der Citalopram-Konz. im Serum

Pat.-Nr.	Speichelproben-Anzahl	Mittlere Citalopram-Konz. im Speichel in ng/ml	Citalopram-Konz. im Serum in ng/ml	Verhältnis mittlere Speichel-Konz. zu Serum-Konz.
13	10	7,8	28	0,28
15	3	14,3	8	1,79
17	11	53,7	78	0,69
20	6	10,5	16	0,66
21	6	18,3	19	0,96
Mittelwert	7,2	20,9	29,8	0,87

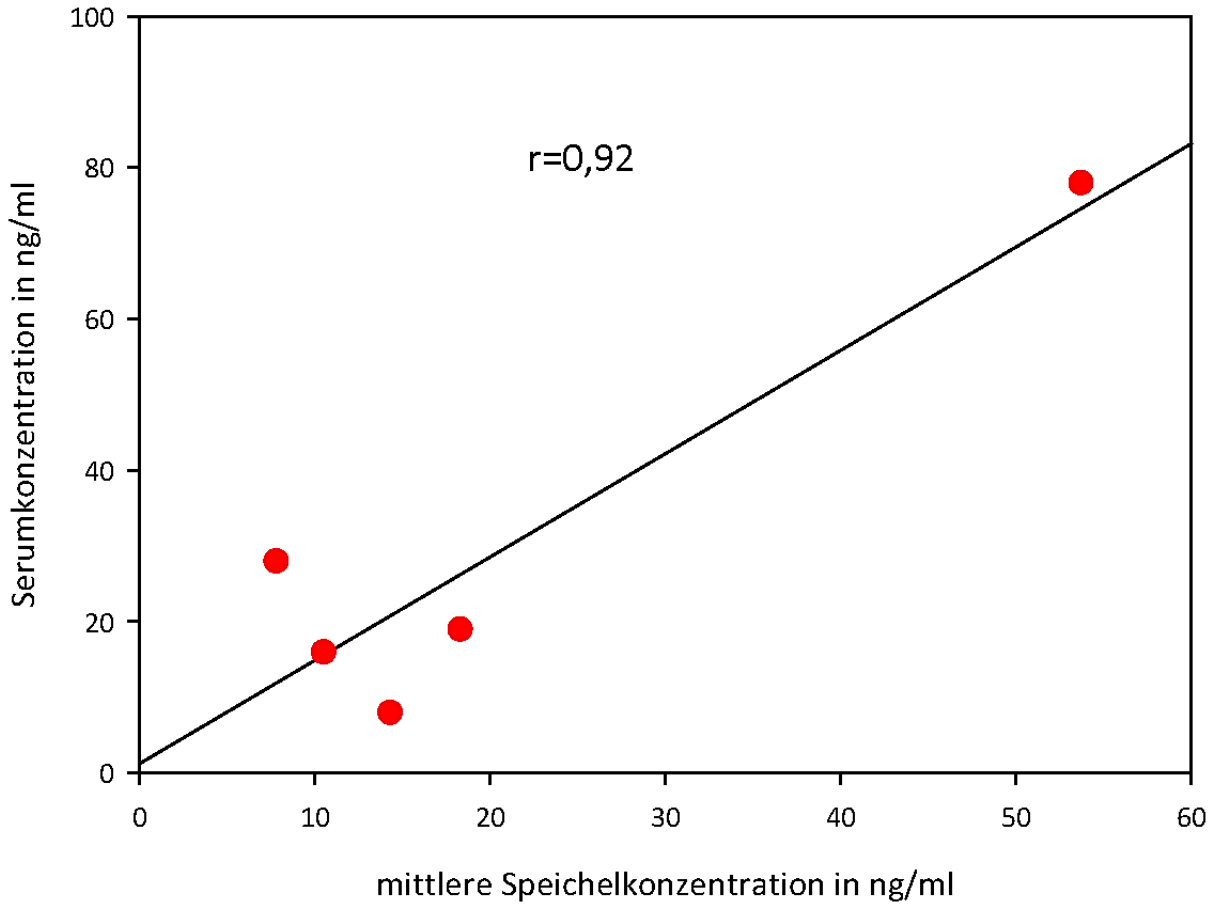


Abbildung 44: Darstellung des Verhältnisses zwischen Citalopram-Konzentration im Serum (y-Achse: Serumkonzentration in ng/ml) und mittlerer Citalopram-Speichelkonzentration (x-Achse: mittlere Speichelkonzentration in ng/ml) aller Patienten mit validen Serumkonzentrationswerten (n=5); inklusive Korrelationskoeffizient nach Pearson (r=0,92, p<0,05) und Ausgleichsgerade

Das durchschnittliche Verhältnis zwischen Speichel- und Serumkonzentration beträgt 0,87 ± 0,57 respektive 0,65 ± 0,28, wenn man nur Konzentrationsergebnisse von Patienten mit mindestens fünf

validen Speichelkonzentrationsergebnissen berücksichtigt. Die Citalopram-Konzentration im Serum fällt also im Schnitt etwas höher aus als die im Speichel.

Der Korrelationskoeffizient zwischen mittlerer Speichelkonzentration und Serumkonzentration beträgt r=0,92 (p<0,05), was einer sehr hohen und trotz der kleinen Stichprobe signifikanten Korrelation entspricht. Deshalb kann die Hypothese, dass die Citalopram-Konzentrationen im Speichel positiv mit denen im Serum korrelieren, angenommen werden.

Das Errechnen der interindividuellen Konstanz des Verhältnisses zwischen Speichel- und Serumkonzentration durch Vergleichen der jeweils am selben Tag gemessenen Speichel- und Serumproben ist aufgrund der zu geringen Probandenzahl nicht möglich. Wenn alle Patienten, bei denen die Serumprobe nicht gleichzeitig zu einer der Speichelproben gewonnen wurde, entfallen, bleiben lediglich drei Probanden übrig. Die Analyse einer so geringen Stichprobe wäre nicht aussagekräftig. Inwiefern der Speichel-pH-Wert Einfluss auf das Verhältnis zwischen der Citalopram-Konzentration im Speichel und der im Serum nimmt, wird im Kapitel „pH-Werte der Patientenproben unter Citalopram-Therapie“ gesondert analysiert.

4.3.1.4 Korrelation der Citalopram-Konzentrationen in Speichel und Serum mit der Citalopram-Dosis

Durch das Errechnen der Korrelation wird evaluiert, inwiefern die Citalopram-Dosis die Serum- und Speichelkonzentrationen bestimmt und wie konstant dieser interindividuelle Zusammenhang ist. Auch hier wird verglichen, ob die simple Dosis oder die Dosis im Verhältnis zum Körpergewicht besser mit den individuellen Medikamentenspiegeln zusammenhängt. Da die verschiedenen Citalopram- und Escitalopram-Präparate im Gegensatz zur unterschiedlichen Medikation der MPH-Patienten vergleichbare pharmakokinetische Eigenschaften besitzen, wird von einer isolierten Betrachtung abgesehen. Die außerhalb des intraindividuellen 95%-Konfidenzintervalls liegenden Speichelkonzentrationswerte werden auch hier nicht berücksichtigt.

Tabelle 23: Übersicht über die Daten zum Errechnen der Korrelation zwischen Citalopram-Konzentration in Speichel oder Serum und Citalopram-Dosis aller Citalopram-Probanden (n=6); sowie über Pat.-Nr. und Speichelproben-Anzahl

Pat.-Nr.	Speichelproben-Anzahl	Mittlere Citalopram-Konz. im Speichel in ng/ml	Citalopram-Konz. im Serum in ng/ml	Citalopram-Dosis in mg/kg Körpergewicht
13	10	7,8	28	0,36
15	3	14,3	8	0,19
17	11	53,7	78	0,39
18	5	44,4	/	0,81
20	6	10,5	16	0,2
21	6	18,3	19	0,36
Mittelwert	6,8	24,8	29,8	0,39

4.3.1.4.1 Korrelation zwischen der mittleren Citalopram-Konzentration im Speichel und der Citalopram-Dosis

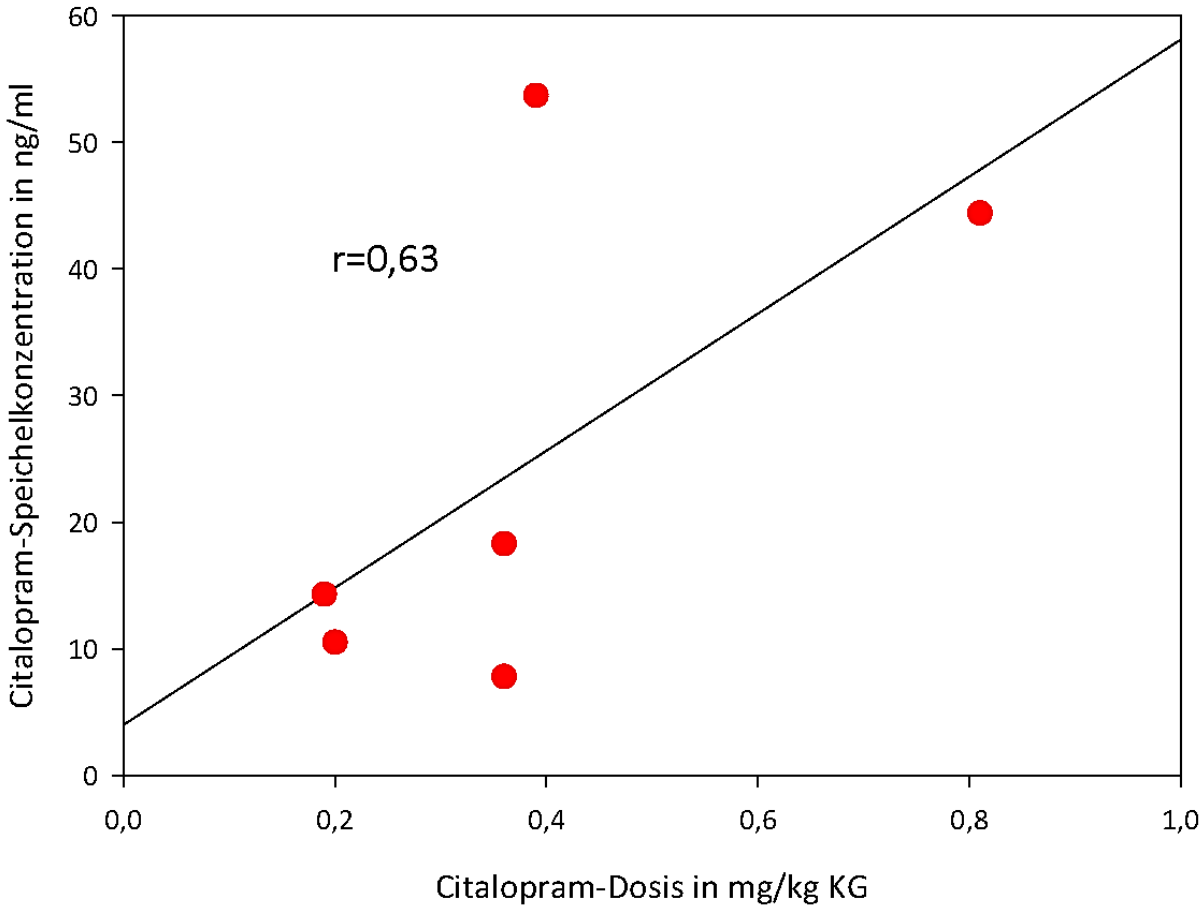


Abbildung 45: Verhältnis zwischen intraindividueller mittlerer Citalopram-Speichelkonzentration in ng/ml (y-Achse) und Citalopram-Dosis (x-Achse: in mg/kg Körpergewicht) aller Citalopram-Patienten (n=6); inklusive Korrelationskoeffizient nach Pearson (r=0,63, p>0,05) und Ausgleichsgerade

Der Korrelationskoeffizient zwischen der mittleren Citalopram-Konzentration im Speichel und der Citalopram-Dosis in mg/kg Körpergewicht aller sechs Probanden liegt bei r=0,63 (p>0,05), was einer mittleren positiven, nicht signifikanten Korrelation entspricht.

Werden nur die Daten von Probanden berücksichtigt, zu denen mindestens fünf verwertbare Speichelkonzentrationen vorliegen, ergibt sich ein ähnlicher Korrelationskoeffizient von r=0,59 (p>0,05). Der Korrelationskoeffizient zwischen der mittleren Citalopram-Speichelkonzentration und der Citalopram-Dosis in mg beträgt r=0,45 (p>0,05) und fällt damit niedriger aus als der, bei dem das Körpergewicht berücksichtigt wird. Beschränkt man sich zudem auf die Daten jener Probanden mit mindestens fünf verwertbare Speichelkonzentrationswerten, so erhält man einen noch niedrigeren Korrelationskoeffizienten von r=0,4 (p>0,05).

Insgesamt muss deshalb die Hypothese, dass ein Zusammenhang zwischen der Citalopram-Speichelkonzentration und der Dosis besteht, wegen der durch die kleine Stichprobe nicht-

signifikanten Korrelationen abgelehnt werden. Die Hypothese, dass dieser unter Berücksichtigung des Körpergewichtes stärker wird, kann aufgrund des fehlenden Nachweises eines Zusammenhanges demzufolge auch nicht bestätigt werden, obwohl die Ergebnisse darauf hindeuten (r=0,63 mit vs. r=0,45 ohne Körpergewicht bei allen Patienten; r=0,59 mit vs. r=0,4 ohne Körpergewicht bei Patienten mit ≥5 verwertbaren Speichelproben).

4.3.1.4.2 Korrelation zwischen der Citalopram-Konzentration im Serum und der Citalopram-Dosis

In diese Berechnung fließen nur die Daten jener fünf Patienten ein, von denen eine Serumprobe entnommen wurde.

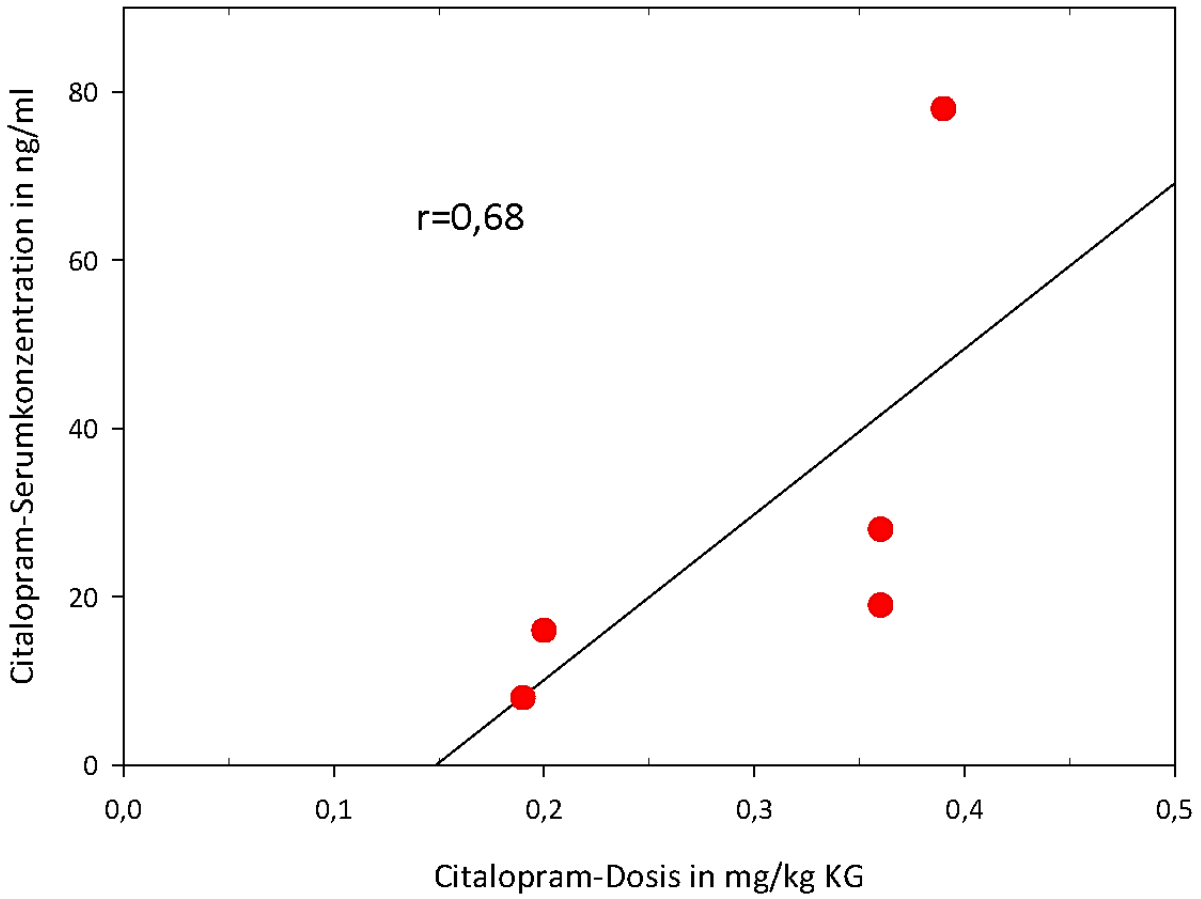


Abbildung 46: Darstellung des Verhältnisses zwischen Citalopram-Serumkonzentration in ng/ml (y-Achse) und Citalopram-Dosis in Abhängigkeit vom Körpergewicht (x-Achse: in mg/kg Körpergewicht) aller Citalopram-Probanden (n=6); inklusive Korrelationskoeffizient nach Pearson (r=0,68, p>0,05) und Ausgleichsgerade

Der Korrelationskoeffizient zwischen der Citalopram-Konzentration im Serum und der Citalopram-Dosis in mg/kg Körpergewicht liegt bei r=0,68 (p>0,05). Dies entspricht einem mittleren bis starken

positiven, jedoch nicht signifikanten Zusammenhang. Der Korrelationskoeffizient zwischen der Citalopram-Konzentration im Serum und der schlichten Citalopram-Dosis in mg beträgt r=-0,22 (p>0,05).

Aufgrund der nicht-vorhandenen Signifikanz kann deshalb weder die Hypothese, dass zwischen Citalopram-Serumkonzentration und Dosis ein Zusammenhang besteht, noch die, dass die Korrelation unter Berücksichtigung des Körpergewichtes stärker wird, bestätigt werden.

4.3.2 pH-Werte der Patientenproben unter Citalopram-Therapie:

Tabelle 24: pH-Werte der Speichel- (Probe 1 bis 11) und Serum-Probe/n aller Citalopram-Patienten (n=6)

Pat.-Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Serum
13	5	5,88	6,58	5,3	5,72	5,68	6,19	7,51	6,3	5,25	5,95	7,64
15	5,68	5,15	6,16	5,22	6,42	6,99	/	/	/	/	/	7,56
17	6,48	7,18	7,85	7,18	7,4	7,6	7,51	8,09	7,11	6,82	6,65	7,36
18	7,22	7,51	7,08	7,3	6,85	/	/	/	/	/	/	/
20	6,82	7	7,09	6,27	5,63	5,88	6,14	6,79	5,41	5,2	/	7,34
21	6,64	6,66	6,75	7,39	6,92	6,87	5,67	/	/	/	/	7,66

4.3.2.1 Berechnung und Interpretation des Variationskoeffizienten

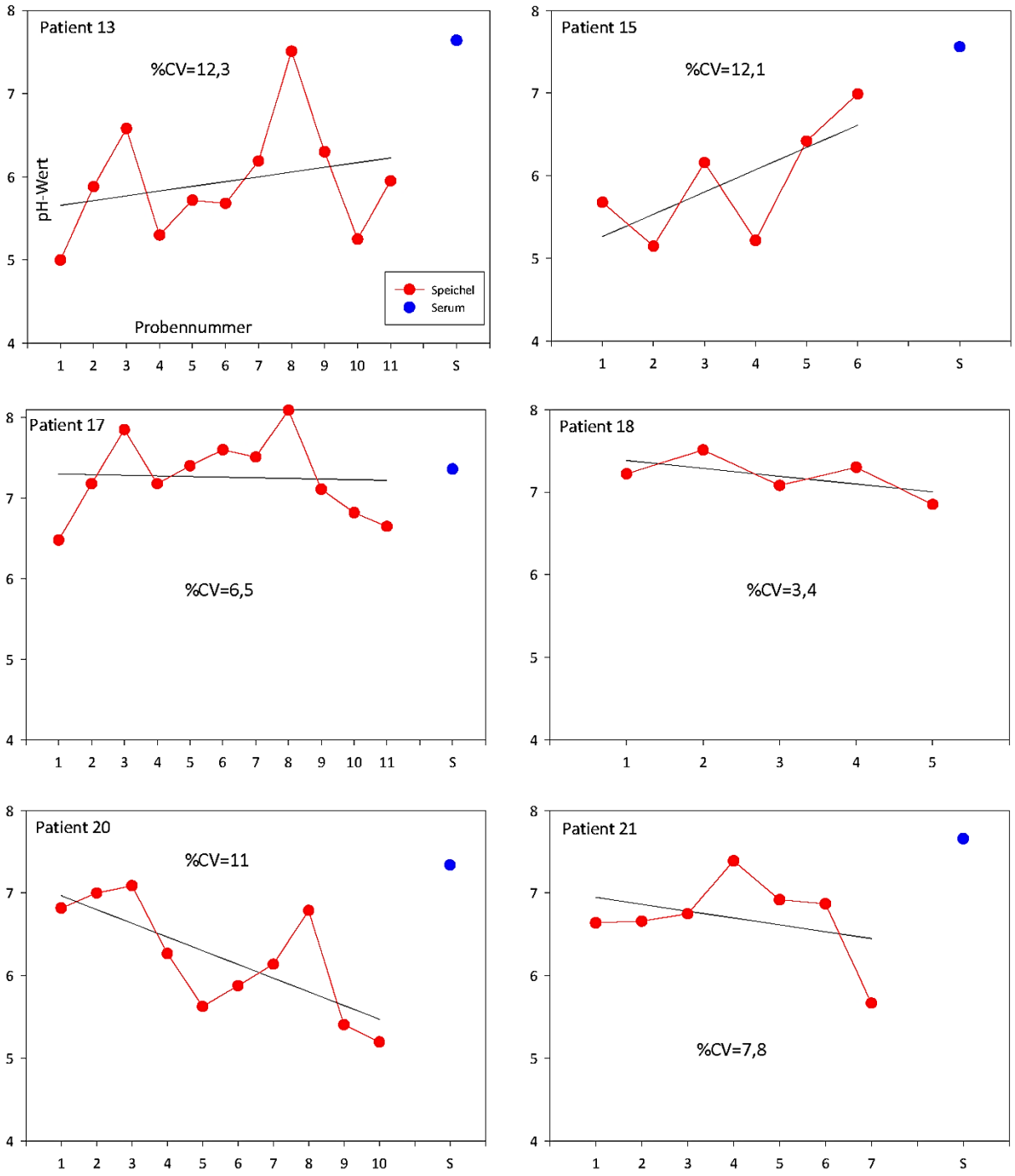


Abbildung 47: Graphen der intraindividuellen pH-Werte (y-Achse; rot=Speichel, blau=Serum) in den Speichel- und Se-rumproben (x-Achse: Probennummer) aller Citalopram-Probanden (Patientennummer oben links) inkl. Variationskoeffizient (%CV) der pH-Werte der Speichelproben und Ausgleichsgeraden

Die pH-Werte der Speichelproben der Probanden unter Citalopram- und Escitalopram-Therapie sind patientenindividuell ähnlich konstant wie bei denen unter MPH-Therapie, der intraindividuelle Variationskoeffizient beträgt im Schnitt 8,83%.

4.3.2.1 Überprüfung des Einflusses des Speichel-pH-Wertes auf die Diffusion von Citalopram aus dem Serum in den Speichel

4.3.2.1.1 Korrelation zwischen dem Verhältnis von mittlerer Citalopram-Konzentration im Speichel zur Citalopram-Konzentration im Serum und dem mittleren pH-Wert im Speichel

Die bereits ermittelten, patientenspezifischen Verhältnisse zwischen mittlerer Citalopram-Konzentration im Speichel und Citalopram-Konzentration im Serum werden herangezogen und mit den individuellen, mittleren Speichel-pH-Werten derselben Probanden verglichen. In diesen Vergleich gehen die Daten all jener Patienten mit ein, zu denen eine verwertbare Citalopram-Konzentration im Serum vorliegt.

Tabelle 25: Übersicht über die Daten zum Errechnen des Korrelationskoeffizienten zwischen Verhältnis mittlerer Speichel- zu Serum-Citalopram-Konzentration und mittlerem pH-Wert im Speichel aller Citalopram-Probanden mit verwertbarer Serumkonzentration (n=5)

Pat.-Nr.	Verhältnis mittlere Speichelkonzentration zu Serumkonzentration	Mittlerer pH-Wert im Speichel
13	0,3	5,97
15	1,8	5,94
17	0,7	7,32
20	0,7	6,22
21	1	6,7
Mittelwert	0,9	6,43

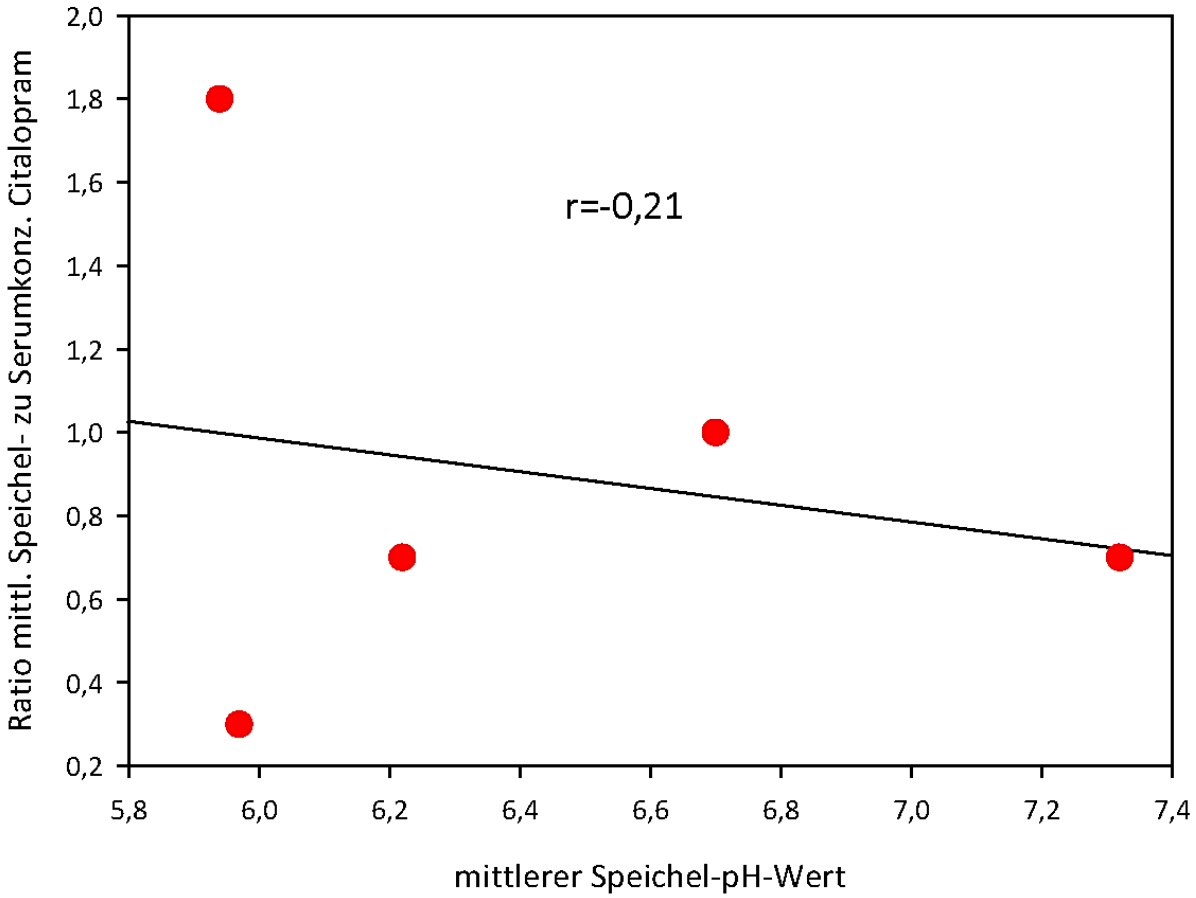


Abbildung 48: Darstellung der Korrelation zwischen dem intraindividuellen Verhältnis der mittleren Citalopram-Konzentration im Speichel zu jener im Serum (y-Achse: Ratio mittl. Speichel- zu Serumkonz. Citalopram) und dem individuellen mittleren Speichel-pH-Wert (x-Achse) aller Citalopram-Probanden mit verwertbarer Serumkonzentration (n=5) inkl. Korrelationskoeffizient nach Pearson (r=-0,21, p>0,05) und Ausgleichsgerade

Der Korrelationskoeffizient beträgt r=-0,21 (p>0,05). Der Zusammenhang zwischen dem Verhältnis von der mittleren Citalopram-Konzentration im Speichel zu der im Serum und dem mittleren Speichel-pH-Wert ist also sehr schwach. Ähnlich wie beim MPH besteht eine leichte Tendenz in die Richtung, dass ein niedrigerer Speichel-pH-Wert eher zu einer im Vergleich zum Serum höheren Speichelkonzentration führt. Die Korrelation ist jedoch so gering und die Probandenzahl so klein, dass sie auch zufallsbedingt sein kann.

4.3.2.1.2 Korrelation zwischen dem Verhältnis von Citalopram-Konzentration im Speichel zur Citalopram-Konzentration im Serum und Speichel-pH-Wert gleichzeitig zur Blutabnahme

Alternativ können auch nur die Speichelkonzentrations-, Serumkonzentrations- und Speichel-pH-Werte berücksichtigt werden, die bei jedem Probanden gleichzeitig zur Blutabnahme erhoben wurden. Patienten, bei denen die Blutabnahme nicht auf denselben Tag wie eine der Speichelabnahmen fällt, werden dementsprechend für diese Rechnung ausgeschlossen.

Tabelle 26: Übersicht über die Daten zum Errechnen des Korrelationskoeffizienten zwischen Verhältnis aus gleichzeitig erhobenen Speichel- und Serum-Citalopram-Konzentrationen und zeitgleichem Speichel-pH-Wert (n=3)

Pat.-Nr.	Abstand Speichel- zu Serum-Probe in Tagen	Cita-Konz. in Speichel-Probe in ng/ml	Cita-Konz. in Serum-Probe in ng/ml	Verhältnis Cita-Konz. im Speichel zu Cita-Konz. im Serum	pH-Wert in Speichel-Probe
13	0	5	28	0,18	6,58
20	0	12	16	0,75	5,63
21	0	12	19	0,63	5,67

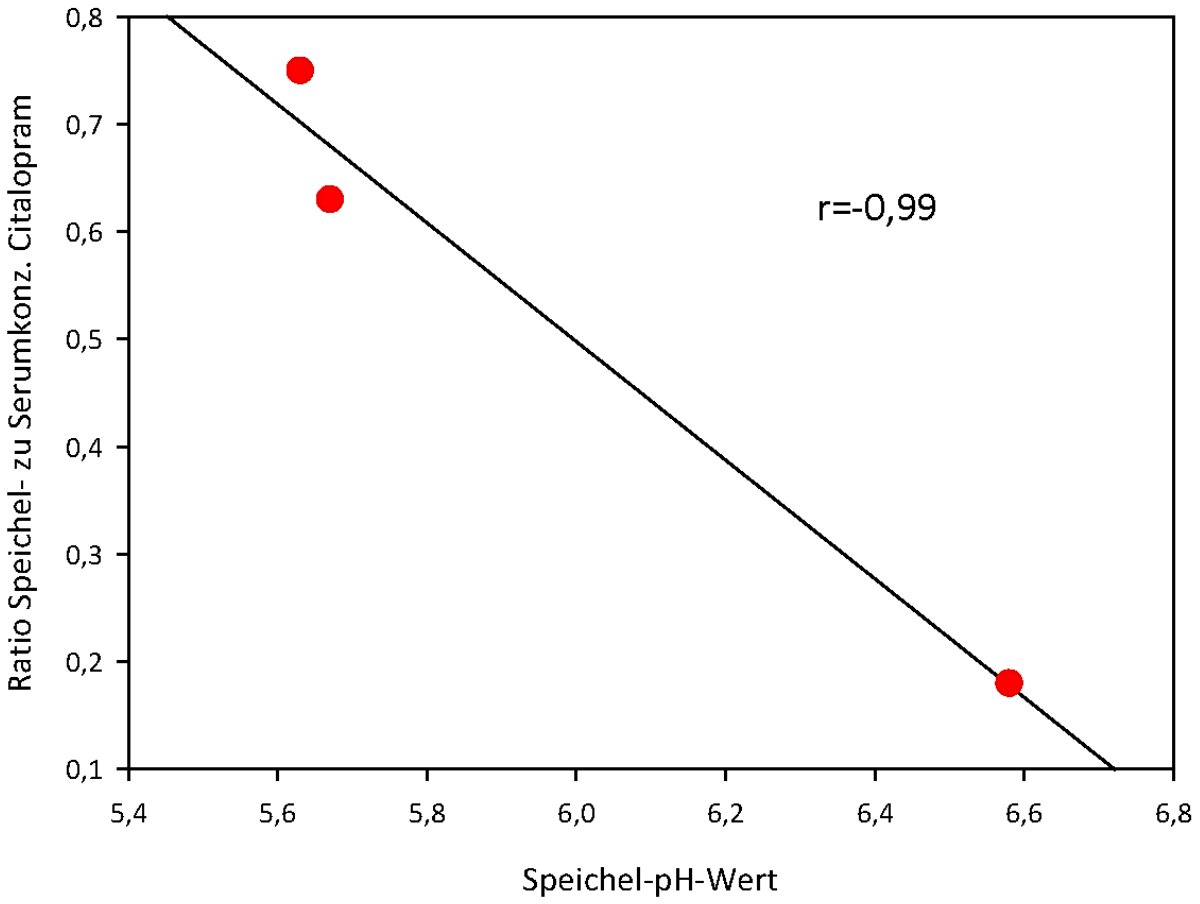


Abbildung 49: Darstellung der Korrelation zwischen dem intraindividuellen Verhältnis der gleichzeitig erhobenen Citalopram-Konzentrationen in Speichel und Serum (y-Achse: Ratio Speichel- zu Serumkonz. Citalopram) und dem zeitgleich gemessenen Speichel-pH-Wert (x-Achse) aller Probanden, bei denen die Serumprobe am selben Tag wie eine der Speichelproben entnommen wurde (n=3); inkl. Korrelationskoeffizient nach Pearson (r=-0,99, p>0,05) und Ausgleichsgerade

Der errechnete Korrelationskoeffizient liegt bei r=-0,99 (p>0,05). Dies entspricht einem fast perfekten, aber aufgrund der kleinen Stichprobe trotzdem nicht signifikanten Zusammenhang in die Richtung, dass ein niedrigerer Speichel-pH-Wert zu einer im Verhältnis zum Serum größeren Citalopram-Speichelkonzentration führt.

Insgesamt muss die Hypothese, dass der pH-Wert im Speichel Einfluss auf das Verhältnis zwischen den Citalopram-Konzentrationen in Speichel und Serum hat, abgelehnt werden. Zwar besteht zwischen dem Verhältnis aus gleichzeitiger Speichel- und Serumkonzentration und zeitgleichem Speichel-pH-Wert ein Zusammenhang (r=-0,99), dieser fällt jedoch aufgrund der kleinen Stichprobe (n=3) ebenso wie die sehr schwache Korrelation zwischen Verhältnis aus mittlerer Speichel- und Serumkonzentration sowie mittlerem Speichel-pH-Wert (r=-0,21) nicht signifikant aus.

4.4 Hypothesenüberprüfung

1a. Die intraindividuellen MPH-Konzentrationen im Speichel haben unter konstanten Rahmenbedingungen eine Streuung von im Schnitt ≤30%CV.

- Ergebnisse: Der intraindividuelle Variationskoeffizient der MPH-Speichelkonzentrationen beträgt 21,2% ohne und 27,4% mit Berücksichtigung der Werte außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls.
- Schlussfolgerung: Die Hypothese 1a. wird angenommen.

1b. Die intraindividuellen Citalopram-Konzentrationen im Speichel haben unter konstanten Rahmenbedingungen eine im Vergleich zum Serum niedrigere oder vergleichbare Streuung.

- Ergebnisse: Der intraindividuelle Variationskoeffizient der Citalopram-Speichelkonzentrationen beträgt 40,1% ohne und 46% mit Berücksichtigung der Werte außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls. Der intraindividuelle Variationskoeffizient der Citalopram-Konzentrationen im Serum liegt sowohl nach eigener Auswertung (%CV=11-19,5) als auch der bisherigen Literatur zufolge (%CV=23-35 nach Reis et al. 2003; Reis et al. 2007) niedriger.
- Schlussfolgerung: Die Hypothese 1b. wird abgelehnt.

2. Die Medikamentenkonzentrationen im Speichel korrelieren positiv mit denen im Serum.

2a. MPH

- Ergebnisse: Die mittlere intraindividuelle MPH-Speichelkonzentration (r=0,54, *p* (einseitig)<0,05) korreliert ebenso wie die gleichzeitige (r=0,86, *p* (einseitig)<0,05) positiv und signifikant mit der Serumkonzentration.
- Schlussfolgerung: Die Hypothese 2a. wird angenommen.

2b. Citalopram

- Ergebnisse: Die mittlere intraindividuelle Citalopram-Speichelkonzentration korreliert positiv und signifikant mit der Serumkonzentration (r=0,92, *p*<0,05).
- Schlussfolgerung: Die Hypothese 2b. wird angenommen.

3. Der pH-Wert des Speichels hat Einfluss auf das Verhältnis zwischen Speichel- und Serumkonzentration.

3a. MPH

- Ergebnisse: Das Verhältnis zwischen mittlerer MPH-Konzentration im Speichel und MPH-Konzentration im Serum korreliert nicht signifikant mit dem mittleren Speichel-pH-Wert (r=-0,17, *p*>0,05). Ebenso wenig korreliert das Verhältnis zwischen gleichzeitig erhobener

MPH-Speichel- und MPH-Serumkonzentration mit dem zeitgleichen Speichel-pH-Wert (r=-0,04, *p*>0,05).

- Schlussfolgerung: Die Hypothese 3a. wird abgelehnt.

3b. Citalopram

- Ergebnisse: Das Verhältnis zwischen mittlerer Citalopram-Konzentration im Speichel und Citalopram-Konzentration im Serum korreliert nicht signifikant mit dem mittleren Speichel-pH-Wert (r=-0,21, *p*>0,05). Ebenso wenig korreliert das Verhältnis zwischen gleichzeitig erhobener Citalopram-Speichel- und Citalopram-Serumkonzentration mit dem zeitgleichen Speichel-pH-Wert (r=-0,99, *p*>0,05).
- Schlussfolgerung: Die Hypothese 3b. wird abgelehnt.

4. Die Medikamentenkonzentrationen im Speichel und Serum korrelieren mit der Dosierung.

4a. MPH

- Ergebnisse: Die mittlere intraindividuelle MPH-Speichelkonzentration korreliert signifikant mit der Gesamtdosis pro Körpergewicht (r=0,69, *p*<0,01) und mit der sofort-wirksamen Dosis pro Körpergewicht (r=0,67, *p*<0,01). Die intraindividuelle MPH-Serumkonzentration korreliert nicht mit der Gesamtdosis pro Körpergewicht (r=-0,02, *p*>0,05), jedoch signifikant mit der sofort-wirksamen Dosis pro Körpergewicht (r=0,83, *p*<0,01).
- Schlussfolgerung: Die Hypothese 4a. wird für MPH in Speichel und Serum angenommen.

4b. Citalopram

- Ergebnisse: Zwischen der mittleren Citalopram-Konzentration im Speichel und der Citalopram-Dosis in mg/kg Körpergewicht besteht keine signifikante Korrelation (r=0,63, *p*>0,05). Der Korrelationskoeffizient zwischen der Citalopram-Konzentration im Serum und der Citalopram-Dosis in mg/kg Körpergewicht liegt bei r=0,68 (*p*>0,05). Dies entspricht ebenso wie bei der Citalopram-Speichelkonzentration einem mittleren bis starken positiven, jedoch nicht signifikanten Zusammenhang.
- Schlussfolgerung: Die Hypothese 4b. wird für Citalopram in Speichel und Serum abgelehnt.

5. Die Medikamentenkonzentrationen im Speichel und Serum korrelieren stärker mit der Dosis, wenn das Körpergewicht berücksichtigt wird.

5a. MPH

- Ergebnisse: Die mittlere intraindividuelle MPH-Speichelkonzentration korreliert unter Berücksichtigung des Körpergewichtes stärker mit der Dosis als ohne (r=0,69 vs. r=0,54 im Verhältnis zur Gesamtdosis; r=0,67 vs. r=0,4 im Verhältnis zur sofort-wirksamen Dosis).

Die intraindividuelle MPH-Serumkonzentration korreliert unter Berücksichtigung des Körpergewichtes ebenfalls stärker mit der sofort-wirksamen Dosis als ohne (r=0,83 vs. r=0,74).

- Schlussfolgerung: Die Hypothese 5a. wird für MPH in Speichel und Serum angenommen.

5b. Citalopram

- Ergebnisse: Die mittlere intraindividuelle Citalopram-Speichelkonzentration korreliert weder unter (r=0,63, *p*>0,05) noch ohne Einbeziehung des Körpergewichtes (r=0,45, *p*>0,05) signifikant mit der Citalopram-Dosis. Ebenso wenig korreliert die intraindividuelle Citalopram-Konzentration im Serum unter Berücksichtigung des Körpergewichtes (r=0,68, *p*>0,05) oder ohne (r=-0,22, *p*>0,05) signifikant mit der Citalopram-Dosis.
- Schlussfolgerung: Die Hypothese 5b. wird für Citalopram in Speichel und Serum abgelehnt.

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Methodik

5.1.1 Diskussion der Probengewinnung

Die Gewinnung der Speichel- und Serumproben erfolgte bei jedem Patienten nach derselben Vorgehensweise. Da bei den Citalopram-Probanden die Probenentnahme stets kurz vor der Medikamenteneinnahme im Steady State durchgeführt wurde, war bei ihnen die genaue Uhrzeit weniger relevant. Sie variierte für jeden einzelnen Patienten um individuell höchstens 30 Minuten. Bei den MPH-Patienten hingegen wurde die Speichel- oder Serumprobe nach der Medikamenteneinnahme gewonnen und der aus dieser Einnahme resultierende Medikamentenspiegel bestimmt. Aus diesem Grund haben bei ihnen intraindividuelle Schwankungen bezüglich des zeitlichen Abstands zwischen Medikamentenkonsum und Entnahme der jeweiligen Probe einen größeren Einfluss auf den gemessenen Konzentrationswert. Da nicht überwacht wurde, ob und zu welcher exakten Uhrzeit die Probanden ihr MPH-Präparat tatsächlich einnahmen, musste sich auf die Sorgfalt und Disziplin der Probanden bzw. derer Eltern/des Stationspersonals verlassen werden. Diese wurden vor der Studienteilnahme ausdrücklich darum gebeten, während der Probenentnahmezeit besonders gründlich auf die Einhaltung der Einnahmezeiten zu achten. In welchem Umfang dieser Bitte Folge geleistet wurde, bleibt jedoch unklar. Folglich ist nicht eindeutig einzuordnen, inwiefern die ermittelte intraindividuelle Varianz auf die von Tag zu Tag variierende Pharmakokinetik zurückzuführen ist und in welchem Ausmaß unterschiedliche Einnahmezeiten ebenfalls eine Rolle spielen. Auch Art und Zeitpunkt der letzten Nahrungsaufnahme können die Speichelproduktion und damit dessen Zusammensetzung beeinflussen (Chiappin et al. 2007). Das gemeinsame Frühstück erfolgte jedoch jeden Morgen unter Aufsicht der Betreuer und Pfleger in der Tagesklinik und war spätestens 15 Minuten vor der Probengewinnung beendet. Das Putzen der Zähne im Anschluss an das Frühstück wurde genauso durch das Personal überwacht, auch wenn vereinzelte Abweichungen vom Tagesplan möglich sind. Die erwachsenen MPH-Patienten waren bezüglich der Planung ihres Tagesablaufes eigenverantwortlicher. Sie wurden ebenfalls darum gebeten, während des Zeitraumes der Probengewinnung die Zeiten des Frühstücks, Zähneputzen und der Medikamenteneinnahme so konstant wie möglich zu halten. Die Probenentnahme selbst wurde sehr exakt durchgeführt und variierte von Proband zu Proband um intraindividuell höchstens fünf Minuten.

Insgesamt hätte die wahre intraindividuelle Varianz der Medikamentenkonzentrationen im Speichel besser bestimmt werden können, wenn die strikte Einhaltung der äußeren Umgebungsfaktoren sichergestellt worden wäre. Dazu gehört es neben einer genauen Kontrolle der Einnahmezeiten auch sicherzustellen, dass während der Probensammlung eine konstante morgendliche Routine, besonders bezüglich des Frühstücks und des Zähneputzens, befolgt wird.

Die Zeit zwischen Entnahme und Einfrieren der Proben betrug höchstens 50 Minuten. In diesem Zeitraum findet sowohl für Citalopram (Gury et al. 1998) als auch für MPH (Studer et al. 2014) noch kein signifikanter Verfall statt, der die später gemessenen Konzentrationsergebnisse verfälschen könnte.

5.1.2 Diskussion der Probenaufarbeitung

Für die Aufarbeitung wurden alle Proben aufgetaut und anschließend bis zur Messung wieder eingefroren. Mehrmaliges Auftauen und wieder Einfrieren hat nachweislich keinen Einfluss auf die Stabilität von MPH (Studer et al. 2014) oder Citalopram (Castro et al. 2008) in Speichel und Serum.
Die Aufarbeitung der MPH-Proben mit dem Reagenzienkit von ChromSystems® erfolgte in doppelter Ausführung, so dass jede Probe zweifach aufgearbeitet wurde. Zusätzlich wurden jedes Mal Plasma-Kontrollen und Kalibratoren aufgearbeitet, so dass auch ein bei allen Proben durchgeführter Prozessfehler durch Vergleich mit den Referenzwerten aufgefallen wäre. Dass die Plasma-Kontrollen sowie Kalibratoren schon am Anfang komplett erstellt und dann eingefroren und Mixture A sowie Dilution Buffer am Anfang der Aufarbeitungswoche erstellt und anschließend tagelang im Kühlschrank gelagert wurden hat nachweislich keine Konsequenzen für deren chemische Zusammensetzungen (Studer et al. 2014).
Die Aufarbeitung der Citalopram-Proben war wesentlich weniger komplex. Andererseits wurden die Proben aber auch nur einfach aufgearbeitet. Parallel zu jeder Probe wurde zusätzlich eine Kontrolle mit kommerziell erworbenem Speichel oder Serum und einer Citalopram-Lösung mit bekannter Konzentration aufgearbeitet. Aufarbeitungsfehler, die nur bei der Patientenprobe passiert wären, hätte man so jedoch nicht erkennen können. Stark abweichende Konzentrationswerte wurden erneut aufgearbeitet und nachgemessen, wodurch die Fehlerwahrscheinlichkeit minimiert wurde. Das Hinzufügen des aus einer Lösung mit bekannter Protriptylin-Konzentration bestehenden internen Standards zu jeder Probe diente eher der Überprüfung des Mess- als der des Aufarbeitungsverfahrens.

5.1.3 Diskussion der Messverfahren

Das HPLC-MS/MS-Messverfahren der nach Anleitung und mit den Materialien von ChromSystems® aufgearbeiteten MPH-Proben bietet ein vom wahren Konzentrationswert um höchstens 5-6% abweichendes Ergebnis (Studer et al. 2014). Damit können unvermeidbare Messungenauigkeiten für maximal 5-6% und damit ein Viertel des errechneten intraindividuellen Variationskoeffizienten verantwortlich sein. Das ist kein geringer Anteil, jedoch ließe sich auch durch andere etablierte Verfahren zur Messung von MPH-Konzentrationen in Speichel und Serum kein genaueres Ergebnis erreichen (Stegmann et al. 2015; Seçilir et al. 2013).
Die Genauigkeit des hauseigenen HPLC-UV-Messverfahrens von Citalopram-Konzentrationen in Speichel- und Serumproben liegt bei 20%. Es wird täglich standardisiert und vierteljährlich Ringversuchsproben unterzogen.

5.2 Diskussion der Ergebnisse bei den MPH-Patienten

5.2.1 Allgemeine Diskussion der MPH-Konzentrationswerte

Die in der Tabelle 6 aller MPH-Konzentrationswerte eingeklammerten Messergebnisse weichen allesamt stark vom intraindividuellen Mittelwert ab und liegen, wenn ausgeklammert, außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls. Dies bedeutet, dass eine derart große Abweichung unter Berücksichtigung der Streuung der übrigen Speichelkonzentrationswerte des Patienten bei gleichbleibenden äußeren Bedingungen (Dosis, Zeit zwischen Einnahme und Probenentnahme, Gewinnung und Weiterverarbeitung der Probe) unwahrscheinlich ist. Ein Fehler bzw. eine Abweichung bei der Medikamenteneinoder Probenentnahme wurde deshalb als wahrscheinlichste Ursache angenommen. Aus diesem Grund wurden diese Werte als nicht valide bewertet und, sofern nicht anders erwähnt, für alle weiteren Berechnungen und Interpretationen ausgeklammert. Durch diese Herangehensweise fallen die Ergebnisse natürlich besser aus. Bei der Diskussion der Ergebnisse werden jedoch auch die inklusive der Konzentrationswerte außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls errechneten berücksichtigt.

Bei Patient 3 liegt der erste Speichelwert (91,1ng/ml) deutlich niedriger als die übrigen. Auffällig ist, dass die signifikant niedrigere Medikamentenkonzentration im Speichel am ersten Tag der Dosiserhöhung von 30 auf 40mg Equasym™ retard gemessen wurde. Da es sich bei Equasym™ retard um ein SODAS-Präparat („spheroidal oral drug absorption system“, siehe Kapitel „2.3.2 Darreichungsform“) handelt, sollte das gesamte MPH nach spätestens 24 Stunden aus dem Körper ausgeschieden und demnach die Dosis des Vortages irrelevant für den Medikamentenspiegel sein (Spencer et al. 2011). Diese Angaben beziehen sich jedoch nur auf die MPH-Konzentration im Blut. Das pharmakokinetische Profil von Equasym™ retard im Speichel wurde über einen so langen Zeitraum noch nicht erforscht, weshalb eine Restkonzentration in diesem auch einen Tag nach Einnahme denkbar ist. Fraglich bleibt jedoch, ob es selbst dann den großen Konzentrationsunterschied zwischen dem ersten und den nächsten fünf Tagen erklären könnte.

Bei Patient 12 liegen gleich drei Speichelproben und zusätzlich die gewonnene Serumprobe unter der MPH-Nachweisgrenze von 1,5ng/ml. Dies ist bei allen weiteren Patienten bei höchstens einer Probe der Fall. Die wahrscheinlichste Erklärung für diese Auffälligkeit ist eine mangelnde Compliance, da alle weiteren Proben mit MPH-Konzentrationen von mindestens 25ng/ml klar oberhalb der Nachweisgrenze liegen. Insgesamt weisen die 19 Probanden der Kinder- und Jugendpsychiatrie, für deren Medikamenteneinnahme in den meisten Fällen die Eltern zuständig waren, aber eine deutlich bessere Medikamentenadhärenz auf als sie in der Literatur für Kinder mit ADHS-Diagnose beschrieben ist. Von den insgesamt 172 Speichel- und Serumproben, die von den unter 18-jährigen Patienten gewonnen wurden, liegt nur bei sechs Proben die MPH-Konzentration unter der Nachweisgrenze von 1,5ng/ml. Das entspricht, wenn man die am selben Tag entnommenen Speichel- und Serumproben

als eine zählt, einer bei 96,4% aller Probenentnahmen vorliegenden Medikamentenadhärenz. Alle 19 Probanden der Kinder- und Jugendpsychiatrie und damit selbst Patient 12, der mit seinen vier Proben alleine für den Großteil der Non-Compliance verantwortlich ist, nahmen den Speichel- und Serumkonzentrationen zufolge ihre MPH-Medikation in über 50% der Fälle ein. In einer an 254 Kindern und Jugendlichen mit je drei bis vier Speichelproben von Pappadopulos et al. durchgeführten Studie zeigten sich nur 75,2% der Probanden in über der Hälfte der Kontrollen compliant. Außerdem war in 23,5% aller Proben keine messbare MPH-Konzentration nachweisbar (Pappadopulos et al. 2009). Womöglich hat die bei der Aufklärung erfolgte Deutlichmachung der Wichtigkeit einer regelmäßigen zeitlichen Einnahme dafür gesorgt, dass die Compliance in dieser Studie so gut ausfällt. Zudem wussten die beteiligten Probanden, Eltern und Mitarbeiter über den jeweiligen Zeitraum der Probengewinnung genauestens Bescheid und konnten in diesem ihre Anstrengungen bezüglich einer bestmöglichen Medikamentenadhärenz intensivieren. In der Studie von Pappadopulos et al. hingegen wurden über einen längeren Zeitraum hinweg unangekündigt Speichelproben entnommen.

Die MPH-Konzentrationen in den Speichelproben der beiden erwachsenen Patienten 16 und 19 zeigen die mit Abstand stärksten Schwankungen. Sie sind auch, mit Ausnahme der Probe 1 von Patient 8 (9,8ng/ml), die einzigen Probanden mit messbaren MPH-Konzentrationen zwischen 1,5 und 10ng/ml. Aufgrund der um ein Vielfaches höheren Speichelkonzentrationen in den anderen Proben derselben Patienten liegt der Verdacht einer unregelmäßigen Einnahme sehr nahe. Ob die Medikamente entgegen der Absprache schon viele Stunden vorher eingenommen wurden und es sich um eine Restkonzentration handelt, oder ob die Einnahme erst kurz vor der Probenentnahme erfolgte und noch kaum MPH in den Speichel geflutet war, lässt sich nur vermuten. Auch die Möglichkeit, dass das Medikament an dem Tag gar nicht eingenommen wurde, ist denkbar, da die MPH-Konzentration im Speichel (und Serum) nachgewiesenermaßen in Einzelfällen auch 24h nach Einnahme noch über der Nachweisgrenze liegen kann (Kempf 2015). Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass ausgerechnet bei den beiden erwachsenen Patienten mit der im Bezug zum Körpergewicht niedrigsten MPH-Dosierung auch mehr als einen Tag nach der letzten Medikamenteneinnahme noch eine MPH-Restkonzentration im Speichel nachweisbar ist, während es bei den Patienten 12, 22 und 26 mit im Verhältnis zum Körpergewicht sehr viel höheren MPH-Dosen nicht der Fall zu sein scheint. Dass gerade die beiden einzigen erwachsenen und damit für ihre Medikamenteneinnahme allein verantwortlichen Patienten eine solche Varianz zeigen, nährt Zweifel an der Zuverlässigkeit erwachsener ADHS-Patienten beim Management der eigenen gesundheitlichen Verpflichtungen.

5.2.1.1 z-Transformation

Mit Hilfe der z-Transformation wurden die Verhältnisse einer jeden MPH-Konzentration im Speichel zum intraindividuellen Mittelwert prozentual ermittelt (z-Wert) und anschließend die interindividuellen Mittelwerte der z-Werte der Proben 1 bis 10 miteinander verglichen. Dadurch lässt sich erken-

nen, ob bei den natürlichen Schwankungen der intraindividuellen Konzentrationen eine allgemeine Tendenz besteht. Eine solche, ob auf- oder absteigend, könnte Hinweis auf eine signifikante Abweichung beim Gewinnungs-, Aufarbeitungs- oder Messverfahren zwischen den früheren und den späteren Proben sein. Jedoch weichen, sowohl unter Berücksichtigung als auch bei Ausklammern der Daten von Patient 16, die Mittelwerte der intraindividuellen z-Werte aller 10 Proben im interindividuellen Schnitt um weniger als 10% vom intraindividuellen Mittelwert ab. Ein systematischer Fehler im zeitlichen Verlauf der Probengewinnung, -aufarbeitung oder -messung ist nach diesen Ergebnissen sehr unwahrscheinlich.

5.2.2 Allgemeine Diskussion der RS-Konzentrationswerte

Da Ritalinsäure lediglich ein Abbauprodukt von MPH ohne eigene pharmakologisch-aktive Komponente ist, ist deren Bestimmung für das Einstellen einer optimalen Wirkstoffkonzentration im Rahmen des TDM trivial. Interessanter ist ihr Spiegel im Speichel jedoch, wenn es um die Compliance geht. RS verfügt nämlich über eine längere Eliminationshalbwertszeit (Modi et al. 2000) und ist damit im Gegensatz zu MPH auch mehr als 24h nach Medikamenteneinnahme noch im menschlichen Speichel und Serum nachweisbar (Marchei et al. 2010b). Am anschaulichsten ist der Zusammenhang an Patient 12 erklärbar. Dieser ist der einzige Proband, der mutmaßlich an zwei aufeinanderfolgenden Probensammlungen das Medikament nicht eingenommen hatte, nämlich am 26. und 29.06. (Probe 7 und 8). Die MPH-Konzentration liegt in beiden Fällen unter der Nachweisgrenze von 1,5ng/ml. Die RS-Konzentration hingegen liegt in der Probe 7 bei 4,1 und in der Probe 8 bei 1,9ng/ml, was darauf hinweist, dass die letzte Medikamenteneinnahme zum Zeitpunkt der Entnahme der Probe 8 womöglich länger zurücklag als zum Zeitpunkt der Entnahme der Probe 7. Für letztere ist bekannt, dass am Vortag ordnungsgemäß das MPH-Präparat eingenommen wurde, da an diesem (25.06., Probe 6) die RS- und MPH-Konzentrationen entsprechend hoch waren. Dass am 28.06. das MPH-Präparat eingenommen wurde, ist deshalb zumindest fraglich, da die RS-Konzentration am 29.06. sehr viel niedriger ist, als dies am 26.06. oder auch 19.06. je einen Tag nach Einnahme der Fall war. Da jedoch zur langfristigen Pharmakokinetik von RS im Speichel kaum Daten vorliegen, lässt sich nicht seriös abschätzen, wie lange genau am 29.06. die letzte Medikamenteneinnahme zurücklag. Sie könnte vor zwei Tagen durchgeführt worden sein, es könnte aber auch die Einnahme am 25.06. vor der Entnahme der Probe 6 und damit schon vier Tage her sein. Alle drei weiteren Proben von anderen Patienten, in denen die MPH-Konzentration unter der Nachweisgrenze liegt, zeigen höhere RS-Spiegel (19.1=2,5ng/ml; 22.1=3,3ng/ml; 26.9=9,5ng/ml) als die Probe 8 von Patient 12. Da die RS-Konzentration im Serum im Schnitt um mehr als das 100-fache höher liegt als im Speichel und damit auch sehr viel höher als die MPH-Konzentration im Serum, lässt sich RS womöglich im Serum noch länger nachweisen als im Speichel. Wiederum ist es Patient 12, an dem sich dies am besten belegen lässt: Er ist der einzige Proband, in dessen Serumprobe kein MPH nachweisbar ist. Der RS-Spiegel

liegt in dieser Probe aber bei 34,5ng/ml und damit deutlich höher als in allen Speichelproben des Patienten. Diese Studie gibt Hinweise, dass RS-Konzentrationen im Speichel und Serum aufgrund der im Vergleich zu MPH längeren Halbwertszeit eine Mehrinformation über den mutmaßlichen Zeitpunkt der letzten Medikamenteneinnahme geben können. Eine genauere Analyse des RS-Konzentrationsverlaufs in Speichel und Serum über einen Zeitraum von mehreren Tagen wäre nützlich, um die gemessenen RS-Konzentrationen bei Verdacht auf Non-Compliance oder illegale Einnahme sicherer und genauer hinsichtlich des zeitlichen Abstands zum letzten MPH-Konsum interpretieren zu können.

5.2.2.1 Korrelation zwischen RS- und MPH-Konzentrationswerten im Speichel

Dass die meisten der außerhalb des intraindividuellen 95%-Konfidenzintervalls liegenden RS-Konzentrationswerte aus derselben Probe wie die Ausreißer unter den MPH-Konzentrationswerten stammen, ist ein erster Hinweis auf eine stabile Korrelation zwischen MPH- und RS-Konzentration im Speichel. Die Stärke der Korrelation variiert teilweise stark unter den Probanden. Insgesamt deutet der mittlere intraindividuelle Korrelationskoeffizient von r=0,68 auf eine mittlere bis starke Korrelation zwischen MPH- und RS-Konzentration hin. Da dies die erste Studie ist, in der dieser Zusammenhang für Speichel oder Serum untersucht wird, liegen keine Vergleichswerte in der Literatur vor. Rückschlüsse von der RS- auf die MPH-Konzentration im Speichel scheinen nach unseren Ergebnissen aber tendenziell möglich.

Das mittlere Verhältnis von MPH- zu RS-Konzentration im Speichel liegt bei 4,49. Auffallend niedrig ist es beim Patienten 27, bei dem es sogar unter 1 liegt und damit die MPH-Konzentrationen im Schnitt niedrigerer waren als die RS-Konzentrationen. Diese intraindividuell unterschiedlichen Verhältnisse sind auch ein möglicher Grund für den etwas niedrigeren gesamten Korrelationskoeffizienten (r=0,62, siehe Abbildung 35) im Vergleich zum mittleren intraindividuellen Korrelationskoeffizienten. Auch das Verhältnis zwischen den MPH- und RS-Konzentrationen im Speichel wurde noch in keiner weiteren Studie explizit errechnet, obwohl in einigen die dafür nötigen Speichelkonzentrationswerte erhoben wurden. Dass RS trotz der vier- bis fünffach niedrigeren Konzentration insgesamt länger im Speichel nachweisbar bleibt als MPH hängt mit ihrer höheren Eliminationshalbwertszeit (Modi et al. 2000) zusammen.

5.2.2.2 Korrelation zwischen RS- und MPH-Konzentrationswerten im Serum

Der Korrelationskoeffizient der MPH- und RS-Konzentrationen in den Serumproben von r=0,71 deutet auf einen mittleren bis starken, mit dem im Speichel (r=0,68) vergleichbaren Zusammenhang hin. Auch Rückschlüsse von der RS- auf die MPH-Konzentration im Serum scheinen demzufolge tendenziell möglich.

Das mittlere Verhältnis zwischen MPH- und RS-Konzentration im Serum liegt bei 0,05, die durchschnittliche RS-Konzentration in dem Medium also 20-fach höher als die an MPH. In einer anderen wissenschaftlichen Studie lag die RS-Konzentration im Serum sechs Stunden nach Einnahme eines retardierten (OROS-)Präparates (Concerta®) sogar 22- bis 77-fach höher als die MPH-Konzentration (Josefsson und Rydberg 2011). Inwiefern diese Ergebnisse miteinander vereinbar sind, ist schwer festzustellen. Lediglich Marchei et al. erstellten bereits pharmakokinetische Profile für MPH und RS im Plasma nach Einnahme eines langwirksamen MPH-Präparates. Aus diesen lässt sich grob abschätzen, dass die RS-Konzentration zwei Stunden nach Einnahme ca. 10-fach und sechs Stunden nach Einnahme ca. 15-fach höher liegt als die MPH-Konzentration. Die Daten basieren jedoch auf einer relativ kleinen Stichprobe (n=8, Marchei et al. 2010b). Die in unserer Studie gemessenen, exorbitanten RS-Konzentrationen im Serum von zum Teil über 500ng/ml unterstützen die Hypothese, dass RS im Serum noch über mehrere Tage nach Einnahme des MPH-Präparates und auch länger als im Speichel nachweisbar ist.

5.2.2.3 Verhältnis zwischen der RS-Konzentration im Speichel und der im Serum

Gegenteilig zu MPH liegt RS im Serum in einer weitaus höheren Konzentration vor als im Speichel. Durchschnittlich liegt das Verhältnis zwischen der bei fünf Patienten gleichzeitig gemessenen RS-Konzentration im Serum und der im Speichel bei 23,1 zu 1. Vergleicht man die RS-Serum- mit der mittleren RS-Speichel-Konzentration beträgt es 26,4 zu 1. Damit reiht es sich in die Daten bisheriger Studien ein, in denen das Verhältnis zwischen 10-15 zu 1 nach zwei Stunden (Marchei et al. 2010a; Marchei et al. 2010b) und 25 zu 1 nach sechs Stunden (Josefsson und Rydberg 2011) lag.

5.2.3 Allgemeine Diskussion der pH-Werte

Mit einem gemittelten Variationskoeffizienten von 8,14 respektive 7,35%, wenn man nur Probanden mit mindestens fünf vorliegenden Speichel-pH-Werten berücksichtigt, sind die pH-Werte der Speichelproben der Probanden unter MPH-Therapie patientenindividuell konstant.

5.2.4 Konstanz der intraindividuellen MPH-Speichelkonzentrationen

Es wurde die Hypothese gestellt, dass die intraindividuellen MPH-Konzentrationen im Speichel bei gleichbleibender Dosis eine Konstanz von im Schnitt ≤30%CV zeigen. Vergleichswerte aus anderen Studien liegen nicht vor, ebenso wenig zur intraindividuellen Konstanz von MPH-Serumkonzentrationen, auch wenn das TDM von MPH-Patienten über Serumproben laut Leitlinien „dringend empfohlen“ (Hiemke et al. 2011) wird. Da auch keine offiziellen Richtwerte zur nötigen intraindividuellen Konstanz einer Medikamentenkonzentration in einer Matrix vorliegen, damit diese im Rahmen des TDM für allgemeingültige Rückschlüsse auf die tägliche, zum selben Zeitpunkt vorliegende Durchschnittskonzentration genutzt werden kann, wurde sich bei der Bestimmung des Cut-

Offs von 30% am intraindividuellen Variationskoeffizienten von Citalopram-Konzentrationen im Serum orientiert. Der Grund dafür ist, dass TDM von (Es-)Citalopram über Serumproben nicht nur offiziell empfohlen wird (Hiemke et al. 2011), sondern auch im klinischen Alltag etabliert ist. In der Erwachsenen- sowie der Kinder- und Jugendpsychiatrie des Universitätsklinikums Freiburg werden zu diesem Zweck monatliche Blutabnahmen bei entsprechend medikamentös therapierten Patienten durchgeführt. Der durchschnittliche intraindividuelle Variationskoeffizient liegt den einzigen zwei Studien zufolge zwischen 23 und 35% (Reis et al. 2003; Reis et al. 2007). Dieser Wert scheint also ausreichend gering, um TDM für das entsprechende Medikament (Es-/Citalopram) in der entsprechenden Matrix (Serum) zu etablieren. Da die Datenlage jedoch vergleichsweise dünn ist, wurden aus der Datenbank des Neuropharmakologischen Labors des Universitätsklinikums Freiburg weitere acht Es-/Citalopram-Patienten mit je fünf bis zehn unter unveränderten Rahmenbedingungen erhobenen Serumproben herausgefiltert und analysiert. Für sie ergibt sich ein durchschnittlicher Variationskoeffizient von 19,5 respektive 11%, wenn die Werte außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls unberücksichtigt bleiben.

Für die Berechnung des mittleren intraindividuellen Variationskoeffizienten der MPH-Konzentration im Speichel wurde Patient 16 aufgrund der enormen Streuung seiner Konzentrationswerte und der hohen Wahrscheinlichkeit mehrerer Unregelmäßigkeiten bei der Medikamenteneinnahme ausgeschlossen. Ebenfalls unberücksichtigt blieben alle Probanden, deren intraindividuelle Variationskoeffizienten nicht auf mindestens fünf verwertbaren Speichelproben basierten. Die übrig gebliebenen 15 Probanden haben einen mittleren intraindividuellen Variationskoeffizienten von 27,4%. Bei Ausschluss aller außerhalb des intraindividuellen 95%-Konfidenzintervalls liegenden Werte beträgt der gemittelte Variationskoeffizient gar 21,2%. Aus den Studienbeschreibungen der beiden Untersuchungen von Reis et al. ist nicht ersichtlich, ob für die Ermittlung der intraindividuellen Varianz der Citalopram-Serumkonzentrationen Ausreißerwerte ausgeschlossen wurden oder nicht. Deshalb werden die ermittelten Variationskoeffizienten von 23-30 (Reis et al. 2007) bzw. 35% (Reis et al. 2003) mit dem ebenfalls unter Berücksichtigung aller Konzentrationswerte errechneten intraindividuellen Variationskoeffizienten der MPH-Konzentrationen im Speichel (27,4%) verglichen. Selbst unter diesen Bedingungen ist die intraindividuelle Konstanz der MPH-Speichelkonzentrationen vergleichbar bis besser und liegt außerdem unterhalb des selbst gestellten Cut-Offs von 30%. So konnte die Hypothese 1a. angenommen werden. Auch wenn die mit den Daten des Neuropharmakologischen Labors Freiburg ermittelte intraindividuelle Varianz der Citalopram-Serumkonzentrationen noch etwas niedriger liegt (%CV=19,5), weist dieses Ergebnis darauf hin, dass von einem einzelnen im Rahmen des TDM gemessenen MPH-Konzentrationswert im Speichel Rückschlüsse auf die durchschnittliche Speichelkonzentration gezogen werden können und deshalb Speichel eine valide Matrix für das TDM von MPH zu sein scheint.

5.2.5 Korrelation sowie Verhältnis zwischen der MPH-Konzentration im Speichel und der im Serum

Zur Beurteilung der Korrelation zwischen der MPH-Konzentration im Speichel und der im Serum wurde sowohl die zwischen mittlerer Speichel- und Serumkonzentration (r=0,54) als auch die zwischen am selben Tag erhobener Speichel- und Serumkonzentration (r=0,86) errechnet. Letztere gibt offensichtlich den Zusammenhang exakter wieder, da nur gleichzeitig gewonnene Speichel- und Serumproben miteinander verglichen werden, auch wenn die Stichprobe dadurch kleiner wird (n=5). Der Korrelationskoeffizient von 0,86 weist auf eine hohe bis sehr hohe positive, signifikante Korrelation zwischen gleichzeitig gemessenen Speichel- und Serum-MPH-Konzentrationen hin. Die von uns gestellte Hypothese 2 konnte deshalb für MPH angenommen werden. Die Werte decken sich mit der Literatur: In zwei Studien von Marchei et al. wurde ebenfalls eine gute Korrelation (Marchei et al. 2010a: r=0,79; Marchei et al. 2010b: r=0,72) zwischen simultan gemessenen MPH-Konzentrationen in Speichel und Serum festgestellt. Zwischen den gleichzeitig im Speichel und im Serum vorliegenden MPH-Konzentrationen scheint also ein starker Zusammenhang zu bestehen, so dass sich von einer im Speichel gemessenen MPH-Konzentration theoretisch Rückschlüsse auf die zur selben Zeit im Serum vorliegende MPH-Konzentration ziehen lassen könnten. Eine Bestätigung dieser Resultate durch Fokussierung auf die gleichzeitige Entnahme von Speichel- und Serumproben bei MPH-Patienten wäre hilfreich.

Das mittlere Verhältnis zwischen den intraindividuell zum selben Zeitpunkt gemessenen MPH-Konzentrationen im Speichel und denen im Serum beträgt 5,63 ± 1,47 zu 1, das zwischen den intraindividuellen mittleren MPH-Speichelkonzentrationen und den MPH-Konzentrationswerten im Serum 4,65 ± 2,4 zu 1. Diese Ergebnisse decken sich ebenfalls mit den bisher aus der Literatur bekannten Daten. Sie entsprechen sehr genau dem in einem anderen wissenschaftlichen Projekt bei 12 Probanden und ebenfalls zwei Stunden nach Einnahme eines retardierten oder sofort-wirksamen MPH-Präparates gemessenen Verhältnis von 4,0 ± 3,4 zu 1 (Stegmann et al. 2015) und liegen sogar höher als in einer weiteren Studie, in der die Speichelkonzentration zwei Stunden nach Einnahme eines retardierten MPH-Präparates bei 19 Probanden nur etwa doppelt so hoch war wie die Serumkonzentration (Kempf 2015). Gleichzeitig sind die in dieser Studie gemessenen Verhältnisse aber niedriger als in anderen wissenschaftlichen Veröffentlichungen, in denen es ebenfalls zwei Stunden nach Medikamenteneinnahme zwischen 10 (Marchei et al. 2010a) und 13,4 zu 1 (Marchei et al. 2010b) für retardierte MPH-Präparate lag. Die beiden Arbeiten von Marchei et al. hatten mit einem bzw. drei Probanden aber auch eine bedeutend kleinere Stichprobe. Lediglich in derjenigen mit einem Probanden wurden multiple Speichelproben im immer selben Zeitabstand zur Medikamenteneinnahme bei derselben Versuchsperson entnommen (Marchei et al. 2010a), so dass die hier vorgestellte die erste

Arbeit ist, in der dieses Prozedere bei vielen Probanden durchgeführt und ihre Konzentrationsergebnisse gemittelt wurden.

5.2.5.1 Einfluss des Speichel-pH-Wertes auf das Verhältnis zwischen MPH-Konzentration im Speichel und der im Serum

Interessant ist bezüglich des pH-Werts der Speichelproben vor allem, inwiefern er sich auf den Übertritt von MPH aus dem Serum in den Speichel und damit das Verhältnis zwischen den MPH-Konzentrationen in den beiden Matrices auswirkt. Die in der Literatur beschriebene Akkumulation von MPH im Speichel, welche zu einer im Vergleich zum Serum höheren MPH-Konzentration führt (Marchei et al. 2010a; Marchei et al. 2010b; Stegmann et al. 2015), zeigt sich ebenfalls in den Daten dieser Studie (siehe Kapitel „Korrelation sowie Verhältnis zwischen der MPH-Konzentration im Speichel und der im Serum“). In anderen wissenschaftlichen Arbeiten wurde zusätzlich ein Zusammenhang zwischen Speichel-pH-Wert und Verhältnis zwischen MPH-Konzentration in Speichel und Serum dokumentiert (Marchei et al. 2010a; Stegmann et al. 2015). Begründet wird dieser damit, dass sich MPH als leicht basische Struktur verstärkt in sauren Medien ansammele. Je niedriger der pH-Wert des Speichels, desto stärker soll dieser Effekt zu tragen kommen und desto höher die absolute und im Vergleich zum Serum relative MPH-Konzentration im Speichel sein. In einer anderen Untersuchung konnte dieser Zusammenhang jedoch nicht nachgewiesen werden (Marchei et al. 2010b). Für diese Studie wurde die Hypothese gestellt, dass der Speichel-pH-Wert Einfluss auf das Verhältnis zwischen MPH-Speichel- und MPH-Serumkonzentration hat. Um ausreichend zu beurteilen, ob ein solcher Zusammenhang bei den MPH-Probanden in dieser Studie vorliegt oder nicht, wurden verschiedene Herangehensweisen gewählt.

Zur Überprüfung der Hypothese wurden zunächst die patientenspezifischen Verhältnisse zwischen mittlerer MPH-Konzentration im Speichel und MPH-Konzentration im Serum herangezogen und mit den individuellen, mittleren Speichel-pH-Werten derselben Patienten verglichen, was einen durchschnittlichen Korrelationskoeffizienten von r=-0,17 und damit eine kaum vorhandene negative, nicht-signifikante Korrelation ergibt. Die exaktere Methode ist jedoch auch hier die, nur die gleichzeitig erhobenen Speichel-pH-Werte, Serum- und Speichel-MPH-Konzentrationen zu vergleichen. Auf diese Weise werden verzerrende Werte, wie etwa MPH-Konzentrationen im Speichel, die unter teilweise ganz anderen Speichel-pH-Werten gemessen wurden, ausgeklammert. Der sich auf diese Art ergebende, nicht-signifikante Korrelationskoeffizient fällt mit r=-0,04 jedoch noch geringer aus. Aufgrund der geringen Stichprobenzahl (n=5) ist das Ergebnis nur begrenzt aussagekräftig. Auffällig ist jedoch, dass die ohnehin sehr schwache Korrelation zwischen Speichel-pH und Verhältnis zwischen Serum- und Speichel-MPH-Konzentration noch schwächer ausfällt, wenn validere und strengere Kriterien angewendet werden. Dies spricht in der Summe eher gegen einen stimulierenden Einfluss eines niedrigen Speichel-pH-Wertes auf die MPH-Diffusion aus dem Serum in den Speichel. Ein eindeutiger

Zusammenhang zwischen pH-Wert des Speichels und Verhältnis der MPH-Konzentrationen in Speichel und Serum kann also insgesamt nicht nachgewiesen werden, weshalb die Hypothese 3 für MPH abgelehnt werden musste. Da widersprüchliche Ergebnisse zu diesem Sachverhalt in der Literatur vorliegen, sind weitere Studien diesbezüglich nötig. Leider kann diese Studie nur eine begrenzte Anzahl an gleichzeitig gewonnenen Speichel- und Serumwerten vorweisen und verfügt deshalb nur über eingeschränkte Aussagekraft.

5.2.6 Korrelation zwischen den MPH-Konzentrationen im Speichel bzw. Serum und der MPH-Dosis

Zur Erforschung der Korrelation zwischen MPH-Dosis und der resultierenden MPH-Konzentration in Serum und Speichel sowie der Konstanz dieses interindividuellen Zusammenhangs wurde bisher noch kaum wissenschaftliche Studie durchgeführt. Kempf et al. untersuchte zwar bei unterschiedlichen Probanden den MPH-Konzentrationsverlauf in Speichel und Serum nach Einnahme von 20mg eines Retard-Präparates, errechnete jedoch keine Korrelation (Kempf et al. 2015). Deshalb können die ermittelten Ergebnisse mit keinen Werten aus der Literatur verglichen werden. Haupthypothese ist, dass ein Zusammenhang zwischen Dosis und Konzentration besteht und dass dieser stärker wird, wenn man die Dosierung im Verhältnis zum Körpergewicht berechnet. Außerdem wird erörtert, inwiefern sich die Korrelation verändert, wenn man lediglich den Anteil an sofort-wirksamem MPH oder einzelne Präparate isoliert betrachtet.

5.2.6.1 Allgemeine Korrelation zwischen den MPH-Konzentrationen in Speichel bzw. Serum und der MPH-Dosis

Insgesamt ist die Korrelation zwischen MPH-Konzentration in Speichel oder Serum und der MPH-Dosis stärker, wenn das Körpergewicht des Patienten in die Dosierung einfließt. Dies gilt sowohl für die Korrelation zwischen Speichelkonzentration und Gesamtdosis (r=0,69 vs. r=0,54) als auch für die zwischen Speichelkonzentration und Dosis an sofort-wirksamem MPH (r=0,67 vs. r=0,4) sowie die zwischen Serumkonzentration und Dosis an sofort-wirksamem MPH (r=0,83 vs. r=0,74). Lediglich anhand der sowohl mit (r=-0,02) als auch ohne Berücksichtigung des Körpergewichts (r=0,1) nichtsignifikanten Korrelation zwischen Serumkonzentration und Gesamtdosis konnte dieser Zusammenhang weder untermauert noch entkräftet werden. Die Hypothese, dass sich die durch die Einnahme von MPH-Präparaten zu erwartende Wirkstoffkonzentration anhand der Dosis im Verhältnis zum Körpergewicht besser vorhersagen lässt als anhand der reinen Dosis, konnte damit insgesamt sowohl für Speichel als auch für Serum angenommen werden. Aus diesem Grund wird sich in der weiteren Diskussion nur noch auf die Korrelation zur Dosis im Verhältnis zum Körpergewicht bezogen. Der allgemeine Korrelationskoeffizient zwischen der mittleren MPH-Konzentration im Speichel und der MPH-Dosis in mg/kg Körpergewicht aller 21 Probanden liegt bei r=0,69, was einer mittleren bis

hohen, signifikanten Korrelation entspricht. Der Korrelationskoeffizient zwischen der MPH-Konzentration im Serum und der MPH-Dosis in mg/kg Körpergewicht liegt hingegen bei r=-0,02, was auf keine vorhandene Korrelation hinweist. Berücksichtigt man nur die Dosis an sofort-wirksamem MPH, welche für die zwei Stunden nach Medikamenteneinnahme vorliegende Konzentration größtenteils bis allein verantwortlich sein sollte, liegt der Korrelationskoeffizient für Speichel bei r=0,67 und für Serum bei r=0,83. Dies bedeutet, dass zwischen der MPH-Speichelkonzentration und der MPH-Dosis in Abhängigkeit vom Körpergewicht auf jeden Fall ein positiver Zusammenhang zu bestehen scheint. Zwischen der MPH-Serumkonzentration und der Dosis pro Körpergewicht besteht jedoch gar kein Zusammenhang, wenn man die Gesamtdosis betrachtet und ein starker, wenn man nur die Dosis an sofort-wirksamem MPH betrachtet. Da die sofort-wirksame Dosis stärker mit der Konzentration nach zwei Stunden zusammenhängt, wird letzterem Zusammenhang eine größere Aussagekraft zugeschrieben. Insgesamt konnte deshalb die Hypothese, dass zwischen MPH-Konzentration und -Dosis eine Korrelation besteht, für Speichel klar und für Serum unter Vorbehalt angenommen werden. Rückschlüsse von der MPH-Dosis im Verhältnis zum Körpergewicht auf die resultierende MPH-Konzentration im Körper scheinen also besonders für Speichel und vermutlich auch für Serum möglich. Folglich kann auch umgekehrt anhand der MPH-Konzentration in Serum und Speichel eine Aussage bezüglich der vermutlichen MPH-Dosis (bzw. des sofort-wirksamen Anteils) getroffen werden. Wird die MPH-Konzentration innerhalb der ersten drei Stunden nach Einnahme gemessen, muss berücksichtigt werden, dass sie aus pharmakologischer Sicht und auch unseren Ergebnissen zufolge größtenteils bis komplett die Dosis sofort-wirksamen MPH widerspiegelt.

5.2.6.2 Präparat-spezifische Korrelation zwischen den MPH-Konzentrationen in Speichel bzw. Serum und der Dosis in Abhängigkeit vom Körpergewicht

Da sich die verschiedenen MPH-Präparate teilweise stark in ihrer Pharmakokinetik unterscheiden, wurden die beiden häufigsten Präparate, Concerta® und Ritalin® LA, zusätzlich isoliert auf ihren Zusammenhang zwischen der Dosierung in Abhängigkeit vom Körpergewicht und der gemessenen Speichelkonzentration untersucht. Der Korrelationskoeffizient liegt für die acht Ritalin® LA-Patienten bei r=0,81 und für die ebenfalls acht Concerta®-Patienten bei r=0,51. Der Zusammenhang zwischen Ritalin® LA-Dosierung in mg/kg Körpergewicht und MPH-Speichelkonzentration erweist sich somit in dieser Studie als stark bis sehr stark, der zwischen Concerta®-Dosierung in mg/kg Körpergewicht und MPH-Speichelkonzentration lediglich als gering bis mittelstark ausgeprägt und nicht-signifikant. Sowohl bei Ritalin® LA als auch bei Concerta® handelt es sich um Retard-Präparate, deren Mechanismen der Wirkstofffreisetzung jedoch nicht auf demselben Schema basieren. Da der Zusammenhang zwischen Dosis pro Körpergewicht und MPH-Spiegel im Speichel zwei Stunden nach Einnahme bei Ritalin® LA stärker ist, ist eine größere pharmakokinetische Varianz bei Concerta®-Präparaten eine mögliche Erklärung. Zwar ist sowohl in SODAS-Präparaten wie Ritalin® LA (50%) als auch in OROS-

Präparaten wie Concerta® (22%) ein konstanter Anteil sofort-wirksamen MPH enthalten (Kappeler 2007), dessen Freisetzung kann jedoch verschieden zuverlässig sein. Bei Ritalin® LA ist das sofort-wirksame MPH in Micropellets verpackt, bei Concerta® macht es den äußersten Überzug der Tablette aus. Über eine unterschiedlich starke Varianz des pharmakokinetischen Profils der beiden Präparate ist nichts bekannt, jedoch setzt Ritalin® LA bekanntermaßen innerhalb der ersten vier Stunden nach Einnahme bei gleicher Gesamtdosierung eine doppelt so hohe MPH-Menge wie Concerta® in den Blutkreislauf frei (Markowitz et al. 2003). Eine leichte Beeinflussung der Medikamentenabsorption kann deshalb bei Concerta®-Patienten einen verhältnismäßig größeren Einfluss auf den Gesamtmedikamentenspiegel nach zwei Stunden haben. Aufgrund der relativen kleinen Stichproben (je n=8) kann die unterschiedliche Korrelation bei den beiden Präparaten aber auch schlicht streuungsbedingt sein. Da zu lediglich drei der acht Ritalin® LA-Probanden eine MPH-Serumkonzentration vorlag, wurde auf das Ermitteln einer Präparat-spezifischen Korrelation zwischen Serumkonzentration und Dosis pro Körpergewicht verzichtet und diese nur für Concerta®-Patienten errechnet, von denen immerhin fünf eine verwertbare Serumkonzentration aufwiesen. Deren Korrelationskoeffizient liegt bei r=0,83. Dies weist auf einen starken und signifikanten Zusammenhang zwischen der MPH-Konzentration im Serum und der MPH-Dosis in mg/kg Körpergewicht bei Concerta®-Patienten hin. Die Stichprobe ist jedoch grenzwertig klein, so dass eine Überprüfung des Ergebnisses mit einer größeren Stichprobe vor dem Ziehen von Rückschlüssen notwendig ist.

5.3 Diskussion der Ergebnisse bei den Citalopram-Patienten

5.3.1 Allgemeine Diskussion der Citalopram-Konzentrationswerte

Der Verlauf der zehn Citalopram-Speichelkonzentrationswerte bei Patient 20, dessen Dosis und Komedikation zwischen der siebten und der achten Probe geändert wurde, deutet auf einen Zusammenhang zwischen Dosis und Speichelkonzentration hin. Die Speichelproben 8 bis 10 sind zwar theoretisch weder für die ursprüngliche, noch für die neue Dosis aussagekräftig, da sich der Patient zum Zeitpunkt der jeweiligen Entnahmen noch nicht im „Steady State“ befand. Dennoch lässt sich schon am ersten Tag nach dem Wechsel von 20mg auf 10mg Cipralex® (Escitalopram) ein sofortiger, signifikanter Abfall der Citalopram-Konzentration im Speichel beobachten. Während die durchschnittliche Citalopram-Konzentration der ersten sieben Speichelproben bei 9,86ng/ml liegt, beträgt sie in den letzten drei Speichelproben bei halber Escitalopram-Dosis 5ng/ml (siehe Abbildung 40). Die Medikamentenkonzentrationen in den Speichelproben von Patientin 17 unterliegen drastischen Schwankungen, die an Unregelmäßigkeiten bei der Medikamenteneinnahme denken lassen. Da Citalopram auch länger als 24 Stunden nach Einnahme noch in Serum und Speichel nachweisbar ist und sich alle Patienten zu Beginn der Probensammlung im Steady State befanden, fällt die Medikamentenkonzentration auch bei mehrtägiger Einnahme, im Gegensatz zum MPH-Spiegel, nicht auf 0ng/ml.

Deshalb ist bei einem über mehrere Tage verlaufenden, kontinuierlichen Abfall des Citalopram-Spiegels auch an eine an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen versäumte Einnahme zu denken. Konkret ist dies bei den Speichelproben 4 bis 6 der Patientin 17 der Fall, die an drei aufeinanderfolgenden Tagen (27., 28. und 29.06.) gewonnen wurden und einen graduellen Abfall des Citalopram-Spiegels von 81 auf 34 und schließlich 9ng/ml beschreiben. In Rücksprache mit dem verantwortlichen ärztlichen Personal konnten keine dokumentierten Patientenauffälligkeiten in diesem Zeitraum oder generelle Zweifel an der Patienten-Compliance festgestellt werden, so dass es nur beim Verdacht bleibt.

5.3.1.1 z-Transformation

Die Durchführung der z-Transformation der Citalopram- erfolgte nach demselben Muster wie die der MPH-Speichelkonzentrationswerte. Ziel war eine interindividuelle Analyse der intraindividuellen z-Werte der Citalopram-Speichelkonzentrationen in den Proben 1 bis 10. Dadurch sind Rückschlüsse auf den allgemeinen Verlauf und eventuelle zeitliche Entwicklungstendenzen der Konzentrationsprofile zwischen den Speichelproben 1 bis 10 möglich. Eine solche, ob auf- oder absteigend, könnte Hinweis auf eine signifikante Abweichung beim Gewinnungs-, Aufarbeitungs- oder Messverfahren zwischen den früheren und den späteren Proben sein. Aufgrund der geringen Probandenzahl (n=6) ist die z-Transformation jedoch schwierig zu deuten, da bereits ein Ausreißer-Wert eines Probanden den interindividuellen z-Wert stark in eine bestimmte Richtung verzerren kann. Trotz der dementsprechend auch enormen Standardabweichungen liegen die interindividuellen Mittelwerte der Proben 1 bis 5 jedoch ohne allgemeine an- oder absteigende Tendenz nahe am mittleren z-Wert von 100%. Die durchschnittliche Abweichung vom mittleren z-Wert überschreitet bei keiner der ersten fünf Proben die 10%-Grenze. Auch die interindividuellen Mittelwerte der Proben 6 und 7 weichen um höchstens 30% vom mittleren z-Wert ab, zeigen jedoch einen im Verlauf absteigenden Trend des z-Wertes. Aufgrund der geringen Zahl an Probanden, von denen mehr als sieben verwertbare Speichelproben entnommen wurden (n=2), sind die interindividuellen mittleren z-Werte der Speichelkonzentration der Proben 8 bis 11 kaum auswertbar. Sie haben eine weitaus stärkere Abweichung vom Mittelwert und liegen teilweise stark darunter (Probe 8 & 9) oder darüber (Probe 10 & 11). Die Ergebnisse deuten insgesamt darauf hin, dass ein systematischer Fehler im zeitlichen Verlauf der Probengewinnung, -aufarbeitung oder -messung zwischen den Proben 1 und 7 unwahrscheinlich ist. Über die allgemeine Entwicklung der Speichelkonzentrationsergebnisse der Proben 8 bis 11 lassen sich aufgrund der zu geringen Stichprobengröße keine seriösen Rückschlüsse ziehen.

5.3.2 Allgemeine Diskussion der pH-Werte

Mit einem durchschnittlichen Variationskoeffizienten von 8,83% sind die pH-Werte der Speichelproben der Probanden unter Citalopram- und Escitalopram-Therapie patientenindividuell ähnlich konstant wie bei denen unter MPH-Therapie.

5.3.3 Konstanz der intraindividuellen Citalopram-Speichelkonzentrationen

Der mittlere intraindividuelle Variationskoeffizient der Citalopram-Konzentrationen im Speichel von 39,3 bzw. 46% weist darauf hin, dass TDM über Serumproben bei Citalopram zuverlässiger zu sein scheint als über Speichelproben. Der intraindividuelle Variationskoeffizient liegt für Citalopram-Serumproben je nach Studie zwischen 23 und 35% (Reis et al. 2003; Reis et al. 2007) bzw. laut den selbst ausgewerteten Daten des Neuropharmakologischen Labors sogar bei nur 19,5% und damit in jeder Hinsicht signifikant niedriger. Dass intraindividuelle Medikamentenkonzentrationsprofile im Speichel prinzipiell auch sehr viel konstanter ausfallen können, zeigen die MPH-Ergebnisse. Generell stellt sich aufgrund der starken intraindividuellen Streuung der Citalopram-Konzentrationen im Speichel genauso wie bei den beiden erwachsenen MPH-Patienten die Compliance-Frage. Die Messergebnisse der Probandin 13, welche sich als Einzige während der Probensammlung in stationärer Betreuung der Kinder- und Jugendpsychiatrie befand und deren Medikamenteneinnahme mutmaßlich am engmaschigsten überwacht wurde, zeigen allerdings auch keine stärkere Konstanz. Insgesamt scheint der Citalopram-Spiegel im Serum, wenn er jeden Tag im selben Abstand zur Medikamenteneinnahme gemessen wird, Studienergebnissen und eigenen Auswertungen zufolge eine größere intraindividuelle Konstanz aufzuweisen als der im Speichel. Dieser Umstand ist ein Hinweis darauf, dass Serumproben zum TDM von Citalopram und Escitalopram besser geeignet sind als Speichelproben. Unsere Hypothese, dass die intraindividuellen Citalopram-Konzentrationen im Speichel unter konstanten Rahmenbedingungen eine im Vergleich zum Serum niedrigere oder vergleichbare Streuung haben, musste deshalb abgelehnt werden.

5.3.4 Korrelation zwischen der Medikamentenkonzentration im Speichel und der im Serum

Das durchschnittliche Verhältnis zwischen Speichel- und Serumkonzentration von 0,87 ± 0,57 respektive 0,65 ± 0,28, wenn Patient 15 ausgeklammert wird, zeigt, dass die Citalopram-Konzentration im Serum beim selben Patienten durchschnittlich leicht höher ausfällt als die im Speichel. Obwohl es sich bei Citalopram um eine leicht basische Substanz handelt (Analytical Methods for Therapeutic Drug Monitoring and Toxicology 2011), scheint es im Gegensatz zu MPH nicht im vergleichsweise saureren Speichel zu akkumulieren. Dieses Ergebnis deckt sich nicht mit den Daten einer anderen Studie von Castro et al. aus dem Jahr 2008, laut derer das Verhältnis zwischen Citalopram-Konzentration im Speichel und der im Serum bei 1,58 liegt (Castro et al. 2008).

Der Korrelationskoeffizient zwischen mittlerer Speichel- und Serumkonzentration beträgt r=0,92, was einer sehr hohen und signifikanten Korrelation entspricht. Dementsprechend konnte Hypothese 2 auch für Citalopram angenommen werden. Dies deutet darauf hin, dass Rückschlüsse von den Speichel- auf die Serumkonzentration und umgekehrt möglich sein sollten.

5.3.4.1 Einfluss des Speichel-pH-Wertes auf das Verhältnis zwischen Citalopram-Konzentration im Speichel und der im Serum

Über den Einfluss des Speichel-pHs auf das Verhältnis der Citalopram-Konzentration im Speichel zu der im Serum ist aus der Literatur nichts bekannt. Auch wenn die Speichelkonzentration in unserer Studie etwas niedriger als die im Serum ist, ist es dennoch möglich, dass Citalopram als leicht basische Substanz (Analytical Methods for Therapeutic Drug Monitoring and Toxicology 2011) bei niedrigerem Speichel-pH verstärkt in diesen diffundiert.

Die Ergebnisse aus dieser Studie lassen diesbezüglich keine klare Aussage zu. Einerseits besteht zwischen dem Verhältnis aus mittlerer Speichel- und Serumkonzentration und dem durchschnittlichen Speichel-pH-Wert praktisch kein Zusammenhang (r=-0,21), andererseits korreliert das Verhältnis aus gleichzeitig erhobener Speichel- und Serumkonzentration sehr stark und dennoch nicht-signifikant mit dem zum selben Zeitpunkt gemessenen Speichel-pH-Wert (r=-0,99). Letztere Korrelation weist darauf hin, dass ein niedrigerer Speichel-pH-Wert zu einer Citalopram-Akkumulation im Speichel und damit einer im Vergleich zum Serum erhöhten Speichelkonzentration führen könnte. Die Probandenzahl ist jedoch zu klein (n=3), um valide Schlussfolgerungen treffen zu können. Die von uns gestellte Hypothese, dass der Speichel-pH-Wert das Verhältnis zwischen Speichel- und Serumkonzentration beeinflusst, konnte deshalb nicht bestätigt werden. Eine ausführlichere Studie, welche sich auf die gleichzeitig erhobenen Werte für Speichel-pH, Speichel- und Serum-Konzentration fokussiert und über eine größere Probandenzahl verfügt, wäre geeignet für eine fundierte Überprüfung der Hypothese.

5.3.5 Korrelation zwischen den Medikamentenkonzentrationen in Speichel bzw. Serum und der Dosis

Die Ergebnisse zeigen, dass sowohl die mittlere Citalopram-Konzentration im Speichel als auch die Citalopram-Konzentration im Serum stärker mit der Dosis zu korrelieren scheinen, wenn man letztere im Verhältnis zum Körpergewicht betrachtet. Dies zeigt sich sowohl in der Korrelation zwischen Speichel- (r=0,63 vs. r=0,45), als auch in der zwischen Serumkonzentration und Dosis (r=0,68 vs. r=-0,22). Aufgrund der kleinen Stichproben sind jedoch alle gemessenen Korrelationen nicht-signifikant. Die Hypothese, dass der Zusammenhang zwischen Speichel- oder Serumkonzentration und Dosis unter Berücksichtigung des Körpergewichtes stärker wird, wird trotz der großen Unterschiede zwischen den Korrelationskoeffizienten deshalb nicht angenommen.

Der positive Zusammenhang zwischen der mittleren Citalopram-Konzentration im Speichel bzw. der Citalopram-Konzentration im Serum und der Citalopram-Dosis in Abhängigkeit vom Körpergewicht deuten darauf hin, dass Rückschlüsse auf die Citalopram-Dosis im Verhältnis zum Körpergewicht anhand der gemessenen Citalopram-Konzentration im Speichel und Serum und vice versa potentiell möglich sind. Da die Ergebnisse durch die kleine Stichprobenzahl jedoch nicht-signifikant ausfallen, kann die von uns gestellte Hypothese, dass ein genereller Zusammenhang zwischen Speichel- bzw. Serumkonzentration und Dosis besteht, trotzdem nicht bestätigt werden.

Inwiefern sich dieser Zusammenhang zwischen Citalopram- und Escitalopram-Probanden unterscheidet, wurde nicht untersucht. Einerseits wären die Stichproben bei einer weiteren Unterteilung wieder so klein geworden, dass die Ergebnisse kaum Aussagekraft hätten, andererseits sind die pharmakokinetischen Eigenschaften von Citalopram und Escitalopram auch ähnlich genug (Brosen und Naranjo 2001), dass eine Unterscheidung nicht zwingend notwendig ist.

5.4 Generelle Diskussion

Insgesamt zeigt der niedrige intraindividuelle Variationskoeffizient der MPH-Speichelkonzentrationen (%CV=21,2 bzw. 27,4), dass MPH nach einem intraindividuell ausreichend konstanten Mechanismus aus dem Serum in den Speichel zu diffundieren scheint. Dadurch besitzt ein einzelner Speichelkonzentrationswert Aussagekraft über die durchschnittliche tägliche Medikamentenkonzentration, so dass das TDM von MPH über Speichelproben theoretisch möglich ist. Dafür spricht auch die starke Korrelation zwischen gleichzeitig gemessenen Speichel- und Serumkonzentrationen (r=0,86, *p* (einseitig)<0,05), welche jedoch durch eine größere Stichprobe noch besser belegt werden sollte. Ob der Speichel-pH-Wert tatsächlich negativ mit dem Verhältnis zwischen Speichel- und Serumkonzentration korreliert, bleibt weiter unklar. Einige Studien konnten einen solchen Effekt nachweisen (Marchei et al. 2010a; Stegmann et al. 2015), andere (Marchei et al. 2010b), ebenso wie die unsere, nicht. Eine groß angelegte Untersuchung könnte diesen Sachverhalt klären. Es stellt sich jedoch die Frage, inwiefern eine Orientierung an den MPH-Konzentrationen im Serum überhaupt notwendig ist. Schließlich ist eine Etablierung von TDM über Serumgewinnung für MPH aufgrund des niedrigen durchschnittlichen Probandenalters unrealistisch. Zudem scheint die MPH-Speichelkonzentration ebenso gut mit der Dosis zu korrelieren (r=0,69 (*p*<0,01) zur gesamten, r=0,67 (*p*<0,01) zur sofort-wirksamen Dosis) wie die MPH-Konzentration im Serum (r=-0,02 (*p*>0,05) zur gesamten, r=0,83 (*p*<0,01) zur sofort-wirksamen Dosis). Wenn sich ein ähnlich starker Zusammenhang auch zur Wirkung zeigt, könnten direkt therapeutische Referenzwerte für die MPH-Konzentration im Speichel ermittelt werden, ohne dass eine Umrechnung über die Serumkonzentrationswerte nötig wäre. Aus diesem Grund wäre eine Studie zur Korrelation zwischen MPH-Konzentrationsspiegeln im Speichel und klinischer Wirkstärke neben einer mit engmaschigerer Probanden-Betreuung durchgeführten Überprüfung des von uns

errechneten intraindividuellen Variationskoeffizienten der nächste Schritt zur Etablierung von TDM von MPH über Speichelproben. Die gute Korrelation zwischen Speichelkonzentration und MPH-Dosis deutet außerdem darauf hin, dass gemessene MPH-Konzentrationen im Speichel nicht nur intra-, sondern sogar interindividuell miteinander vergleichbar sein könnten. Demzufolge wäre auch das Erstellen eines dosisbezogenen Referenzbereiches möglich, mit dessen Hilfe sich der zu erwartende MPH-Speichelkonzentrationswert anhand der Dosis pro Körpergewicht im Vorhinein einschätzen ließe. Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass sich dieser eventuell sogar für einzelne Präparat spezifisch ermitteln ließe (r=0,81 (p<0,05) für Korrelation zwischen Ritalin® LA-Dosis und Speichelkonzentration).

Was für einen Einfluss die Methodik der Speichelgewinnung auf die Konzentrationsergebnisse hat, lässt sich nicht beurteilen. Neben dem von uns genutzten Salivette®-System von Sarstedt (siehe Kapitel „Probenentnahme und Lagerung“) sind auch andere Verfahren zugelassen, darunter das Platzieren eines Pads unter der Zunge, das Spülen und Gurgeln (und anschließende Ausspucken) mit einer zitronensäurehaltigen Lösung oder die Speichelgewinnung mittels eines Wattestäbchens. Auch wenn für MPH diesbezüglich keine Daten vorliegen, wurde für die strukturell ähnlichen Stoffe Amphetamin, Metamphetamin und Kokain bereits ein je nach Speichelgewinnungsverfahren signifikant variierendes Konzentrationsergebnis nachgewiesen (Langel et al., 2008). Bei weiteren Studien zum Verhalten von MPH im Speichel sollte dieser Faktor berücksichtigt und sich bei der Etablierung von Referenzwerten gegebenenfalls auf ein oder mehrere gültige Kollektionssysteme festgelegt werden. Theoretisch wäre das TDM von MPH auch über andere alternative Matrices möglich. Jedoch wurde bisher lediglich die Möglichkeit der Detektion von MPH im Schweiß nachgewiesen (Marchei et al. 2010a). Deshalb macht eine weitere Fokussierung auf das nach aktuellem Stand am meisten erforschte Medium Speichel auch aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse am meisten Sinn.

Die Ergebnisse zur Citalopram-Bestimmung im Speichel sind weniger aussichtsreich. Der hohe intraindividuelle Variationskoeffizient (%CV=40,1 bzw. 46) weist darauf hin, dass das bereits etablierte Verfahren von TDM über Serum (%CV=11-19,5 nach eigener Auswertung, %CV=23-35 nach Reis et al. 2003; Reis et al. 2007) geeigneter zu sein scheint. Zu klären bleibt jedoch in zukünftigen Studien die Frage, ob man bei täglichen Messungen von Serumkonzentrationen für diese ebenfalls eine höhere Schwankung beobachten würde bzw. ob sich der hohe intraindividuelle Variationskoeffizient der Speichelkonzentrationen bei nur monatlicher Messung aufgrund eines gewissen Schwankungsausgleiches senken ließe. Immerhin scheint zwischen Serum- und Speichelkonzentrationen ein so ausgeprägter Zusammenhang zu bestehen (r=0,92, p<0,05), dass man eine sich weniger stark voneinander unterscheidende Konstanz der Citalopram-Konzentrationen in den beiden Matrices erwarten würde.

6 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde die intraindividuelle Varianz von unter stabilen Rahmenbedingungen erhobenen MPH (Methylphenidat)- und Citalopram-Konzentrationen im Speichel erforscht. Diese wurde zuvor noch für keines der beiden Medikamente untersucht, ist aber essentiell zur Etablierung von therapeutischem Drug Monitoring (TDM) über das entsprechende Medium. Generell wird TDM über Serumproben durchgeführt und für alle Psychopharmaka sowie in besonderem Maße bei Kindern empfohlen. Das Nutzen von Speichelproben bietet jedoch signifikante Zeit-, Personal- und Materialeinsparungen. Vor allem bei Kindern fällt zudem das Vermeiden von zum Teil schwerem psychischen und physischen Stress durch die Möglichkeit der nicht-invasiven Probengewinnung ins Gewicht. Für MPH und Citalopram als mit am häufigsten an Kinder und Jugendliche verschriebene Psychopharmaka würde die Etablierung von TDM über Speichelproben deshalb große Relevanz haben.

Um die intraindividuelle Konstanz des MPH- und Citalopram-Spiegels im Speichel zu untersuchen, wurden im Rahmen dieser Studie von entsprechend medikamentös therapierten Probanden (MPH: n=21, Durchschnittsalter 12,5 Jahre; Citalopram: n=6, Durchschnittsalter 37 Jahre) unter konstanter Dosis und gleichbleibenden Rahmenbedingungen (wie dem zeitlichen Abstand zwischen Medikamenteneinnahme und Probengewinnung sowie der Komedikation) jeweils bis zu 10 Speichelproben und eine Serumprobe an verschiedenen Tagen entnommen. Die MPH-Konzentrationswerte wurden mittels HPLC-MS/MS-Messung im Labor Staber in Klipphausen, die Citalopram-Konzentrationswerte mittels HPLC-UV-Messung im neuropharmakologischen Labor der Uniklinik Freiburg ermittelt.

Die zentralen Ergebnisse zeigen, dass MPH-Konzentrationen im Speichel intraindividuell ausreichend stabil (%CV=21,2) und damit prinzipiell zum TDM geeignet sind. Zwischen gleichzeitig erhobenen MPH-Konzentrationen in Speichel und Serum besteht ein signifikanter Zusammenhang (r=0,86). Ein Einfluss des Speichel-pH-Wertes auf deren Verhältnis kann jedoch nicht bestätigt werden (r=-0,04). Zudem zeigt sich eine signifikante Korrelation zwischen MPH-Dosis pro Körpergewicht und Speichelkonzentration (r=0,67-0,69). Die Citalopram-Konzentrationen im Speichel sind hingegen intraindividuell sehr viel variabler (%CV=40,1) als diejenigen von MPH oder Citalopram im Serum.

Insgesamt deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass MPH an verschiedenen Tagen unter konstanten Rahmenbedingungen in intraindividuell ähnlich hohen Dosen im Speichel nachweisbar und TDM von MPH-Präparaten über Speichel potentiell möglich ist. Zudem scheinen anhand der Speichelkonzentration auch Rückschlüsse auf Serumkonzentration sowie die Dosis pro Körpergewicht gezogen werden können. Für Citalopram dagegen scheint Speichel trotz geringerer Stichprobe (n=6) weniger zum TDM geeignet; auch, weil TDM über Serum für Citalopram bereits etabliert ist und eine bessere intraindividuelle Konstanz aufweist (%CV=11-35).

7 Literaturverzeichnis

Abramovitch, A.; Dar, R.; Mittelman, A.; Wilhelm, S. (2015): Comorbidity Between Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and Obsessive-Compulsive Disorder Across the Lifespan: A Systematic and Critical Review. In: *Harvard Review of Psychiatry* 23 (4), S. 245–262.

Adler, L. A.; Orman, C.; Starr, H. L.; Silber, S.; Palumbo, J.; Cooper, K. et al. (2011): Long-term safety of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: an open-label, dose-titration, 1-year study. In: *Journal of clinical psychopharmacology* 31 (1), S. 108–114.

Alles, G. A. (1933): The comparative physiological actions of the dl-β-phenylisopropylamines. I. Pressor effect and toxicity. In: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*

American Psychiatric Association (2004) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association (DSM Library).

American Psychiatric Association (2010): Practice Guideline For The Treatment of Patients With Major Depressive Disorder, Third Edition.

American Psychiatric Association (2013): American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition. Arlington, VA.

Analytical Methods for Therapeutic Drug Monitoring and Toxicology (2011): John Wiley & Sons, Inc.

Anastopoulos, A. D.; DuPaul, G. J.; Weyandt, L.; Morrissey-Kane, E.; Sommer, L.; Rhoads, L. et al. (2016): Rates and Patterns of Comorbidity Among First-Year College Students With ADHD. In: *Journal of clinical child and adolescent psychology: the official journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53*, S. 1–12.

Angelucci, F.; Brene, S.; Mathe, A. A. (2005): BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models. In: *Mol Psychiatry* 10 (4), S. 345–352.

Apler, A. (2011): Citalopram for major depressive disorder in adults: a systematic review and meta-analysis of published placebo-controlled trials. In: *BMJ Open* 1 (2), S. e000106.

Aps, J. K. M.; Martens, L. C. (2005): Review: The physiology of saliva and transfer of drugs into saliva. In: *Forensic science international* 150 (2-3), S. 119–131.

Aravagiri, M.; Teper, Y.; Marder, S. R. (1999): Pharmacokinetics and tissue distribution of olanzapine in rats. In: *Biopharmaceutics & drug disposition* 20 (8), S. 369–377.

Arcieri, R.; Germinario, A. P.; Bonati, M.; Masi, G.; Zuddas, A.; Vella, S. et al. (2012): Cardiovascular measures in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder who are new users of methylphenidate and atomoxetine. In: *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 22 (6), S. 423–431.

Arcos-Burgos, M.; Jain, M.; Acosta, M. T.; Shively, S.; Stanescu, H.; Wallis, D. et al. (2010): A common variant of the latrophilin 3 gene, LPHN3, confers susceptibility to ADHD and predicts effectiveness of stimulant medication. In: *Molecular psychiatry* 15 (11), S. 1053–1066.

Arnsten, A. F.; Goldman-Rakic, P. S. (1985): Alpha 2-adrenergic mechanisms in prefrontal cortex associated with cognitive decline in aged nonhuman primates. In: *Science (New York, N.Y.)* 230 (4731), S. 1273–1276.

Arnsten, A. F. T. (2011): Catecholamine Influences on Dorsolateral Prefrontal Cortical Networks. In: *Biological psychiatry* 69 (12), S. e89-e99.

Asadi-Pooya, A. (2005): Drug compliance of children and adolescents with epilepsy. In: *Seizure* 14 (6), S. 393–395.

Assessing Adults With ADHD and Comorbidities (2009). In: *Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry* 11 (1), S. 25.

Atmaca, M.; Kuloglu, M.; Tezcan, E.; Unal, A. (2002): Efficacy of citalopram and moclobemide in patients with social phobia: some preliminary findings. In: *Human psychopharmacology* 17 (8), S. 401–405.

Bange, F.; Le Heuzey, M-F; Acquaviva, E.; Delorme, R.; Mouren, M-C (2014): Cardiovascular risks and management during Attention Deficit Hyperactivity Disorder treatment with methylphenidate. In: *Archives de pediatrie: organe officiel de la Societe francaise de pediatrie* 21 (1), S. 108–112.

Barbas, H.; Zikopoulos, B.; Timbie, C. (2011): Sensory pathways and emotional context for action in primate prefrontal cortex. In: *Biological psychiatry* 69 (12), S. 1133–1139.

Barkley, R. A.; McMurray, M. B.; Edelbrock, C. S.; Robbins, K. (1990): Side effects of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systemic, placebo-controlled evaluation. In: *Pediatrics* 86 (2), S. 184–192.

Bates, D. W.; Gawande, A. (2003): Improving safety with information technology. In: *The New England journal of medicine* 348 (25), S. 2526–2534.

Baumann, P. (1996): Pharmacology and pharmacokinetics of citalopram and other SSRIs. In: *International clinical psychopharmacology* 11 Suppl 1, S. 5–11.

Baumeister, A. A.; Henderson, K.; Pow, J. L.; Advokat, C. (2012): The Early History of the Neuroscience of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Journal of the History of the Neurosciences. In: *Journal of the History of the Neurosciences* 21 (3), S. 263–279.

Beck, A. T. (1976): Cognitive therapy and the emotional disorders: International Universities Press.

Belmaker, R. H. (2004): Bipolar disorder. In: *The New England journal of medicine* 351 (5), S. 476–486.

Belmaker, R. H.; Agam, G. (2008): Major depressive disorder. In: *The New England journal of medicine* 358 (1), S. 55–68.

Berman, R. M.; Cappiello, A.; Anand, A.; Oren, D. A.; Heninger, G. R.; Charney, D. S.; Krystal, J. H. (2000): Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. In: *Biological psychiatry* 47 (4), S. 351–354.

Biederman, J.; Wilens, T.; Mick, E.; Spencer, T.; Faraone, S. V. (1999): Pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder reduces risk for substance use disorder. In: *Pediatrics* 104 (2), S. e20.

Biederman, J.; Kwon, A.; Aleardi, M.; Chouinard, V.; Marino, T.; Cole, H. et al. (2005): Absence of gender effects on attention deficit hyperactivity disorder: findings in nonreferred subjects. In: *The American journal of psychiatry* 162 (6), S. 1083–1089.

Biederman, J.; Mick, E.; Surman, C.; Doyle, R. et al. (2006): A Randomized, Placebo-Controlled Trial of OROS Methylphenidate in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. In: *Biological psychiatry* 59 (9), S. 829–835.

Birmaher, B.; Greenhill, L. L.; Cooper, T. B.; Fried, J.; Maminski, B. (1989): Sustained release methylphenidate: pharmacokinetic studies in ADDH males. In: *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 28 (5), S. 768–772. DOI: 10.1097/00004583-198909000-00020.

Birnbaum, S.; Gobeske, K. T.; Auerbach, J.; Taylor, J. R.; Arnsten, A. F. (1999): A role for norepinephrine in stress-induced cognitive deficits: alpha-1-adrenoceptor mediation in the prefrontal cortex. In: *Biological psychiatry* 46 (9), S. 1266–1274.

Bøgesø, K. P.; Sánchez, C. (2012): The Discovery of Citalopram and Its Refinement to Escitalopram. In: Analogue-Based Drug Discovery III: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, S. 269–294.

Bogner, H. R.; Lin, J. Y.; Morales, K. H. (2006): Patterns of Early Adherence to the Antidepressant Citalopram Among Older Primary Care Patients: the Prospect Study. In: *International journal of psychiatry in medicine* 36 (1), S. 103–119.

Bolhuis, M. S.; van Altena, R.; van Hateren, K.; Lange, W. C. de; Greijdanus, B.; Uges et al. (2013): Clinical validation of the analysis of linezolid and clarithromycin in oral fluid of patients with multidrug-resistant tuberculosis. In: *Antimicrobial agents and chemotherapy* 57 (8), S. 3676–3680.

Borlongan, C. V.; Skinner, S. J. M.; Geaney, M.; Vasconcellos, A. V.; Elliott, R. B.; Emerich, D. F. (2004): CNS grafts of rat choroid plexus protect against cerebral ischemia in adult rats. In: *Neuroreport* 15 (10), S. 1543–1547.

Boyer, E. W.; Shannon, M. (2005): The serotonin syndrome. In: *The New England journal of medicine* 352 (11), S. 1112–1120.

Boyer, P. A.; Skolnick, P.; Fossom, L. H. (1998): Chronic administration of imipramine and citalopram alters the expression of NMDA receptor subunit mRNAs in mouse brain. A quantitative in situ hybridization study. In: *Journal of molecular neuroscience : MN* 10 (3), S. 219–233.

Bradley C (1936): Children's hospital for neurologic and behavior disorders. In: *Journal of the American Medical Association*.

Brosen, K.; Naranjo, C. A. (2001): Review of pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction studies with citalopram. In: *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 11 (4), S. 275–283.

Brown, C. H. (2011): Pharmacotherapy of Major Depressive Disorder.

Brown, E. S.; Varghese, F. P.; McEwen, B. S. (2004): Association of depression with medical illness: does cortisol play a role? In: *Biological psychiatry* 55 (1), S. 1–9.

Brown, R. T.; Amler, R. W.; Freeman, W. S.; Perrin, J. M.; Stein, M. T.; Feldman, H. M. et al. (2005): Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: overview of the evidence. In: *Pediatrics* 115 (6), S. e749-57.

Buchmeiser (2001): New synthetic ways for the preparation of high-performance liquid chromatography supports. In: *Journal of chromatography. A* 918 (2), S. 233–266.

Bukstein, O. (2008): Substance Abuse in Patients With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. In: *Medscape Journal of Medicine* 10 (1), S. 24.

Bundesärztekammer (2005): Stellungnahme zur "Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)". Langfassung.

Bundesärztekammer, Paul-Ehrlich-Institut (2005): Bekanntmachung der Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) gemäß §§ 12 und18 des Transfusionsgesetzes (TFG). In: Bundesanzeiger.

Burke, H. M.; Davis, M. C.; Otte, C.; Mohr, D. C. (2005): Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis. In: *Psychoneuroendocrinology* 30 (9), S. 846–856. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2005.02.010.

Burke, W. J.; Gergel, I.; Bose, A. (2002): Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. In: *The Journal of clinical psychiatry* 63 (4), S. 331–336.

Busch, M. A.; Maske, U. E.; Ryl, L.; Schlack, R.; Hapke, U. (2013): Prevalence of depressive symptoms and diagnosed depression among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 56 (5-6), S. 733–739. DOI: 10.1007/s00103-013-1688-3.

Camicioli, R.; Lea, E.; Nutt, J. G.; Sexton, G.; Oken, S. (2001): Methylphenidate Increases the Motor Effects of L-Dopa in Parkinson's Disease: A Pilot Study. In: *Clinical Neuropharmacology* 24 (4).

Carandang, C.; Jabbal, R.; MacBride, A.; Elbe, D. (2011): A Review of Escitalopram and Citalopram in Child and Adolescent Depression. In: *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 20 (4), S. 315–324.

Carlsson, A.; Corrodi, H.; Fuxe, K.; Hokfelt, T. (1969): Effect of antidepressant drugs on the depletion of intraneuronal brain 5-hydroxytryptamine stores caused by 4-methyl-alpha-ethyl-meta-tyramine. In: *European Journal of Pharmacology* 5 (4), S. 357–366.

Carney, R. M.; Freedland, K. E.; Miller, G. E.; Jaffe, A. S. (2002): Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity: a review of potential mechanisms. In: *Journal of psychosomatic research* 53 (4), S. 897–902.

Carro, E.; Spuch, C.; Trejo, J.; Antequera, D.; Torres-Aleman, I. (2005): Choroid plexus megalin is involved in neuroprotection by serum insulin-like growth factor I. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 25 (47), S. 10884–10893.

Carroll, B. J.; Cassidy, F.; Naftolowitz, D.; Tatham, N. E.; Wilson, W. H.; Iranmanesh, A. et al. (2007): Pathophysiology of hypercortisolism in depression. In: *Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum* (433), S. 90–103. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2007.00967.x.

Castellanos, F. X. (1997): Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. In: *Clinical pediatrics* 36 (7), S. 381–393.

Castellanos, F. X.; Lee, P.; Sharp, W. Jeffries, N. O.; Greenstein, D. K.; Clasen, L. S. et al. (2002): Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. In: *JAMA* 288 (14), S. 1740–1748.

Castro, A. de; Concheiro, M.; Quintela, O.; Cruz, A.; Lopez-Rivadulla, M. (2008): LC-MS/MS method for the determination of nine antidepressants and some of their main metabolites in oral fluid and plasma. Study of correlation between venlafaxine concentrations in both matrices. In: *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 48 (1), S. 183–193. DOI: 10.1016/j.jpba.2008.05.024.

Chan, Y.; Swanson, J. M.; Soldin, S. S.; Thiessen, J. J.; MacLeod, S. M.; Logan, W. (1983): Methylphenidate Hydrochloride Given With or Before Breakfast: II. Effects on Plasma Concentration of Methylphenidate and Ritalinic Acid. In: *Pediatrics* 72 (1), S. 56–59.

Chen, F.; Larsen, M.; Sanchez, C.; Wiborg, O. (2005): The S-enantiomer of R,S-citalopram, increases inhibitor binding to the human serotonin transporter by an allosteric mechanism. Comparison with other serotonin transporter inhibitors. In: *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 15 (2), S. 193–198. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2004.08.008.

Chen, J.; Wang, M.; Waheed K., Raja A.; He, K.; Wang, Q.; Li, Z. et al. (2015): The GSK3B gene confers risk for both major depressive disorder and schizophrenia in the Han Chinese population. In: *Journal of affective disorders* 185, S. 149–155. DOI: 10.1016/j.jad.2015.06.040.

Chen, M.; Su, T.; Chen, Y.; Hsu, J.; Huang, K.; Chang, W. et al. (2014): Is atopy in early childhood a risk factor for ADHD and ASD? a longitudinal study. In: *Journal of psychosomatic research* 77 (4), S. 316–321. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2014.06.006.

Chiappin, S.; Antonelli, G.; Gatti, R.; Palo, E. F. de (2007): Saliva specimen: a new laboratory tool for diagnostic and basic investigation. In: *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 383 (1-2), S. 30–40. DOI: 10.1016/j.cca.2007.04.011.

Choo, R. E.; Huestis, M. A. (2004): Oral fluid as a diagnostic tool. In: *Clinical chemistry and laboratory medicine* 42 (11), S. 1273–1287. DOI: 10.1515/CCLM.2004.248.

Chronis-Tuscano, A.; Molina, B. S. G.; Pelham, W. E. (2010): Very early predictors of adolescent depression and suicide attempts in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. In: *Archives of general psychiatry* 67 (10), S. 1044–1051. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.127.

Cipriani, A.; Purgato, M.; Furukawa, T. A.; Trespidi, C.; Imperadore, G.; Signoretti, A. et al. (2012): Citalopram versus other anti-depressive agents for depression. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 7, S. CD006534. DOI: 10.1002/14651858.CD006534.pub2.

Cipriani, A.; Furukawa, T. A.; Salanti, G.; Geddes, J. R.; Higgins, J. Pt; Churchill, R. et al. (2009): Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. In: *Lancet (London, England)* 373 (9665), S. 746–758. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60046-5.

Clemow, D. B. (2015): Misuse of Methylphenidate. In: *Current topics in behavioral neurosciences. DOI:* 10.1007/7854_2015_426.

Clemow, D. B.; Walker, J. (2014): The potential for misuse and abuse of medications in ADHD: a review. In: *Postgraduate medicine* 126 (5), S. 64–81. DOI: 10.3810/pgm.2014.09.2801.

Coghill, D. R.; Hayward, D.; Rhodes, S. M.; Grimmer, C.; Matthews, K. (2014a): A longitudinal examination of neuropsychological and clinical functioning in boys with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): improvements in executive functioning do not explain clinical improvement. In: *Psychological medicine* 44 (5), S. 1087–1099. DOI: 10.1017/S0033291713001761.

Coghill, R.; Seth, S.; Pedroso, S.; Usala, T.; Currie, J.; Gagliano, A. (2014b): Effects of methylphenidate on cognitive functions in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence from a systematic review and a meta-analysis. In: *Biological psychiatry* 76 (8), S. 603–615. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.10.005.

Cohen, A. L.; Jhung, M.l A.; Budnitz, D. S. (2006): Stimulant Medications and Attention Deficit–Hyperactivity Disorder. In: *N Engl J Med* 354 (21), S. 2294–2295. DOI: 10.1056/NEJMc060860.

Cone, E. J.; Huestis, M. A. (2007): Interpretation of Oral Fluid Tests for Drugs of Abuse. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 1098, S. 51–103. DOI: 10.1196/annals.1384.037.

Conrad, P.; Potter, D. (2000): From Hyperactive Children to ADHD Adults: Observations on the Expansion of Medical Categories. In: *Social Problems* 47 (4), S. 559–582. DOI: 10.2307/3097135.

Cortese, S.; Holtmann, M.; Banaschewski, T.; Buitelaar, J.; Coghill, D.; Danckaerts, M. et al. (2013): Practitioner review: current best practice in the management of adverse events during treatment with ADHD medications in children and adolescents. In: *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* 54 (3), S. 227–246. DOI: 10.1111/jcpp.12036.

Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2013): Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. In: *Lancet (London, England)* 381 (9875), S. 1371–1379. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62129-1.

Dadgarnia, M.; Baradaranfar, M.; Fallah, R.; Atighechi, S.; Ahsani, A.; Baradaranfar, A. (2012): Effect of adenotonsillectomy on ADHD symptoms of children with adenotonsillar hypertrophy. In: *Acta medica Iranica* 50 (8), S. 547–551.

Dalsgaard, S.; Nielsen, H.; Simonsen, M. (2013): Five-fold increase in national prevalence rates of attention-deficit/hyperactivity disorder medications for children and adolescents with autism spectrum disorder, attention-deficit/hyperactivity disorder, and other psychiatric disorders: a Danish register-based study. In: *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 23 (7), S. 432–439. DOI: 10.1089/cap.2012.0111.

Danhof, M.; Breimer, D. D. (1978): Therapeutic Drug Monitoring in Saliva. In: *Clinical pharmacokinetics* 3 (1), S. 39–57. DOI: 10.2165/00003088-197803010-00003.

Darredeau, C.; Barrett, S. P.; Jardin, B.; Pihl, R. O. (2007): Patterns and predictors of medication compliance, diversion, and misuse in adult prescribed methylphenidate users. In: *Human psychopharmacology* 22 (8), S. 529–536. DOI: 10.1002/hup.883.

Das, R.; Agrawal, Y. K. (2013): Simultaneous monitoring of selective serotonin reuptake inhibitors in human urine, plasma and oral fluid by reverse-phase high performance liquid chromatography. In: *Journal of chromatographic science* 51 (2), S. 146–154. DOI: 10.1093/chromsci/bms119.

Davies, S. P.; Reddy, H.; Caivano, M.; Cohen, P. (2000): Specificity and mechanism of action of some commonly used protein kinase inhibitors. In: *The Biochemical journal* 351 (Pt 1), S. 95–105.

Davison, K. (2006): Historical aspects of mood disorders. In: *Mood disorders* 5 (4), S. 115–118. DOI: 10.1383/psyt.2006.5.4.115.

de Almeida, P.; Grégio, A.; Brancher, J.; Ignácio, S.; MacHado, M.; de Lima, A.; Azevedo, L. (2008): Effects of antidepressants and benzodiazepines on stimulated salivary flow rate and biochemistry composition of the saliva. In: *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 106 (1), S. 58–65. DOI: 10.1016/j.tripleo.2007.11.008.

de Lange, E. C M (2004): Potential role of ABC transporters as a detoxification system at the blood-CSF barrier. In: *Advanced drug delivery reviews* 56 (12), S. 1793–1809. DOI: 10.1016/j.addr.2004.07.009.

Degner, D.; Grohmann, R.; Kropp, S.; Ruther, E.; Bender, S.; Engel, R. R.; Schmidt, L. G. (2004): Severe adverse drug reactions of antidepressants: results of the German multicenter drug surveillance program AMSP. In: *Pharmacopsychiatry* 37 Suppl 1, S. S39-45. DOI: 10.1055/s-2004-815509.

Demotes-Mainard, F.; Galley, P.; Manciet, G.; Vinson, G.; Salvadori, C. (1991): Pharmacokinetics of the antidepressant tianeptine at steady state in the elderly. In: *Journal of clinical pharmacology* 31 (2), S. 174–178.

DeVane, C.; Boulton, D. W.; Miller, L. F.; Miller, R. L. (1999): Pharmacokinetics of trazodone and its major metabolite m-chlorophenylpiperazine in plasma and brain of rats. In: *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)* 2 (1), S. 17–23. DOI: 10.1017/S1461145799001303.

DeVito, E.; Blackwell, D.; Kent, L.; Ersche, D.; Clark, L.; Salmond, H. et al. (2008): The effects of methylphenidate on decision making in attention-deficit/hyperactivity disorder. In: *Biological psychiatry* 64 (7), S. 636–639. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.04.017.

DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BPtK, BApK, DAGS (2009): DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BPtK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW (Hrsg) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression*. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression-Kurzfassung, 1. Auflage 2009. DGPPN, ÄZQ, AWMF - Berlin, Düsseldorf.

Dhabhar, F. S.; McEwen, B. S. (1996): Stress-induced enhancement of antigen-specific cell-mediated immunity. In: *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 156 (7), S. 2608–2615.

Dilling, H.; Mombour, W.; Schmidt, M. H. (Hg.) (2014): Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F)Klinisch-diagnostische Leitlinien.

Doran, A.; Obach, R.; Smith, J.; Hosea, A.; Becker, S.; Callegari, E. et al. (2005): The impact of P-glycoprotein on the disposition of drugs targeted for indications of the central nervous system: evaluation using the MDR1A/1B knockout mouse model. In: *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals* 33 (1), S. 165–174. DOI: 10.1124/dmd.104.001230.

Douglas, R. J.; Martin, K. A. C. (2007): Mapping the matrix: the ways of neocortex. In: *Neuron* 56 (2), S. 226–238. DOI: 10.1016/j.neuron.2007.10.017.

Dulcan, M. K. (1990): Using psychostimulants to treat behavioral disorders of children and adolescents. In: *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 1 (1), S. 7–20. DOI: 10.1089/cap.1990.1.7.

Duman, R. S. (2005): Neurotrophic factors and regulation of mood: role of exercise, diet and metabolism. In: *Neurobiology of aging* 26 Suppl 1, S. 88–93. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.08.018.

Duverneuil, C.; de la Grandmaison, G.; Mazancourt, P.; Alvarez, J. (2003): A high-performance liquid chromatography method with photodiode-array UV detection for therapeutic drug monitoring of the nontricyclic antidepressant drugs. In: *Therapeutic drug monitoring* 25 (5), S. 565–573.

Dvorchik, B. H.; Vesell, E. S. (1976): Pharmacokinetic interpretation of data gathered during therapeutic drug monitoring. In: *Clinical chemistry* 22 (6), S. 868–878.

El Mansari, M.; Sanchez, C.; Chouvet, G.; Renaud, B.; Haddjeri, N. (2005): Effects of acute and long-term administration of escitalopram and citalopram on serotonin neurotransmission: an in vivo electrophysiological study in rat brain. In: *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 30 (7), S. 1269–1277. DOI: 10.1038/sj.npp.1300686.

Epstein, J. N.; Langberg, J. M.; Lichtenstein, P. K.; Altaye, M.; Brinkman, W. B.; House, K.; Stark, L. J. (2010): Attention-deficit/hyperactivity disorder outcomes for children treated in community-based pediatric settings. In: *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 164 (2), S. 160–165. DOI: 10.1001/archpediatrics.2009.263.

Fachinformation des Arzneimittel-Kompendiums der Schweiz: Ritalin®/-SR/-LA: Fachinformation des Arzneimittel-Kompendiums der Schweiz: Ritalin®/-SR/-LA (Novartis).

Faraone, S. V.; Biederman, J. (1997): Do attention deficit hyperactivity disorder and major depression share familial risk factors? In: *The Journal of nervous and mental disease* 185 (9), S. 533–541.

Faraone, S. V.; Biederman, J.; Monuteaux, M. C. (2000): Toward guidelines for pedigree selection in genetic studies of attention deficit hyperactivity disorder. In: *Genetic epidemiology* 18 (1), S. 1–16. DOI: 10.1002/(SICI)1098-2272(200001)18:1<1::AID-GEPI1>3.0.CO;2-X.

Faraone, S. V.; Biederman, J.; Mick, E. (2006): The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. In: *Psychological medicine* 36 (2), S. 159–165. DOI: 10.1017/S003329170500471X.

Faraone, S. V.; Buitelaar, J. (2010): Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. In: *European child & adolescent psychiatry* 19 (4), S. 353–364. DOI: 10.1007/s00787-009-0054-3.

Faraone, S. V.; Perlis, R. H.; Doyle, A. E.; Smoller, J. W.; Goralnick, J. J.; Holmgren, M. A.; Sklar, P. (2005): Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. In: *Biological psychiatry* 57 (11), S. 1313–1323. DOI: 10.1016/j.biopsych.2004.11.024.

FDA - U.S. Food and Drug Administration (2006): Safety Review: Sudden death with drugs used to treat ADHD.

FDA - U.S. Food and Drug Administration (2012): FDA Drug Safety Communication: Revised recommendations for Celexa (citalopram hydrobromide) related to a potential risk of abnormal heart rhythms with high doses.

FDA - U.S. Food and Drug Administration (2015): Methylphenidate Hydrochloride Extended-Release Tablets USP Cll. Rx Onlyrescribing Information.

Feighner, J. P.; Overø, K. (1999): Multicenter, placebo-controlled, fixed-dose study of citalopram in moderate-to-severe depression. In: *The Journal of clinical psychiatry* 60 (12), S. 1–478.

Fisher, D. S.; van Schalkwyk, G. I.; Seedat, S.; Curran, SR; Flanagan, R. J. (2013): Plasma, oral fluid, and whole-blood distribution of antipsychotics and metabolites in clinical samples. In: *Therapeutic drug monitoring* 35 (3), S. 345–351. DOI: 10.1097/FTD.0b013e318283eaf2.

Flores, B. H.; Kenna, H.; Keller, J.; Solvason, H. B.; Schatzberg, A. F. (2006): Clinical and biological effects of mifepristone treatment for psychotic depression. In: *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 31 (3), S. 628–636. DOI: 10.1038/sj.npp.1300884.

Frank, C. (2008): Recognition and treatment of serotonin syndrome. In: *Canadian Family Physician* 54 (7), S. 988–992.

Franke, B.; Faraone, S. V.; Asherson, P.; Buitelaar, J.; Bau, C. H. D.; Ramos-Quiroga, J. A. et al. (2012): The genetics of attention deficit/hyperactivity disorder in adults, a review. In: *Molecular psychiatry* 17 (10), S. 960–987. DOI: 10.1038/mp.2011.138.

Franke, B.; Neale, B. M.; Faraone, S. V. (2009): Genome-wide association studies in ADHD. In: *Human Genetics* 126 (1), S. 13–50. DOI: 10.1007/s00439-009-0663-4.

Fritch, D.; Blum, K.; Nonnemacher, S.; Kardos, K.; Buchhalter, A. R.; Cone, E. J. (2011): Barbiturate detection in oral fluid, plasma, and urine. In: *Therapeutic drug monitoring* 33 (1), S. 72–79. DOI: 10.1097/FTD.0b013e3182018151.

Frodl, T.; Skokauskas, N. (2012): Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. In: *Acta psychiatrica Scandinavica* 125 (2), S. 114–126. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2011.01786.x.

Gajria, K.; Lu, M.; Sikirica, V.; Greven, P.; Zhong, Y.; Qin, P.; Xie, J. (2014): Adherence, persistence, and medication discontinuation in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder – a systematic literature review. In: *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 10, S. 1543–1569. DOI: 10.2147/NDT.S65721.

Gentile, J. P.; Atiq, R.; Gillig, P. M. (2006): Adult ADHD: Diagnosis, Differential Diagnosis, and Medication Management. In: *Psychiatry (Edgmont)* 3 (8), S. 25–30.

Getahun D, Jacobsen S. J. (2013): Recent trends in childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. In: *JAMA pediatrics*.

Ghimenti, S.; Lomonaco, T.; Onor, M.; Murgia, L.; Paolicchi, A.; Fuoco, R. et al. (2011): Measurement of Warfarin in the Oral Fluid of Patients Undergoing Anticoagulant Oral Therapy. In: *PLoS ONE* 6 (12), S. e28182. DOI: 10.1371/journal.pone.0028182.

Gill, K. E.; Pierre, P. J.; Daunais, J.; Bennett, A. J.; Martelle, S.; Gage, H. et al. (2012): Chronic Treatment with Extended Release Methylphenidate Does Not Alter Dopamine Systems or Increase Vulnerability for Cocaine Self-Administration: A Study in Nonhuman Primates. In: *Neuropsychopharmacology* 37 (12), S. 2555–2565.

Gillman, P. K. (2006): A review of serotonin toxicity data: implications for the mechanisms of antidepressant drug action. In: *Biological psychiatry* 59 (11), S. 1046–1051. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.11.016.

Ginsberg, Y.; Arngrim, T.; Philipsen, A.; Gandhi, P.; Chen, C-W; Kumar, V.; Huss, M. (2014): Long-term (1 year) safety and efficacy of methylphenidate modified-release long-acting formulation (MPH-LA) in adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a 26-week, flexible-dose, open-label extension to a 40-week, double-blind, randomised, placebo-controlled core study. In: *CNS drugs* 28 (10), S. 951–962. DOI: 10.1007/s40263-014-0180-4.

Gizer, I. R.; Ficks, C.; Waldman, I. D. (2009): Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. In: *Human Genetics* 126 (1), S. 51–90. DOI: 10.1007/s00439-009-0694-x.

Glotzbach, R. K.; Preskorn, S. H. (1982): Brain concentrations of tricyclic antidepressants: single-dose kinetics and relationship to plasma concentrations in chronically dosed rats. In: *Psychopharmacology* 78 (1), S. 25–27.

Goldman-Rakic, P. S. (1996): The prefrontal landscape: implications of functional architecture for understanding human mentation and the central executive. In: *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* 351 (1346), S. 1445–1453. DOI: 10.1098/rstb.1996.0129.

Gormez, V.; Avery, B.; Mann, H. (2013): Switching from immediate release to sustained release methylphenidate in the treatment of children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder. In: *European review for medical and pharmacological sciences* 17 (17), S. 2345–2349.

Gorodischer, R.; Burtin, P.; Hwang, P.; Levine, M.; Koren, G. (1994): Saliva versus blood sampling for therapeutic drug monitoring in children: patient and parental preferences and an economic analysis. In: *Therapeutic drug monitoring* 16 (5), S. 437–443.

Greenhill, L. L.; Cooper, T.; Solomon, M.; Fried, J.; Cornblatt, B. (1987): Methylphenidate salivary levels in children. In: *Psychopharmacology bulletin* 23 (1), S. 115–119.

Greenhill, L.; Kollins, S.; Abikoff, H.; McCracken, J.; Riddle, M.; Swanson, J. et al. (2006): Efficacy and safety of immediate-release methylphenidate treatment for preschoolers with ADHD. In: *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 45 (11), S. 1284–1293. DOI: 10.1097/01.chi.0000235077.32661.61.

Greenhill, L. L. (1992): Pharmacologic treatment of attention deficit hyperactivity disorder. In: *Psychiatric Clinics of North America*.

Greiner, C.; Enss, E.; Haen, E. (2009): [Drug-induced psychosis after intake of a modified-release formulation of methylphenidate]. In: *Psychiatrische Praxis*.

Gründer, G.; Hiemke, C.; Paulzen, M.; Veselinovic, T.; Vernaleken, I. (2011): Therapeutic plasma concentrations of antidepressants and antipsychotics: lessons from PET imaging. In: *Pharmacopsychiatry* 44 (6), S. 236–248. DOI: 10.1055/s-0031-1286282.

Gury, C.; Sellah, Y.; Dolizy, I. (1998): Stability of citalopram hydrochloride in IV solutions and compatibility in the presence of commonly used anxiolytic IV drugs. In: *European Neuropsychopharmacology* 8, S. S134-S135. DOI: 10.1016/S0924-977X(98)80125-9.

Gutierrez, M.; Abramowitz, W. (2000a): Steady-state pharmacokinetics of citalopram in young and elderly subjects. In: *Pharmacotherapy* 20 (12), S. 1441–1447.

Gutierrez, M.; Abramowitz, W. (2000b): Steady-state pharmacokinetics of citalopram in young and elderly subjects. In: *Pharmacotherapy* 20 (12), S. 1441–1447.

Haen, E.; Greiner, C.; Bader, W.; Wittmann, M. (2008): Expanding therapeutic reference ranges using dose-related reference ranges. In: *Der Nervenarzt* 79 (5), S. 558–566. DOI: 10.1007/s00115-008-2471-9.

Hale, T.; Loo, S. K.; Zaidel, E.; Hanada, G.; Macion, J.; Smalley, S. L. (2009): Rethinking a right hemisphere deficit in ADHD. In: *Journal of attention disorders* 13 (1), S. 3–17. DOI: 10.1177/1087054708323005.

Halmoy, A.; Fasmer, O.; Gillberg, C.; Haavik, J. (2009): Occupational outcome in adult ADHD: impact of symptom profile, comorbid psychiatric problems, and treatment: a cross-sectional study of 414 clinically diagnosed adult ADHD patients. In: *Journal of attention disorders* 13 (2), S. 175–187. DOI: 10.1177/1087054708329777.

Halmoy, A.; Johansson, S.; Winge, I.; McKinney, J. A.; Knappskog, P. M.; Haavik, J. (2010): Attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in offspring of mothers with impaired serotonin production. In: *Archives of general psychiatry* 67 (10), S. 1033–1043. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.124.

Hamon, M.; Blier, P. (2013): Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. In: *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 45, S. 54–63. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.04.009.

Hamshere, M. L.; Langley, K.; Martin, J.; Agha, S.; Stergiakouli, E.; Anney, R. J. L. et al. (2013): High loading of polygenic risk for ADHD in children with comorbid aggression. In: *The American journal of psychiatry* 170 (8), S. 909–916. DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.12081129.

Hanwella, R.; Senanayake, M.; Silva, V. (2011): Comparative efficacy and acceptability of methylphenidate and atomoxetine in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis. In: *BMC psychiatry* 11, S. 176. DOI: 10.1186/1471-244X-11-176.

Hardingham, G. E.; Bading, H. (2010): Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: implications for neurodegenerative disorders. In: *Nature reviews. Neuroscience* 11 (10), S. 682–696. DOI: 10.1038/nrn2911.

Hart, H.; Radua, J.; Nakao, T.; Mataix-Cols, D.; Rubia, K. (2013): Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of inhibition and attention in attention-deficit/hyperactivity disorder: exploring task-specific, stimulant medication, and age effects. In: *JAMA psychiatry* 70 (2), S. 185–198. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.277.

Härter, M., Schneider, F., Gaebel, W. & Berger, M. (2003) Versorgungsleitlinien für depressive Störungen in der ambulanten Praxis. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich*, *97*(Suppl 4): 16-35

Hasin, D. S.; Goodwin, R. D.; Stinson, F. S.; Grant, B. F. (2005): Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. In: *Archives of general psychiatry* 62 (10), S. 1097–1106. DOI: 10.1001/archpsyc.62.10.1097.

Hawkey, E.; Nigg, J. T. (2014): Omega-3 fatty acid and ADHD: blood level analysis and meta-analytic extension of supplementation trials. In: *Clinical psychology review* 34 (6), S. 496–505. DOI: 10.1016/j.cpr.2014.05.005.

Heal, D. J.; Pierce, D. M. (2006): Methylphenidate and its isomers: their role in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder using a transdermal delivery system. In: *CNS drugs* 20 (9), S. 713–738.

Heldt, S. A.; Stanek, L.; Chhatwal, J. P.; Ressler, K. J. (2007): Hippocampus-specific deletion of BDNF in adult mice impairs spatial memory and extinction of aversive memories. In: *Molecular psychiatry* 12 (7), S. 656–670. DOI: 10.1038/sj.mp.4001957.

Henkin, R. I. (2012): Comparative monitoring of oral theophylline treatment in blood serum, saliva, and nasal mucus. In: *Therapeutic drug monitoring* 34 (2), S. 217–221. DOI: 10.1097/FTD.0b013e3182492a20.

Hiemke, C.; Baumann, P.; Bergemann, N.; Conca, A.; Dietmaier, O.; Egberts, K. et al. (2011): AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011. In: *Pharmacopsychiatry* 44 (6), S. 195–235. DOI: 10.1055/s-0031-1286287.

Hiemke, C.; Dragicevic, A.; Grunder, G.; Hatter, S.; Sachse, J.; Vernaleken, I.; Muller, M. J. (2004): Therapeutic monitoring of new antipsychotic drugs. In: *Therapeutic drug monitoring* 26 (2), S. 156–160.

Hindmarch, I. (2001): The enantiomer debate: current status and future directions. In: *Human psychopharmacology* 16 (S2), S. S101-S104. DOI: 10.1002/hup.338.

Hippokrates: Aphorisms, Sektion 6.23.

Höld, K. M.; Boer, D. de; Zuidema, J.; Maes, R. A. A. (1996): Saliva as an analytical tool in toxicology. In: *Int J Drug Test* 1, S. 1–36.

Hole, L.; Schjøtt, J. (2014): Myocardial injury in a 41-year-old male treated with methylphenidate: a case report. In: *BMC Research Notes* 7, S. 480. DOI: 10.1186/1756-0500-7-480.

Holtmann, M.; Bölte, S.; Wöckel, L.; Poustka, F. (2005): Antidepressive Therapie bei Kindern und Jugendlichen: Anwendung und Stellenwert der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. In: *Dtsch Arztebl International* 4 (5), S. [226].

Hondebrink, L.; Rietjens, S. J.; Hunault, C. C.; Pereira, R. R.; Kelleci, N.; Yasar, G. (2015): Methylphenidate intoxications in children and adults: exposure circumstances and evidence-based dose threshold for pre-hospital triage.

Hyttel, J.; Bogeso, K. P.; Perregaard, J.; Sanchez, C. (1992): The pharmacological effect of citalopram residues in the (S)-(+)-enantiomer. In: *Journal of neural transmission. General section* 88 (2), S. 157–160.

Janowsky, D. S.; El-Yousef, M. K.; Davis, J. M.; Sekerke, H. (1973): Provocation of schizophrenic symptoms by intravenous administration of methylphenidate. In: *Archives of general psychiatry* 28 (2), S. 185–191.

Jensen, C.; Steinhausen, H. (2015): Comorbid mental disorders in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder in a large nationwide study. In: *Attention deficit and hyperactivity disorders* 7 (1), S. 27–38. DOI: 10.1007/s12402-014-0142-1.

Jensen, P. S.; Martin, D.; Cantwell, D. P. (1997): Comorbidity in ADHD: implications for research, practice, and DSM-V. In: *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 36 (8), S. 1065–1079. DOI: 10.1097/00004583-199708000-00014.

Joffe, P.; Larsen, F. S.; Pedersen, V.; Ring-Larsen, H.; Aaes-Jorgensen, T.; Sidhu, J. (1998): Single-dose pharmacokinetics of citalopram in patients with moderate renal insufficiency or hepatic cirrhosis compared with healthy subjects. In: *European journal of clinical pharmacology* 54 (3), S. 237–242.

Jope, R. S. (2003): Lithium and GSK-3: one inhibitor, two inhibitory actions, multiple outcomes. In: *Trends in pharmacological sciences* 24 (9), S. 441–443. DOI: 10.1016/S0165-6147(03)00206-2.

Jope, R. S.; Roh, M. (2006): Glycogen Synthase Kinase-3 (GSK3) in Psychiatric Diseases and Therapeutic Interventions. In: *Current drug targets* 7 (11), S. 1421–1434.

Josefsson, M.; Rydberg, I. (2011): Determination of methylphenidate and ritalinic acid in blood, plasma and oral fluid from adolescents and adults using protein precipitation and liquid chromatography tandem mass spectrometry--a method applied on clinical and forensic investigations. In: *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 55 (5), S. 1050–1059. DOI: 10.1016/j.jpba.2011.03.009.

Juurlink, D. N.; Mamdani, M. M.; Kopp, A.; Redelmeier, D. A. (2006): The risk of suicide with selective serotonin reuptake inhibitors in the elderly. In: *The American journal of psychiatry* 163 (5), S. 813–821. DOI: 10.1176/ajp.2006.163.5.813.

Kappeler, T. (2007): Methylphenidat: Basics für die Apotheke. Die AKA informiert über Methylphenidat. In: *pharmaJournal 10*.

Kasper, S.; Muller-Spahn, F. (2002): Intravenous antidepressant treatment: focus on citalopram. In: *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 252 (3), S. 105–109. DOI: 10.1007/s00406-002-0363-8.

Kasper, S.; Sacher, J.; Klein, N.; Mossaheb, N.; Attarbaschi-Steiner, T.; Lanzenberger, R. et al. (2009): Differences in the dynamics of serotonin reuptake transporter occupancy may explain superior clinical efficacy of escitalopram versus citalopram. In: *International clinical psychopharmacology* 24 (3), S. 119–125. DOI: 10.1097/YIC.0b013e32832a8ec8.

Kasper, S.; Spadone, C.; Verpillat, P.; Angst, J. (2006): Onset of action of escitalopram compared with other antidepressants: results of a pooled analysis. In: *International clinical psychopharmacology* 21 (2), S. 105–110.

Katon, W. J.; Lin, E.; Russo, J.; Unutzer, J. (2003): Increased medical costs of a population-based sample of depressed elderly patients. In: *Archives of general psychiatry* 60 (9), S. 897–903. DOI: 10.1001/archpsyc.60.9.897.

Katzman, M. A.; Sternat, T. (2014): A review of OROS methylphenidate (Concerta((R))) in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. In: *CNS drugs* 28 (11), S. 1005–1033. DOI: 10.1007/s40263-014-0175-1.

Kawasaki, T. (1991): Hydroxyapatite as a liquid chromatographic packing. In: *Journal of Chromatography A* 544, S. 147–184. DOI: 10.1016/S0021-9673(01)83984-4.

Kempf, J. (2015): Nachweis von Xenobiotika in alternativen Matrices mittels Flüssigkeitschromatographie-Massenspektrometrie. Methodenentwicklung und neue Einsatzmöglichkeiten in der forensischen Toxikologie und klinischen Chemie. Fakultät für Chemie und Pharmazie der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau.

Kendler, K. S.; Gardner, C. O.; Prescott, C. A. (1999a): Clinical characteristics of major depression that predict risk of depression in relatives. In: *Archives of general psychiatry* 56 (4), S. 322–327.

Kendler, K. S.; Gatz, M.; Gardner, C. O.; Pedersen, N. L. (2006): A Swedish national twin study of lifetime major depression. In: *The American journal of psychiatry* 163 (1), S. 109–114. DOI: 10.1176/appi.ajp.163.1.109.

Kendler, K. S.; Karkowski, L. M.; Prescott, C. A. (1999b): Causal Relationship Between Stressful Life Events and the Onset of Major Depression. In: *AJP* 156 (6), S. 837–841. DOI: 10.1176/ajp.156.6.837.

Kennedy, N.; Abbott, R.; Paykel, E. S. (2003): Remission and recurrence of depression in the maintenance era: long-term outcome in a Cambridge cohort. In: *Psychological medicine* 33 (5), S. 827–838.

Kennedy, S. H.; Andersen, H. F.; Lam, R. W. (2006): Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine XR: a meta-analysis. In: *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 31 (2), S. 122–131.

Kessler, R. C.; Berglund, P.; Demler, O.; Jin, R.; Merikangas, K. R.; Walters, E. E. (2005a): Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. In: *Archives of general psychiatry* 62 (6), S. 593–602. DOI: 10.1001/archpsyc.62.6.593.

Kessler, R. C.; Chiu, W. T.; Demler, O.; Merikangas, K. R.; Walters, E. E. (2005b): Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. In: *Archives of general psychiatry* 62 (6), S. 617–627. DOI: 10.1001/archpsyc.62.6.617.

Kessler, R. C.; Sampson, N. A.; Berglund, P.; Gruber, M. J.; Al-Hamzawi, A.; Andrade, L. et al. (2015): Anxious and non-anxious major depressive disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. In: *Epidemiology and psychiatric sciences* 24 (3), S. 210–226. DOI: 10.1017/S2045796015000189.

Kessler, R. C. (2011): The Costs of Depression. In: *The Psychiatric Clinics of North America* 35 (1), S. 1–14. DOI: 10.1016/j.psc.2011.11.005.

Kidwell, D. A.; Holland, J. C.; Athanaselis, S. (1998): Testing for drugs of abuse in saliva and sweat. In: *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications* 713 (1), S. 111–135. DOI: 10.1016/S0378-4347(97)00572-0.

Kiloh, L.; Garside, R. (1963): The independence of neurotic depression and endogenous depression. In: *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 109, S. 451–463.

Kim, S.; Lee, D. (2010): Prefrontal Cortex and Impulsive Decision Making. In: *Biological psychiatry* 69 (12), S. 1140–1146. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.07.005.

Kimko, H. C.; Cross, J. T.; Abernethy, D. R. (1999): Pharmacokinetics and clinical effectiveness of methylphenidate. In: *Clinical pharmacokinetics* 37 (6), S. 457–470. DOI: 10.2165/00003088-199937060-00002.

Klein, D. N.; Lewinsohn, P. M.; Rohde, P.; Seeley, JR; Durbin, C. E. (2002): Clinical features of major depressive disorder in adolescents and their relatives: impact on familial aggregation, implications

for phenotype definition, and specificity of transmission. In: *Journal of abnormal psychology* 111 (1), S. 98–106.

Klein, P. S.; Melton, D. A. (1996): A molecular mechanism for the effect of lithium on development. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93 (16), S. 8455–8459.

Klein, R. G.; Mannuzza, S.; Olazagasti, M. A. R.; Roizen, E.; Hutchison, J. A.; Lashua, E. C.; Castellanos, F. X. (2012): Clinical and functional outcome of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder 33 years later. In: *Archives of general psychiatry* 69 (12), S. 1295–1303. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2012.271.

Klein-Schwartz, W.; McGrath, J. (2003): Poison centers' experience with methylphenidate abuse in pre-teens and adolescents. In: *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 42 (3), S. 288–294. DOI: 10.1097/00004583-200303000-00008.

Klysner, R.; Bent-Hansen, J.; Hansen, H. L.; Lunde, M.; Pleidrup, E.; Poulsen, D. et al. (2002): Efficacy of citalopram in the prevention of recurrent depression in elderly patients: placebo-controlled study of maintenance therapy. In: *The British Journal of Psychiatry* 181 (1), S. 29–35. DOI: 10.1192/bjp.181.1.29.

Kofler, M. J.; Rapport, M. D.; Sarver, D. E.; Raiker, J. S.; Orban, S. A.; Friedman, L. M.; Kolomeyer, E. G. (2013): Reaction time variability in ADHD: a meta-analytic review of 319 studies. In: *Clinical psychology review* 33 (6), S. 795–811. DOI: 10.1016/j.cpr.2013.06.001.

Konarski, J. Z.; McIntyre, R. S.; Kennedy, S. H.; Rafi-Tari, S.; Soczynska, J. K.; Ketter, T. A. (2008): Volumetric neuroimaging investigations in mood disorders: bipolar disorder versus major depressive disorder. In: *Bipolar disorders* 10 (1), S. 1–37. DOI: 10.1111/j.1399-5618.2008.00435.x.

Koolschijn, P C M P; van Haren, N E M; Lensvelt-Mulders, G J L M; Hulshoff Pol, H. E.; Kahn, R. S. (2009): Brain volume abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. In: *Human brain mapping* 30 (11), S. 3719–3735. DOI: 10.1002/hbm.20801.

Kornstein, S. G.; Bose, A.; Li, D.; Saikali, K. G.; Gandhi, C. (2006): Escitalopram maintenance treatment for prevention of recurrent depression: a randomized, placebo-controlled trial. In: *The Journal of clinical psychiatry* 67 (11), S. 1767–1775.

Kornstein, S. G.; Li, D.; Mao, Y.; Larsson, S.; Andersen, H. F.; Papakostas, G. I. (2009): Escitalopram versus SNRI antidepressants in the acute treatment of major depressive disorder: integrative analysis of four double-blind, randomized clinical trials. In: *CNS spectrums* 14 (6), S. 326–333.

Kramer F.; Pollnow H. (1932): Über eine hyperkinetische Erkrankung im Kindesalter. pp. 21–40. In: *Eur Neurol* 82 (1-2), S. 21–40.

Krause, K. H.; Dresel, S. H.; Krause, J.; Kung, H. F.; Tatsch, K. (2000): Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography. In: *Neuroscience letters* 285 (2), S. 107–110.

Kroutil, L. A.; van Brunt, D. L.; Herman-Stahl, M. A.; Heller, D. C.; Bray, R. M.; Penne, M. A. (2006): Nonmedical use of prescription stimulants in the United States. In: *Drug and alcohol dependence* 84 (2), S. 135–143. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2005.12.011.

Kucukibrahimoglu, E.; Saygin, M. Z.; Caliskan, M.; Kaplan, O. K.; Unsal, C.; Goren, M. Z. (2009): The change in plasma GABA, glutamine and glutamate levels in fluoxetine- or S-citalopram-treated female patients with major depression. In: *European journal of clinical pharmacology* 65 (6), S. 571–577. DOI: 10.1007/s00228-009-0650-7.

Kunkel, F.; Fey, E.; Borg, D.; Stripp, R.; Getto, C. (2015): Assessment of the use of oral fluid as a matrix for drug monitoring in patients undergoing treatment for opioid addiction. In: *Journal of opioid management* 11 (5), S. 435–442. DOI: 10.5055/jom.2015.0293.

La Torre, R. de; Farre, M.; Navarro, M.; Pacifici, R.; Zuccaro, P.; Pichini, S. (2004a): Clinical pharmacokinetics of amfetamine and related substances: monitoring in conventional and non-conventional matrices. In: *Clinical pharmacokinetics* 43 (3), S. 157–185. DOI: 10.2165/00003088-200443030-00002.

La Torre, R. de; Farre, M.; Navarro, M.; Pacifici, R.; Zuccaro, P.; Pichini, S. (2004b): Clinical pharmacokinetics of amfetamine and related substances: monitoring in conventional and non-conventional matrices. In: *Clinical pharmacokinetics* 43 (3), S. 157–185. DOI: 10.2165/00003088-200443030-00002.

Lader, M.; Melhuish, A.; Frcka, G.; Fredricson, Overo K.; Christensen, V. (1986): The effects of citalopram in single and repeated doses and with alcohol on physiological and psychological measures in healthy subjects. In: *European journal of clinical pharmacology* 31 (2), S. 183–190.

Lakhan, S. E.; Kirchgessner, A. (2012): Prescription stimulants in individuals with and without attention deficit hyperactivity disorder: misuse, cognitive impact, and adverse effects. In: *Brain and Behavior* 2 (5), S. 661–677. DOI: 10.1002/brb3.78.

Lambert, G.; Johansson, M.; Agren, H.; Friberg, P. (2000): Reduced brain norepinephrine and dopamine release in treatment-refractory depressive illness: evidence in support of the catecholamine hypothesis of mood disorders. In: *Archives of general psychiatry* 57 (8), S. 787–793.

Lange, K. W.; Reichl, S.; Lange, K. M.; Tucha, L.; Tucha, O. (2010): The history of attention deficit hyperactivity disorder. In: *Attention deficit and hyperactivity disorders* 2 (4), S. 241–255. DOI: 10.1007/s12402-010-0045-8.

Langel, K., Engblom, C., Pehrsson, A., Gunnar, T., Ariniemi, K., & Lillsunde, P. (2008). Drug testing in oral fluid—evaluation of sample collection devices. *Journal of analytical toxicology*, *32*(6), 393-401.

Langley, K.; Fowler, T.; Ford, T.; Thapar, A. K.; van den Bree, M.; Harold, G. et al. (2010): Adolescent clinical outcomes for young people with attention-deficit hyperactivity disorder. In: *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 196 (3), S. 235–240. DOI: 10.1192/bjp.bp.109.066274.

Langman, L. J. (2007): The use of oral fluid for therapeutic drug management: clinical and forensic toxicology. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 1098, S. 145–166. DOI: 10.1196/annals.1384.001.

Lara, C.; Fayyad, J.; Graaf, R.; Kessler, R. C.; Aguilar-Gaxiola, S.; Angermeyer, M. et al. (2008): Childhood predictors of adult ADHD: Results from the WHO World Mental Health (WMH) Survey Initiative. In: *Biological psychiatry* 65 (1), S. 46–54. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.10.005.

Larsen, F.; Priskorn, M.; Overo, K. F. (2001): Lack of citalopram effect on oral digoxin pharmacokinetics. In: *Journal of clinical pharmacology* 41 (3), S. 340–346.

Laufer, M. W.; Denhoff, E. (1957): Hyperkinetic behavior syndrome in children. The Journal of Pediatrics. In: *The Journal of Pediatrics* 50 (4), S. 463–474. DOI: 10.1016/S0022-3476(57)80257-1.

Laufer, M. W.; Denhoff, E.; Solomons, G. (1957): Hyperkinetic impulse disorder in children's behavior problems. In: *Psychosomatic medicine* 19 (1), S. 38–49.

Laurent, C.; Billiet, H. A. H.; Galan, L. (1983): The use of organic modifiers in ion exchange chromatography on alumina. The separation of basic drugs. In: *Chromatographia* 17 (7), S. 394–399. DOI: 10.1007/BF02262380.

Le Poul, E.; Laaris, N.; Doucet, E.; Laporte, A. M.; Hamon, M.; Lanfumey, L. (1995): Early desensitization of somato-dendritic 5-HT1A autoreceptors in rats treated with fluoxetine or paroxetine. In: *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology* 352 (2), S. 141–148.

Lee, L.; Kepple, J.; Wang, Y.; Freestone, S.; Bakhtiar, R.; Wang, Y.; Hossain, M. (2003): Bioavailability of modified-release methylphenidate: influence of high-fat breakfast when administered intact and when capsule content sprinkled on applesauce. In: *Biopharmaceutics & drug disposition* 24 (6), S. 233–243. DOI: 10.1002/bdd.358.

Leinonen, E.; Lepola, U.; Koponen, H.; Kinnunen, I. (1996): The Effect of Age and Concomitant Treatment with Other Psychoactive Drugs on Serum Concentrations of Citalopram Measured with a Non-enantioselective Method. In: *Therapeutic drug monitoring* 18 (2). Online verfügbar unter http://journals.lww.com/drug-monitoring/Fulltext/1996/04000/The_Effect_of_Age_and_Concomitant_Treatment_with.1.aspx.

Lepola, U.; Wade, A.; Andersen, H. F. (2004): Do equivalent doses of escitalopram and citalopram have similar efficacy? A pooled analysis of two positive placebo-controlled studies in major depressive disorder. In: *International clinical psychopharmacology* 19 (3), S. 149–155.

Lewis, C. M.; Ng, M. Y.; Butler, A. W.; Cohen-Woods, S.; Uher, R.; Pirlo, K. et al. (2010): Genome-wide association study of major recurrent depression in the U.K. population. In: *The American journal of psychiatry* 167 (8), S. 949–957. DOI: 10.1176/appi.ajp.2010.09091380.

Lewitus, G. M.; Schwartz, M. (2009): Behavioral immunization: immunity to self-antigens contributes to psychological stress resilience. In: *Molecular psychiatry* 14 (5), S. 532–536. DOI: 10.1038/mp.2008.103.

Lewitus, G. M.; Cohen, H.; Schwartz, M. (2008): Reducing post-traumatic anxiety by immunization. In: *Brain, behavior, and immunity* 22 (7), S. 1108–1114. DOI: 10.1016/j.bbi.2008.05.002.

Li, B. M.; Mei, Z. T. (1994): Delayed-response deficit induced by local injection of the alpha 2-adrenergic antagonist yohimbine into the dorsolateral prefrontal cortex in young adult monkeys. In: *Behavioral and neural biology* 62 (2), S. 134–139.

Li, X.; Zhu, W.; Roh, M.; Friedman, A..; Rosborough, K.; Jope, R. S. (2004): In vivo regulation of glycogen synthase kinase-3beta (GSK3beta) by serotonergic activity in mouse brain. In: *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 29 (8), S. 1426–1431. DOI: 10.1038/sj.npp.1300439.

Liao, T.; Lien, Y.; Wang, S.; Huang, S.; Chen, C. (2016): Comorbidity of Atopic Disorders with Autism Spectrum Disorder and Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. In: *The Journal of Pediatrics. DOI:* 10.1016/j.jpeds.2015.12.063.

Lichtenstein, P.; Carlstrom, E.; Rastam, M.; Gillberg, C.; Anckarsater, H. (2010): The genetics of autism spectrum disorders and related neuropsychiatric disorders in childhood. In: *The American journal of psychiatry* 167 (11), S. 1357–1363. DOI: 10.1176/appi.ajp.2010.10020223.

Liew, Z.; Ritz, B.; Rebordosa, C.; Lee, P.; Olsen, J. (2014): Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. In: *JAMA pediatrics* 168 (4), S. 313–320. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2013.4914.

Lifford, K. J.; Harold, G. T.; Thapar, A. (2009): Parent-child hostility and child ADHD symptoms: a genetically sensitive and longitudinal analysis. In: *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* 50 (12), S. 1468–1476. DOI: 10.1111/j.1469-7610.2009.02107.x.

Lillsunde, P. (2008): Analytical techniques for drug detection in oral fluid. In: *Therapeutic drug monitoring* 30 (2), S. 181–187. DOI: 10.1097/FTD.0b013e3181685088.

Linssen, A. M. W.; Sambeth, A.; Vuurman, E F P M; Riedel, W. J. (2014): Cognitive effects of methylphenidate in healthy volunteers: a review of single dose studies. In: *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)* 17 (6), S. 961–977. DOI: 10.1017/S1461145713001594.

Lionel, A. C.; Crosbie, J.; Barbosa, N.; Goodale, T.; Thiruvahindrapuram, B.; Rickaby, J. et al. (2011): Rare copy number variation discovery and cross-disorder comparisons identify risk genes for ADHD. In: *Science translational medicine* 3 (95), S. 95ra75. DOI: 10.1126/scitranslmed.3002464.

Loe, I. M.; Feldman, H. M. (2007): Academic and educational outcomes of children with ADHD. In: *Journal of pediatric psychology* 32 (6), S. 643–654. DOI: 10.1093/jpepsy/jsl054.

Looby, A.; Earleywine, M. (2011): Expectation to receive methylphenidate enhances subjective arousal but not cognitive performance. In: *Experimental and clinical psychopharmacology* 19 (6), S. 433–444. DOI: 10.1037/a0025252.

Lorenzetti, V.; Allen, N. B.; Fornito, A.; Yucel, M. (2009): Structural brain abnormalities in major depressive disorder: a selective review of recent MRI studies. In: *Journal of affective disorders* 117 (1-2), S. 1–17. DOI: 10.1016/j.jad.2008.11.021.

Lu, H.; Rosenbaum, S. (2014): Developmental Pharmacokinetics in Pediatric Populations.

Lundberg, J.; Christophersen, J.; Petersen, K.; Loft, H.; Halldin, C.; Farde, L. (2007): PET measurement of serotonin transporter occupancy: a comparison of escitalopram and citalopram. In: *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)* 10 (6), S. 777–785. DOI: 10.1017/S1461145706007486.

Lundmark, J.; Bengtsson, F.; Nordin, C.; Reis, M.; Walinder, J. (2000): Therapeutic drug monitoring of selective serotonin reuptake inhibitors influences clinical dosing strategies and reduces drug costs in depressed elderly patients. In: *Acta psychiatrica Scandinavica* 101 (5), S. 354–359.

MacQueen, G. M.; Campbell, S.; McEwen, B. S.; MacDonald, K.; Amano, S.; Joffe, R. T. et al. (2002): Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100 (3), S. 1387–1392. DOI: 10.1073/pnas.0337481100.

Maes, M. (2008): The cytokine hypothesis of depression: inflammation, oxidative & nitrosative stress (IO&NS) and leaky gut as new targets for adjunctive treatments in depression. In: *Neuro endocrinology letters* 29 (3), S. 287–291.

Maes, M.; Kubera, M.; Obuchowiczwa, E.; Goehler, L.; Brzeszcz, J. (2011a): Depression's multiple comorbidities explained by (neuro)inflammatory and oxidative & nitrosative stress pathways. In: *Neuro endocrinology letters* 32 (1), S. 7–24.

Maes, M.; Ruckoanich, P.; Chang, Y.; Mahanonda, N.; Berk, M. (2011b): Multiple aberrations in shared inflammatory and oxidative & nitrosative stress (IO&NS) pathways explain the co-association of depression and cardiovascular disorder (CVD), and the increased risk for CVD and due mortality in depressed patients. In: *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 35 (3), S. 769–783. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2010.06.008.

Maharaj, A. S. R.; Walshe, T. E.; Saint-Geniez, M.; Venkatesha, S.; Maldonado, A. E.; Himes, N. C. et al. (2008): VEGF and TGF-beta are required for the maintenance of the choroid plexus and ependyma. In: *The Journal of experimental medicine* 205 (2), S. 491–501. DOI: 10.1084/jem.20072041.

Maia, C.; Matte, B.; Ludwig, H.; Rohde, L. (2008): Switching from methylphenidate immediate release to MPH-SODAS in attention-deficit/hyperactivity disorder. In: *European child & adolescent psychiatry* 17 (3), S. 133–142. DOI: 10.1007/s00787-007-0647-7.

Mannuzza, S.; Klein, R. G.; Truong, N. L.; Moulton, J. L. 3rd; Roizen, E. R.; Howell, K.n H.; Castellanos, F. X. (2008): Age of methylphenidate treatment initiation in children with ADHD and later substance abuse: prospective follow-up into adulthood. In: *The American journal of psychiatry* 165 (5), S. 604–609. DOI: 10.1176/appi.ajp.2008.07091465.

Marchei, E.; Farre, M.; Pellegrini, M.; Garcia-Algar, O.; Vall, O.; Pacifici, R.; Pichini, S. (2010a): Pharmacokinetics of methylphenidate in oral fluid and sweat of a pediatric subject. In: *Forensic science international* 196 (1-3), S. 59–63. DOI: 10.1016/j.forsciint.2009.12.038.

Marchei, E.; Farre, M.; Pardo, R.; Garcia-Algar, O.; Pellegrini, M.; Pacifici, R.; Pichini, S. (2010b): Correlation between methylphenidate and ritalinic acid concentrations in oral fluid and plasma. In: *Clinical chemistry* 56 (4), S. 585–592. DOI: 10.1373/clinchem.2009.138396.

Marchei, E.; Farre, M.; Pellegrini, M.; Rossi, S.; Garcia-Algar, O.; Vall, O.; Pichini, S. (2009): Liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry determination of methylphenidate and ritalinic acid in conventional and non-conventional biological matrices. In: *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 49 (2), S. 434–439. DOI: 10.1016/j.jpba.2008.11.020.

Marcotte, D. E.; Markowitz, S. (2010): A cure for crime? Psycho-pharmaceuticals and crime trends. In: *Journal of policy analysis and management : [the journal of the Association for Public Policy Analysis and Management]* 30 (1), S. 29–56.

Markowitz, J. S.; DeVane, C. L.; Ramamoorthy, S.; Zhu, H. (2009): The psychostimulant d-threo-(R,R)-methylphenidate binds as an agonist to the 5HT(1A) receptor. In: *Die Pharmazie* 64 (2), S. 123–125.

Markowitz, J. S.; DeVane, C. L.; Pestreich, L. K.; Patrick, K. S.; Muniz, R. (2006): A comprehensive in vitro screening of d-, l-, and dl-threo-methylphenidate: an exploratory study. In: *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 16 (6), S. 687–698. DOI: 10.1089/cap.2006.16.687.

Markowitz, J. S.; Straughn, A. B.; Patrick, K. S.; DeVane, C. L.; Pestreich, L.; Lee, J. et al. (2003): Pharmacokinetics of methylphenidate after oral administration of two modified-release formulations in healthy adults. In: *Clinical pharmacokinetics* 42 (4), S. 393–401. DOI: 10.2165/00003088-200342040-00007.

Martinez-Badía, J.; Martinez-Raga, J. (2015): Who says this is a modern disorder? The early history of attention deficit hyperactivity disorder. In: *World Journal of Psychiatry* 5 (4), S. 379–386. DOI: 10.5498/wjp.v5.i4.379.

Masi, G.; Liboni, F.; Brovedani, P. (2010): Pharmacotherapy of major depressive disorder in adolescents. In: *Expert opinion on pharmacotherapy* 11 (3), S. 375–386. DOI: 10.1517/14656560903527226.

Matissek, R.; Steiner, G.; Fischer, M. (2014): Instrumentelle Techniken. In: R. Ma-tissek, G. Steiner und M. Fischer (Hg.): Lebensmittelanalytik. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (Springer-Lehrbuch), S. 45–155.

Maynard, R. (1970): Omaha Pupils given Behavior Drugs. In: *Washington Post* 1970, 29.06.1970.

McCabe, S.; Boyd, C. J.; Teter, C. J. (2006): Medical Use, Illicit Use, and Diversion of Abusable Prescription Drugs. In: *Journal of American college health : J of ACH* 54 (5), S. 269–278.

McCarthy, S.; Wilton, L.; Murray, M. L.; Hodgkins, P.; Asherson, P.; Wong, I. C. K. (2012): The epidemiology of pharmacologically treated attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children, adolescents and adults in UK primary care. In: *BMC pediatrics* 12, S. 78. DOI: 10.1186/1471-2431-12-78.

Meier, R.; Gross, F.; Tripod, J. (1954): Ritalin, a new synthetic compound with specific analeptic components. In: *Klinische Wochenschrift* 32 (19-20), S. 445–450.

Mendels, J.; Kiev, A.; Fabre, L. F. (1999): Double-blind comparison of citalopram and placebo in depressed outpatients with melancholia. In: *Depress. Anxiety* 9 (2), S. 54–60. DOI: 10.1002/(SICI)1520-6394(1999)9:2<54::AID-DA2>3.0.CO;2-T.

Merali, Z.; Du, L; Hrdina, P.; Palkovits, M.; Faludi, G.; Poulter, M. O.; Anisman, H. (2004): Dysregulation in the suicide brain: mRNA expression of corticotropin-releasing hormone receptors and GABA(A) receptor subunits in frontal cortical brain region. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 24 (6), S. 1478–1485. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4734-03.2004.

Merkel, R., JR; Kuchibhatla, A. (2009): Safety of stimulant treatment in attention deficit hyperactivity disorder: Part I. In: *Expert opinion on drug safety* 8 (6), S. 655–668. DOI: 10.1517/14740330903279956.

Meyer, M. R.; Schutz, A.; Maurer, H. (2014): Contribution of human esterases to the metabolism of selected drugs of abuse. In: *Toxicology letters* 232 (1), S. 159–166. DOI: 10.1016/j.toxlet.2014.10.026.

Middleton, F. A.; Strick, P. L. (2000): Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. In: *Brain research. Brain research reviews* 31 (2-3), S. 236–250.

Midha, K. K.; McKay, G.; Rawson, M. J.; Korchinski, E. D.; Hubbard, J. W. (2001a): Effects of food on the pharmacokinetics of methylphenidate. In: *Pharmaceutical research* 18 (8), S. 1185–1189.

Midha, K. K.; Teicher, M.; Kumar, V. (2001b): Method of treating depression using l-threo-methylphenidate: Google Patents.

Mitchell, P. B. (2000): Therapeutic drug monitoring of psychotropic medications. In: *British Journal of Clinical Pharmacology* 49 (4), S. 303–312. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2000.00174.x.

MMWR (2010): Increasing Prevalence of Parent-Reported Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Among Children - United States, 2003 and 2007. Nov. 12, 2010.

Modi, N. B.; Lindemulder, B.; Gupta, S. K. (2000): Single- and multiple-dose pharmacokinetics of an oral once-a-day osmotic controlled-release OROS (methylphenidate HCl) formulation. In: *Journal of clinical pharmacology* 40 (4), S. 379–388.

Moll, G. H.; Hause, S.; Ruther, E.; Rothenberger, A.; Huether, G. (2001): Early methylphenidate administration to young rats causes a persistent reduction in the density of striatal dopamine transporters. In: *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 11 (1), S. 15–24. DOI: 10.1089/104454601750143366.

Moller, S. E.; Larsen, F.; Khant, A. Z.; Rolan, P. E. (2001): Lack of effect of citalopram on the steady-state pharmacokinetics of carbamazepine in healthy male subjects. In: *Journal of clinical psychopharmacology* 21 (5), S. 493–499.

Moller, S. E.; Larsen, F.; Pitsiu, M.; Rolan, P. E. (2000): Effect of citalopram on plasma levels of oral theophylline. In: *Clinical therapeutics* 22 (12), S. 1494–1501.

Montgomery, S. A.; Baldwin, D. S.; Blier, P.; Fineberg, N. A.; Kasper, S.; Lader, M. et al. (2007): Which antidepressants have demonstrated superior efficacy? A review of the evidence. In: *International clinical psychopharmacology* 22 (6), S. 323–329. DOI: 10.1097/YIC.0b013e3282eff7e0.

Moore, C. (2015): Drug testing and adherence monitoring in pain management: Oral fluid testing. In: *Journal of opioid management* 11 (1), S. 69–75. DOI: 10.5055/jom.2015.0254.

Moore, N.; Verdoux, H.; Fantino, B. (2005): Prospective, multicentre, randomized, double-blind study of the efficacy of escitalopram versus citalopram in outpatient treatment of major depressive disorder. In: *International clinical psychopharmacology* 20 (3), S. 131–137.

Moriyama, T. S.; Polanczyk, G. V.; Terzi, F. S.; Faria, K. M.; Rohde, L. A. (2013): Psychopharmacology and psychotherapy for the treatment of adults with ADHD-a systematic review of available meta-analyses. In: *CNS spectrums* 18 (6), S. 296–306. DOI: 10.1017/S109285291300031X.

Mork, A.; Kreilgaard, M.; Sanchez, C. (2003): The R-enantiomer of citalopram counteracts escitalopram-induced increase in extracellular 5-HT in the frontal cortex of freely moving rats. In: *Neuropharmacology* 45 (2), S. 167–173.

Morton, W. A.; Stockton, G. (2000): Methylphenidate Abuse and Psychiatric Side Effects. In: *Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry* 2 (5), S. 159–164.

Muglia, P.; Tozzi, F.; Galwey, N. W.; Francks, C.; Upmanyu, R.; Kong, X. Q. et al. (2010): Genome-wide association study of recurrent major depressive disorder in two European case-control cohorts. In: *Molecular psychiatry* 15 (6), S. 589–601. DOI: 10.1038/mp.2008.131.

Muldoon, C. (1996): The safety and tolerability of citalopram. In: *International clinical psychopharmacology*.

Mullangi, R.; Agrawal, S.; Srinivas, N. R. (2009): Measurement of xenobiotics in saliva: is saliva an attractive alternative matrix? Case studies and analytical perspectives. In: *Biomedical chromatography : BMC* 23 (1), S. 3–25. DOI: 10.1002/bmc.1103.

Munk, K.; Gormsen, L.; Kim, W. Y.; Andersen, N. H. (2015): Cardiac Arrest following a Myocardial Infarction in a Child Treated with Methyphenidate. In: *Case Reports in Pediatrics*.

Nakao, T.; Radua, J.; Rubia, K.; Mataix-Cols, D. (2011): Gray Matter Volume Abnormalities in ADHD: Voxel-Based Meta-Analysis Exploring the Effects of Age and Stimulant Medication. American Journal of Psychiatry. In: *AJP* 168 (11), S. 1154–1163. DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.11020281.

Naor, S.; Talmon, Y.; Guy, N. (1992): [Combined tricyclic antidepressants and ritalin in elderly depressives]. In: *Harefuah* 123 (7-8), S. 251–252.

Nathan, P. J.; Sitaram, G.; Stough, C.; Silberstein, R. B.; Sali, A. (2000): Serotonin, noradrenaline and cognitive function: a preliminary investigation of the acute pharmacodynamic effects of a serotonin versus a serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor. In: *Behavioural pharmacology* 11 (7-8), S. 639–642.

National Institute for Health and Care Excellence (2008): Clinical guideline 72: Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. Issued September, 2008, last modified March, 2013, https://www.nice.org.uk/guidance/cg72;.

Navarro, M.; Pichini, S.; Farre, M.; Ortuno, J.; Roset, P. N.; Segura, J.; La Torre, R. de (2001): Usefulness of saliva for measurement of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and its metabolites: correlation with plasma drug concentrations and effect of salivary pH. In: *Clinical chemistry* 47 (10), S. 1788–1795.

Negreira, N.; Erratico, C.; van Nuijs, A L N; Covaci, A. (2016): Identification of in vitro metabolites of ethylphenidate by liquid chromatography coupled to quadrupole time-of-flight mass spectrometry. In: *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 117, S. 474–484. DOI: 10.1016/j.jpba.2015.09.029.

Nemeroff, C. B. (2003): Overview of the safety of citalopram. In: *Psychopharmacology bulletin* 37 (1), S. 96–121.

Nikolas, M. A.; Burt, S. A. (2010): Genetic and environmental influences on ADHD symptom dimensions of inattention and hyperactivity: a meta-analysis. In: *Journal of abnormal psychology* 119 (1), S. 1–17. DOI: 10.1037/a0018010.

NM M. Ritalin (methylphenidate) (1956): Physicians' Desk Reference. 11th ed. Oradell, NJ: Medical Economics pp. 441-442.

Noreika, V.; Falter, C. M.; Rubia, K. (2013): Timing deficits in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): evidence from neurocognitive and neuroimaging studies. In: *Neuropsychologia* 51 (2), S. 235–266. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.09.036.

Novak, S. P.; Kroutil, L. A.; Williams, R. L.; van Brunt, D. L. (2007): The nonmedical use of prescription ADHD medications: results from a national Internet panel. In: *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy* 2, S. 32. DOI: 10.1186/1747-597X-2-32.

Nutt, D. J.; Feetam, C. L. (2010): What one hand giveth the other taketh away: some unpredicted effects of enantiomers in psychopharmacology. In: *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* 24 (8), S. 1137–1141. DOI: 10.1177/0269881110374782.

Obel, C.; Olsen, J.; Henriksen, T.; Rodriguez, A.; Jarvelin, M.; Moilanen, I. et al. (2011): Is maternal smoking during pregnancy a risk factor for hyperkinetic disorder?--Findings from a sibling design. In: *International journal of epidemiology* 40 (2), S. 338–345. DOI: 10.1093/ije/dyq185.

Obel, C.; Zhu, J.; Olsen, J.; Breining, S.; Li, J.; Gronborg, T. K. et al. (2015): The risk of attention deficit hyperactivity disorder in children exposed to maternal smoking during pregnancy - a reexamination using a sibling design. In: *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines. DOI:* 10.1111/jcpp.12478.

Olesen, O. V.; Linnet, K. (1999): Studies on the Stereoselective Metabolism of Citalopram by Human Liver Microsomes and cDNA-Expressed Cytochrome P450 Enzymes. In: *Pharmacology* 59 (6), S. 298–309.

Ordway, G. A.; Schenk, J.; Stockmeier, C. A.; May, W.; Klimek, V. (2003): Elevated agonist binding to alpha2-adrenoceptors in the locus coeruleus in major depression. In: *Biological psychiatry* 53 (4), S. 315–323.

Orrego, F.; Villanueva, S. (1993): The chemical nature of the main central excitatory transmitter: a critical appraisal based upon release studies and synaptic vesicle localization. In: *Neuroscience* 56 (3), S. 539–555.

Ostad, H. E.; Tadic, A.; Wagner, S.; Dragicevic, A.; Muller, M. J.; Boland, K. et al. (2011): Association between citalopram serum levels and clinical improvement of patients with major depression. In: *Journal of clinical psychopharmacology* 31 (3), S. 281–286. DOI: 10.1097/JCP.0b013e318218f503.

Pallanti, S.; Quercioli, L.; Koran, L. M. (2002): Citalopram intravenous infusion in resistant obsessive-compulsive disorder: an open trial. In: *The Journal of clinical psychiatry* 63 (9), S. 796–801.

Pappadopulos, E.; Jensen, P. S.; Chait, A. R.; Arnold, L. E.; Swanson, J.M.; Greenhill, L. L. et al. (2009): Medication adherence in the MTA: saliva methylphenidate samples versus parent report and mediating effect of concomitant behavioral treatment. In: *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 48 (5), S. 501–510. DOI: 10.1097/CHI.0b013e31819c23ed.

Pariante, C. M.; Thomas, S. A.; Lovestone, S.; Makoff, A.; Kerwin, R. W. (2004): Do antidepressants regulate how cortisol affects the brain? In: *Psychoneuroendocrinology* 29 (4), S. 423–447.

Patsalos, P. N.; Berry, D. J. (2013): Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs by use of saliva. In: *Therapeutic drug monitoring* 35 (1), S. 4–29. DOI: 10.1097/FTD.0b013e31827c11e7.

Patteet, L.; Maudens, K. E.; Morrens, M.; Sabbe, B.; Dom, G.; Neels, H. (2016): Determination of Common Antipsychotics in Quantisal-Collected Oral Fluid by UHPLC-MS/MS: Method Validation and Applicability for Therapeutic Drug Monitoring. In: *Therapeutic drug monitoring* 38 (1), S. 87–97. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000242.

Paul, I. A.; Nowak, G.; Layer, R. T.; Popik, P.; Skolnick, P. (1994): Adaptation of the N-methyl-D-aspartate receptor complex following chronic antidepressant treatments. In: *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 269 (1), S. 95–102.

Pedersen, P.; Søgaard, H.; Yde, B.; Labriola, M.; Nohr, E. A.; Jensen, C. (2014): Psychoeducation to facilitate return to work in individuals on sick leave and at risk of having a mental disorder: protocol of a randomised controlled trial. In: *BMC Public Health* 14, S. 1288. DOI: 10.1186/1471-2458-14-1288.

Pelham, W. E.; Gnagy, E. M.; Burrows-Maclean, L.; Williams, A.; Fabiano, G. A.; Morrisey, S. M. et al. (2001): Once-a-day Concerta methylphenidate versus three-times-daily methylphenidate in laboratory and natural settings. In: *Pediatrics* 107 (6), S. E105.

Pelham, W. E., JR; Sturges, J.; Hoza, J.; Schmidt, C.; Bijlsma, J. J.; Milich, R.; Moorer, S. (1987): Sustained release and standard methylphenidate effects on cognitive and social behavior in children with attention deficit disorder. In: *Pediatrics* 80 (4), S. 491–501.

Pentikis, H. S.; Simmons, R. D.; Benedict, M. F.; Hatch, S. J. (2002): Methylphenidate Bioavailability in Adults When an Extended-Release Multiparticulate Formulation Is Administered Sprinkled on Food or as an Intact Capsule. In: *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 41 (4), S. 443–449. DOI: 10.1097/00004583-200204000-00017.

Pessoa, L. (2008): On the relationship between emotion and cognition. In: *Nature reviews. Neuroscience* 9 (2), S. 148–158. DOI: 10.1038/nrn2317.

Pettit, J. W.; Lewinsohn, P. M.; Roberts, R. E.; Seeley, JR; Monteith, L. (2009): The long-term course of depression: development of an empirical index and identification of early adult outcomes. In: *Psychological medicine* 39 (3), S. 403–412. DOI: 10.1017/S0033291708003851.

Pichini, S.; Papaseit, E.; Joya, X.; Vall, O.; Farre, M.; Garcia-Algar, O.; laTorre, R. de (2009): Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of psychotropic drugs in pediatrics. In: *Therapeutic drug monitoring* 31 (3), S. 283–318. DOI: 10.1097/FTD.0b013e31819f3328.

Pitchot, W.; Hansenne, M.; Pinto, E.; Reggers, J.; Fuchs, S.; Ansseau, M. (2005): 5-Hydroxytryptamine 1A receptors, major depression, and suicidal behavior. In: *Biological psychiatry* 58 (11), S. 854–858. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.05.042.

Pittaluga, A.; Raiteri, L.; Longordo, F.; Luccini, E.; Barbiero, V.; Racagni, G. et al. (2007): Antidepressant treatments and function of glutamate ionotropic receptors mediating amine release in hippocampus. In: *Neuropharmacology* 53 (1), S. 27–36. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2007.04.006.

Plenge, P.; Gether, U.; Rasmussen, S. G. (2007): Allosteric effects of R- and S-citalopram on the human 5-HT transporter: evidence for distinct high- and low-affinity binding sites. In: *European Journal of Pharmacology* 567 (1-2), S. 1–9. DOI: 10.1016/j.ejphar.2007.03.055.

Pliszka, S. (2007): Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. In: *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 46 (7), S. 894–921. DOI: 10.1097/chi.0b013e318054e724.

Poggesi, I.; Benedetti, M. S.; Whomsley, R.; Le Lamer, S.; Molimard, M.; Watelet, J. B. (2009): Pharmacokinetics in special populations. In: *Drug metabolism reviews* 41 (3), S. 422–454. DOI: 10.1080/10837450902891527.

Polanczyk, G.; Lima, M.; Horta, B.; Biederman, J.; Rohde, L. (2007): The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review and Metaregression Analysis. American Journal of Psychiatry. In: *AJP* 164 (6), S. 942–948. DOI: 10.1176/ajp.2007.164.6.942.

Polanczyk, G. V.; Willcutt, E. G.; Salum, G. A.; Kieling, C.; Rohde, L. A. (2014): ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. In: *International journal of epidemiology* 43 (2), S. 434–442. DOI: 10.1093/ije/dyt261.

Preskorn, S. H.; Baker, B.; Kolluri, S.; Menniti, F. S.; Krams, M.; Landen, J. W. (2008): An innovative design to establish proof of concept of the antidepressant effects of the NR2B subunit selective N-methyl-D-aspartate antagonist, CP-101,606, in patients with treatment-refractory major depressive disorder. In: *Journal of clinical psychopharmacology* 28 (6), S. 631–637. DOI: 10.1097/JCP.0b013e31818a6cea.

Priskorn, M.; Sidhu, J. S.; Larsen, F.; Davis, J. D.; Khan, A. Z.; Rolan, P. E. (1997): Investigation of multiple dose citalopram on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of racemic warfarin. In: *British Journal of Clinical Pharmacology* 44 (2), S. 199–202.

Proal, E.; Reiss, P. T.; Klein, R. G.; Mannuzza, S.; Gotimer, K.; Ramos-Olazagasti, M. A. et al. (2011): Brain gray matter deficits at 33-year follow-up in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder established in childhood. In: *Archives of general psychiatry* 68 (11), S. 1122–1134. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.117.

Raap, D. K.; Van de Kar, L D (1999): Selective serotonin reuptake inhibitors and neuroendocrine function. In: *Life sciences* 65 (12), S. 1217–1235.

Rabiner, D. L. (2013): Stimulant prescription cautions: addressing misuse, diversion and malingering. In: *Current psychiatry reports* 15 (7), S. 375. DOI: 10.1007/s11920-013-0375-2.

Rabiner, D. L.; Anastopoulos, A. D.; Costello, E.; Hoyle, R. H.; McCabe, S.; Swartzwelder, H. (2009): Motives and perceived consequences of nonmedical ADHD medication use by college students: are students treating themselves for attention problems? In: *Journal of attention disorders* 13 (3), S. 259–270. DOI: 10.1177/1087054708320399.

Racagni, G.; Popoli, M. (2008): Cellular and molecular mechanisms in the long-term action of antidepressants. In: *Dialogues in clinical neuroscience* 10 (4), S. 385–400.

Rajkowska, G. (2000): Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. In: *Biological psychiatry* 48 (8), S. 766–777.

Ramos, B. P.; Colgan, L.; Nou, E.; Ovadia, S.; Wilson, S. R.; Arnsten, A. F. T. (2005): The beta-1 adrenergic antagonist, betaxolol, improves working memory performance in rats and monkeys. In: *Biological psychiatry* 58 (11), S. 894–900. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.05.022.

Ramos, B. P.; Stark, D.; Verduzco, L.; van Dyck, C. H.; Arnsten, A. F. T. (2006): Alpha2A-adrenoceptor stimulation improves prefrontal cortical regulation of behavior through inhibition of cAMP signaling in aging animals. In: *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)* 13 (6), S. 770–776. DOI: 10.1101/lm.298006.

Rao, N. (2007): The clinical pharmacokinetics of escitalopram. In: *Clinical pharmacokinetics* 46 (4), S. 281–290. DOI: 10.2165/00003088-200746040-00002.

Reichow, B.; Volkmar, F. R.; Bloch, M. H. (2013): Systematic review and meta-analysis of pharmacological treatment of the symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with pervasive developmental disorders. In: *Journal of autism and developmental disorders* 43 (10), S. 2435–2441. DOI: 10.1007/s10803-013-1793-z.

Reis, M.; Cherma, M. D.; Carlsson, B.; Bengtsson, F. (2007): Therapeutic drug monitoring of escitalopram in an outpatient setting. In: *Therapeutic drug monitoring* 29 (6), S. 758–766. DOI: 10.1097/FTD.0b013e31815b3f62.

Reis, M.; Lundmark, J.; Bengtsson, F. (2003): Therapeutic drug monitoring of racemic citalopram: a 5-year experience in Sweden, 1992-1997. In: *Therapeutic drug monitoring* 25 (2), S. 183–191.

Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network (2005): Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. In: *Archives of general psychiatry* 62 (11), S. 1266–1274. DOI: 10.1001/archpsyc.62.11.1266.

Rhodes, S. M.; Park, J.; Seth, S.; Coghill, D. R. (2012): A comprehensive investigation of memory impairment in attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder. In: *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* 53 (2), S. 128–137. DOI: 10.1111/j.1469-7610.2011.02436.x.

Rice, F.; Harold, G. T.; Boivin, J.; van den Bree, M.; Hay, D. F.; Thapar, A. (2010): The links between prenatal stress and offspring development and psychopathology: disentangling environmental and inherited influences. In: *Psychological medicine* 40 (2), S. 335–345. DOI: 10.1017/S0033291709005911.

Roberson, A. M.; Castro, V. M.; Cagan, A.; Perlis, R. H. (2015): Antidepressant nonadherence in routine clinical settings determined from discarded blood samples. In: *The Journal of clinical psychiatry. DOI:* 10.4088/JCP.14m09612.

Robison, L. M.; Skaer, T. L.; Sclar, D. A.; Galin, R. S. (2002): Is attention deficit hyperactivity disorder increasing among girls in the US? Trends in diagnosis and the prescribing of stimulants. In: *CNS drugs* 16 (2), S. 129–137.

Rocha, A.; Marques, M. P.; Coelho, E. B.; Lanchote, V. L. (2007): Enantioselective analysis of citalopram and demethylcitalopram in human and rat plasma by chiral LC-MS/MS: application to pharmacokinetics. In: *Chirality* 19 (10), S. 793–801. DOI: 10.1002/chir.20452.

Roh, M.; Eom, T.; Zmijewska, A. A.; Sarno, P.; Roth, K. A.; Jope, R. S. (2005): Hypoxia activates glycogen synthase kinase-3 in mouse brain in vivo: protection by mood stabilizers and imipramine. In: *Biological psychiatry* 57 (3), S. 278–286. DOI: 10.1016/j.biopsych.2004.10.039.

Roh, M.; Kang, U.; Shin, S.; Lee, Y.; Jung, H.; Juhnn, Y.; Kim, Y. (2003): Biphasic changes in the Ser-9 phosphorylation of glycogen synthase kinase-3beta after electroconvulsive shock in the rat brain. In: *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 27 (1), S. 1–5.

Rubia, K.; Halari, R.; Mohammad, A.; Taylor, E.; Brammer, M. (2011): Methylphenidate normalizes frontocingulate underactivation during error processing in attention-deficit/hyperactivity disorder. In: *Biological psychiatry* 70 (3), S. 255–262. DOI: 10.1016/j.biopsych.2011.04.018.

Rudolf, S.; Bermejo, I.; Schweiger, U.; Hohagen, F.; Härter, M. (2006): Zertifizierte medizinische Fortbildung: Diagnostik depressiver Störungen. In: *Dtsch Arztebl International* 103 (25), S. A-1754.

Rush, A. J.; Koran, L. M.; Keller, M. B.; Markowitz, J. C.; Harrison, W. M.; Miceli, R. J. et al. (1998): The treatment of chronic depression, part 1: study design and rationale for evaluating the comparative efficacy of sertraline and imipramine as acute, crossover, continuation, and maintenance phase therapies. In: *The Journal of clinical psychiatry* 59 (11), S. 589–597.

Russell, V. (2011): Overview of animal models of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). In: *Current protocols in neuroscience / editorial board, Jacqueline N. Crawley … [et al.]* Chapter 9, S. Unit9.35. DOI: 10.1002/0471142301.ns0935s54.

Rutter's Child and Adolescent Psychiatry (2015): John Wiley & Sons, Ltd.

Saghafi, R.; Brown, C.; Butters, M. A.; Cyranowski, J.; Dew, M.; Frank, E. et al. (2007): Predicting 6-week treatment response to escitalopram pharmacotherapy in late-life major depressive disorder. In: *International journal of geriatric psychiatry* 22 (11), S. 1141–1146. DOI: 10.1002/gps.1804.

Sanacora, G.; Treccani, G.; Popoli, M. (2011a): Towards a glutamate hypothesis of depression: An emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. In: *Neuropharmacology* 62 (1), S. 63–77. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2011.07.036.

Sanacora, G.; Treccani, G.; Popoli, M. (2011b): Towards a glutamate hypothesis of depression: An emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. In: *Neuropharmacology* 62 (1), S. 63–77. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2011.07.036.

Sanchez, C. (2006): The pharmacology of citalopram enantiomers: the antagonism by R-citalopram on the effect of S-citalopram. In: *Basic & clinical pharmacology & toxicology* 99 (2), S. 91–95. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2006.pto_295.x.

Sanchez, C.; Gruca, P.; Papp, M. (2003): R-citalopram counteracts the antidepressant-like effect of escitalopram in a rat chronic mild stress model. In: *Behavioural pharmacology* 14 (5-6), S. 465–470. DOI: 10.1097/01.fbp.0000087733.21047.60.

Sanchez, C.; Hyttel, J. (1999): Comparison of the effects of antidepressants and their metabolites on reuptake of biogenic amines and on receptor binding. In: *Cellular and molecular neurobiology* 19 (4), S. 467–489.

Sánchez, C. (2003): R-citalopram attenuates anxiolytic effects of escitalopram in a rat ultrasonic vocalisation model. In: *European Journal of Pharmacology* 464 (2–3), S. 155–158. DOI: 10.1016/S0014-2999(03)01376-1.

Sangkuhl, K.; Klein, T. E.; Altman, R. B. (2011): PharmGKB summary: citalopram pharmacokinetics pathway. In: *Pharmacogenetics and Genomics* 21 (11), S. 769–772. DOI: 10.1097/FPC.0b013e328346063f.

Schachar, R.; Taylor, E.; Wieselberg, M.; Thorley, G.; Rutter, M. (1987): Changes in family function and relationships in children who respond to methylphenidate. In: *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 26 (5), S. 728–732. DOI: 10.1097/00004583-198709000-00019.

Schiepers, O. J. G.; Wichers, M. C.; Maes, M. (2005): Cytokines and major depression. In: *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 29 (2), S. 201–217. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2004.11.003.

Schüle, C. (2007): Neuroendocrinological mechanisms of actions of antidepressant drugs. In: *Journal of neuroendocrinology* 19 (3), S. 213–226. DOI: 10.1111/j.1365-2826.2006.01516.x.

Experte(n) Schwabe, U & Paffrath, D (2015): (n.d.). Anzahl der Verordnungen von Methylphenidat, Atomoxetin und Lisdexamfetamin in Deutschland in den Jahren von 2004 bis 2015 (in Millionen DDD*). In Statista - Das Statistik-Portal. Zugriff am 22. April 2017, von https://de.statista.com/statistik/daten/studie/375281/umfrage/adhs-anzahl-der-verordnungen-ausgewaehlter-psychostimulanzien/.

Schwartz, M.; Baruch, K. (2012): Vaccine for the mind: Immunity against self at the choroid plexus for erasing biochemical consequences of stressful episodes. In: *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 8 (10), S. 1465–1468. DOI: 10.4161/hv.21649.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2009): Managment of attention deficit and hyperkinetic disorders in children and young people.

Seçilir, A.; Schrier, L.; Bijleveld, Y. A.; Toersche, J. H.; Jorjani, S.; Burggraaf, J. et al. (2013): Determination of methylphenidate in plasma and saliva by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. In: *Journal of Chromatography B* 923–924, S. 22–28. DOI: 10.1016/j.jchromb.2013.01.027.

Sepulveda, D. R.; Thomas, L. M.; McCabe, S.; Cranford, J. A.; Boyd, C. J.; Teter, C. J. (2011): Misuse of prescribed stimulant medication for ADHD and associated patterns of substance use: preliminary analysis among college students. In: *Journal of pharmacy practice* 24 (6), S. 551–560. DOI: 10.1177/0897190011426558.

Shader, R. I.; Harmatz, J. S.; Oesterheld, J. R.; Parmelee, D. X.; Sallee, F. R.; Greenblatt, D. J. (1999): Population Pharmacokinetics of Methylphenidate in Children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. In: *The Journal of Clinical Pharmacology* 39 (8), S. 775–785. DOI: 10.1177/00912709922008425.

Shah, N.; Eisner, T.; Farrell, M.; & Raeder, C. (1999): An Overview of SSRIs for the Treatment of Depression. In: *Journal of the Pharmacy Society of Wisconsin*.

Shang, C.; Pan, Y.; Lin, H.; Huang, L.; Gau, S. (2015): An Open-Label, Randomized Trial of Methylphenidate and Atomoxetine Treatment in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. In: *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 25 (7), S. 566–573. DOI: 10.1089/cap.2015.0035.

Shaw, P.; Gogtay, N.; Rapoport, J. (2010): Childhood psychiatric disorders as anomalies in neurodevelopmental trajectories. In: *Hum. Brain Mapp.* 31 (6), S. 917–925. DOI: 10.1002/hbm.21028.

Shechter, R.; London, A.; Varol, C.; Raposo, C.; Cusimano, M.; Yovel, G. et al. (2009): Infiltrating blood-derived macrophages are vital cells playing an anti-inflammatory role in recovery from spinal cord injury in mice. In: *PLoS medicine* 6 (7), S. e1000113. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000113.

Shi, J.; Potash, J. B.; Knowles, J. A.; Weissman, M. M.; Coryell, W.; Scheftner, W. A. et al. (2011): Genome-wide association study of recurrent early-onset major depressive disorder. In: *Molecular psychiatry* 16 (2), S. 193–201. DOI: 10.1038/mp.2009.124.

Shyn, S. I.; Shi, J.; Kraft, J. B.; Potash, J. B.; Knowles, J. A.; Weissman, M. M. et al. (2011): Novel loci for major depression identified by genome-wide association study of Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression and meta-analysis of three studies. In: *Molecular psychiatry* 16 (2), S. 202–215. DOI: 10.1038/mp.2009.125.

Siegel, I. A. (1993): The Role of Saliva in Drug Monitoring. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 694 (1), S. 86–90. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb18345.x.

Simon, V.; Czobor, P.; Balint, S.; Meszaros, A.; Bitter, I. (2009): Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. In: *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 194 (3), S. 204–211. DOI: 10.1192/bjp.bp.107.048827.

Simonoff, E.; Taylor, E.; Baird, G.; Bernard, S.; Chadwick, O.; Liang, H. et al. (2013): Randomized controlled double-blind trial of optimal dose methylphenidate in children and adolescents with severe attention deficit hyperactivity disorder and intellectual disability. In: *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* 54 (5), S. 527–535. DOI: 10.1111/j.1469-7610.2012.02569.x.

Singh, I. (2002): Bad Boys, Good Mothers, and the "Miracle" of Ritalin. In: *Science in Context* 15 (04), S. 577–603. DOI: 10.1017/S0269889702000650.

Skoglund, C.; Chen, Q.; D'Onofrio, B. M.; Lichtenstein, P.; Larsson, H. (2014): Familial confounding of the association between maternal smoking during pregnancy and ADHD in offspring. In: *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* 55 (1), S. 61–68. DOI: 10.1111/jcpp.12124.

Snyder, L. R.; Kirkland, J. J.; Glajch, J. L. (2012): Practical HPLC Method Development, Second Edition.

Sonuga-Barke, E. J. S.; Brandeis, D.; Cortese, S.; Daley, D.; Ferrin, M.; Holtmann, M. et al. (2013): Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. In: *The American journal of psychiatry* 170 (3), S. 275–289. DOI: 10.1176/appi.ajp.2012.12070991.

Souza, D. Z.; Boehl, P. O.; Comiran, E.; Mariotti, K. C.; Pechansky, F.; Duarte, P. C. et al. (2011): Determination of amphetamine-type stimulants in oral fluid by solid-phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry. In: *Analytica chimica acta* 696 (1-2), S. 67–76. DOI: 10.1016/j.aca.2011.04.014.

Spencer, T. J.; Biederman, J.; Ciccone, P. E.; Madras, B. K.; Dougherty, D. D.; Bonab, A. A. et al. (2006): PET study examining pharmacokinetics, detection and likeability, and dopamine transporter receptor occupancy of short- and long-acting oral methylphenidate.

Spencer, T. J.; Bonab, A. A.; Dougherty, D. D.; Mirto, T.; Martin, J.; Clarke, A.; Fischman, A. J. (2011): Understanding the central pharmacokinetics of spheroidal oral drug absorption system (SODAS) dexmethylphenidate: A positron emission tomography study of dopamine transporter receptor occupancy measured with C-11 altropane. In: *The Journal of clinical psychiatry* 73 (3), S. 1–478.

Spiller, H. A.; Hays, H. L.; Aleguas, A. (2013): Overdose of Drugs for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: Clinical Presentation, Mechanisms of Toxicity, and Management. In: *CNS drugs* 27 (7), S. 531–543. DOI: 10.1007/s40263-013-0084-8.

Sproule, B. A.; Naranjo, C. A.; Brenmer, K. E.; Hassan, P. C. (1997): Selective serotonin reuptake inhibitors and CNS drug interactions. A critical review of the evidence. In: *Clinical pharmacokinetics* 33 (6), S. 454–471.

Steele, M.; Weiss, M.; Swanson, J.; Wang, J.; Prinzo, R. S.; Binder, C. E. (2006): A randomized, controlled effectiveness trial of OROS-methylphenidate compared to usual care with immediate-release methylphenidate in attention deficit-hyperactivity disorder. In: *The Canadian journal of clinical pharmacology = Journal canadien de pharmacologie clinique* 13 (1), S. e50-62.

Stegmann, B.; Dorfelt, A.; Haen, E. (2015): Quantification of Methylphenidate, Dexamphetamine and Atomoxetine in Human Serum and Oral Fluid by HPLC with Fluorescence Detection. In: *Therapeutic drug monitoring. DOI:* 10.1097/FTD.0000000000000245.

Stevenson, J.; Buitelaar, J.; Cortese, S.; Ferrin, M.; Konofal, E.; Lecendreux, M. et al. (2014): Research review: the role of diet in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder--an appraisal of the evidence on efficacy and recommendations on the design of future studies. In: *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* 55 (5), S. 416–427. DOI: 10.1111/jcpp.12215.

Still, G. (1902): The Goulstonian Lectures On Some Abnormal Psychical Conditions In Children. The Lancet. In: *The Lancet* 159 (4102), S. 1008–1013. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)74984-7.

Strange, B. C. (2008): Once-daily treatment of ADHD with guanfacine: patient implications. In: *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 4 (3), S. 499–506.

Strohl, M. P. (2011): Bradley's Benzedrine studies on children with behavioral disorders. In: *The Yale journal of biology and medicine* 84 (1), S. 27–33.

Studer, S.; Burghardt, S.; Fleischhaker, C.; Schulz, E.; Clement, Hw; Lukačin, R. (2014): Methylphenidate and ritalinic acid determination in serum and saliva from patients with attention deficit hyperactivity disorder. In: *Pharmacopsychiatry* 47 (06), S. A4. DOI: 10.1055/s-0034-1386830.

Stuhec, M.; Locatelli, I.; Svab, V. (2015): Trends in attention-deficit/hyperactivity disorder drug consumption in children and adolescents in slovenia from 2001 to 2012: a drug use study from a national perspective. In: *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 25 (3), S. 254–259. DOI: 10.1089/cap.2014.0071.

Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Center for Behavioral Health Statistics and Quality (2013):. The DAWN Report: Emergency Department Visits Involving Attention Deficit/The DAWN Report: Emergency Department Visits Involving Attention DeficiHyperactivity Disorder Stimulant Medications. Rockville, MD.

Sugrue, D.; Bogner, R.; Ehret, M. J. (2014): Methylphenidate and dexmethylphenidate formulations for children with attention-deficit/hyperactivity disorder. In: *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists* 71 (14), S. 1163–1170. DOI: 10.2146/ajhp130638.

Suhr, J.; Hammers, D.; Dobbins-Buckland, K.; Zimak, E.; Hughes, C. (2008): The relationship of malingering test failure to self-reported symptoms and neuropsychological findings in adults referred for ADHD evaluation. In: *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists* 23 (5), S. 521–530. DOI: 10.1016/j.acn.2008.05.003.

Sullivan, B. K.; May, K.; Galbally, L. (2007): Symptom exaggeration by college adults in attention-deficit hyperactivity disorder and learning disorder assessments. In: *Applied neuropsychology* 14 (3), S. 189–207. DOI: 10.1080/09084280701509083.

Sullivan, P. F.; Neale, M. C.; Kendler, K. S. (2000): Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. In: *The American journal of psychiatry* 157 (10), S. 1552–1562. DOI: 10.1176/appi.ajp.157.10.1552.

Sulzer, D.; Sonders, M. S.; Poulsen, N. W.; Galli, A. (2005): Mechanisms of neurotransmitter release by amphetamines: a review. In: *Progress in neurobiology* 75 (6), S. 406–433. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2005.04.003.

Svenningsson, P.; Chergui, K.; Rachleff, I.; Flajolet, M.; Zhang, X.; El, Yacoubi M. et al. (2006): Alterations in 5-HT1B receptor function by p11 in depression-like states. In: *Science (New York, N.Y.)* 311 (5757), S. 77–80. DOI: 10.1126/science.1117571.

Sweeney, C. T.; Sembower, M. A.; Ertischek, M. D.; Shiffman, S.; Schnoll, S. H. (2013): Nonmedical use of prescription ADHD stimulants and preexisting patterns of drug abuse. In: *Journal of addictive diseases* 32 (1), S. 1–10. DOI: 10.1080/10550887.2012.759858.

T. Schiebler et al. (2007): Anatomie 10. Auflage.

Taddeo, D.; Egedy, M.; Frappier, J. (2007): Adherence to treatment in adolescents. In: *Paediatrics & Child Health* 13 (1), S. 19–24.

Taliaz, D.; Loya, A.; Gersner, R.; Haramati, S.; Chen, A.; Zangen, A. (2011): Resilience to chronic stress is mediated by hippocampal brain-derived neurotrophic factor. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 31 (12), S. 4475–4483. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5725-10.2011.

Taylor, E.; Dopfner, M.; Sergeant, J.; Asherson, P.; Banaschewski, T.; Buitelaar, J. et al. (2004): European clinical guidelines for hyperkinetic disorder -- first upgrade. In: *European child & adolescent psychiatry* 13 Suppl 1, S. I7-30. DOI: 10.1007/s00787-004-1002-x.

Teo, S. K.; Stirling, D. I.; Thomas, S. D.; Evans, M. G.; Khetani, V. D. (2003): A 90-Day Oral Gavage Toxicity Study of d-Methylphenidate and d, l-Methylphenidate in Beagle Dogs. In: *International Journal of Toxicology* 22 (3), S. 215–226. DOI: 10.1080/10915810305100.

Teo, S. K.; Stirling, D. I.; Thomas, S. D.; Hoberman, A. M.; Christian, M. S.; Khetani, V. D. (2002): The perinatal and postnatal toxicity of d-methylphenidate and d,l-methylphenidate in rats. In: *Reproductive Toxicology* 16 (4), S. 353–366. DOI: 10.1016/S0890-6238(02)00044-8.

Thaipisuttikul, P.; Ittasakul, P.; Waleeprakhon, P.; Wisajun, P.; Jullagate, S. (2014): Psychiatric comorbidities in patients with major depressive disorder. In: *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 10, S. 2097–2103. DOI: 10.2147/NDT.S72026.

Thapar, A.; Cooper, M. (2015): Attention deficit hyperactivity disorder. In: *Lancet (London, England). DOI:* 10.1016/S0140-6736(15)00238-X.

Thapar, A.; Cooper, M.; Eyre, O.; Langley, K. (2013): What have we learnt about the causes of ADHD? In: *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* 54 (1), S. 3–16. DOI: 10.1111/j.1469-7610.2012.02611.x.

Thapar, A.; Rice, F.; Hay, D.; Boivin, J.; Langley, K.; van den Bree, M. et al. (2009): Prenatal smoking might not cause attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence from a novel design. In: *Biological psychiatry* 66 (8), S. 722–727. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.05.032.

The MTA Cooperative Group (1999): A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. In: *Archives of general psychiatry* 56 (12), S. 1073–1086.

The Pharmaceutical Journal (2015): Narcotics monitoring board reports 66% increase in global consumption of methylphenidate. Vol 294, No 7853, online | DOI: 10.1211/PJ.2015.20068042.

Theurillat, R.; Thormann, W. (2014): Monitoring of threo-methylphenidate enantiomers in oral fluid by capillary electrophoresis with head-column field-amplified sample injection. In: *Electrophoresis* 35 (7), S. 986–992. DOI: 10.1002/elps.201300325.

Thissen, A.; Bralten, J.; Rommelse, N. N. J.; Arias-Vasquez, A.; Greven, C. U.; Heslenfeld, D. et al. (2015): The role of age in association analyses of ADHD and related neurocognitive functioning: A proof of concept for dopaminergic and serotonergic genes. In: *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics. DOI:* 10.1002/ajmg.b.32290.

Thombs, B. D.; Bass, E. B.; Ford, D. E.; Stewart, K. J.; Tsilidis, K. K.; Patel, U. et al. (2006): Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction. In: *Journal of general internal medicine* 21 (1), S. 30–38. DOI: 10.1111/j.1525-1497.2005.00269.x.

Topić, R.; Miličić, D.; štimac, Z.; Lončar, M.; Velagić, V.; Marčinko, D.; Jakovljević, M. (2013): Somatic comorbidity, metabolic syndrome, cardiovascular risk, and CRP in patients with recurrent depressive disorders. In: *Croatian Medical Journal* 54 (5), S. 453–459. DOI: 10.3325/cmj.2013.54.453.

Touw, D. J.; Neef, C.; Thomson, A. H.; Vinks, A. A. (2005): Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: a systematic review. In: *Therapeutic drug monitoring* 27 (1), S. 10–17.

Tripp, G.; Luk, S. L.; Schaughency, E. A.; Singh, R. (1999): DSM-IV and ICD-10: a comparison of the correlates of ADHD and hyperkinetic disorder. In: *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 38 (2), S. 156–164. DOI: 10.1097/00004583-199902000-00014.

Trullas, R.; Skolnick, P. (1990): Functional antagonists at the NMDA receptor complex exhibit antidepressant actions. In: *European Journal of Pharmacology* 185 (1), S. 1–10.

Tuerck, D.; Wang, Y.; Maboudian, M.; Sedek, G.; Pommier, F.; Appel-Dingemanse, S. (2007): Similar bioavailability of dexmethylphenidate extended (bimodal) release, dexmethylphenidate immediate release and racemic methylphenidate extended (bimodal) release formulations in man.

Valentine, G. W.; Mason, G. F.; Gomez, R.; Fasula, M.; Watzl, J.; Pittman, B. et al. (2011): The antidepressant effect of ketamine is not associated with changes in occipital amino acid neurotransmitter content as measured by (1)H-MRS. In: *Psychiatry research* 191 (2), S. 122–127. DOI: 10.1016/j.pscychresns.2010.10.009.

Valera, E. M.; Faraone, S. V.; Murray, K. E.; Seidman, L. J. (2007): Meta-Analysis of Structural Imaging Findings in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Advances in the Neurobiology of ADHD. In: *Biological psychiatry* 61 (12), S. 1361–1369. DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.06.011.

van der Elst, K. C.; van Alst, M.; Lub-de, H. M. N.; van Hateren, K.; Kosterink, J. G.; Alffenaar, J. W.; Scholvinck, E. H. (2014): Clinical validation of the analysis of fluconazole in oral fluid in hospitalized children. In: *Antimicrobial agents and chemotherapy* 58 (11), S. 6742–6746. DOI: 10.1128/AAC.03636-14.

van Lieshout, M.; Luman, M.; Buitelaar, J.; Rommelse, N. N. J.; Oosterlaan, J. (2013): Does neurocognitive functioning predict future or persistence of ADHD? A systematic review. In: *Clinical psychology review* 33 (4), S. 539–560. DOI: 10.1016/j.cpr.2013.02.003.

Vieweg, W. V. R.; Hasnain, M.; Howland, R. H.; Hettema, J. M.; Kogut, C.; Wood, M. A.; Pandurangi, A. K. (2012): Citalopram, QTc interval prolongation, and torsade de pointes. How should we apply the recent FDA ruling? In: *The American journal of medicine* 125 (9), S. 859–868. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.12.002.

Volkow, N. D.; Ding, Y. S.; Fowler, J. S.; Wang, G. J.; Logan, J.; Gatley, J. S. et al. (1995): Is methylphenidate like cocaine? Studies on their pharmacokinetics and distribution in the human brain. In: *Archives of general psychiatry* 52 (6), S. 456–463.

Volkow, N. D.; Wang, G. J.; Fowler, J. S.; Gatley, S. J.; Logan, J.; Ding, Y. S. et al. (1998): Dopamine transporter occupancies in the human brain induced by therapeutic doses of oral methylphenidate. In: *The American journal of psychiatry* 155 (10), S. 1325–1331. DOI: 10.1176/ajp.155.10.1325.

Volkow, N. D.; Wang, G-J; Newcorn, J. H.; Kollins, S. H.; Wigal, T. L.; Telang, F. et al. (2011): Motivation deficit in ADHD is associated with dysfunction of the dopamine reward pathway. In: *Molecular psychiatry* 16 (11), S. 1147–1154. DOI: 10.1038/mp.2010.97.

Von Hofacker, N., Lehmkuhl, U., Resch, F., Papousek, M., Barth, R., & Jacubeit, T. (2007). Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes-und Jugendalter. *Deutsche Gesellschaft für Kinder-u. Jugendpsychiatrie u. Psychotherapie (Hrsg) Deutscher Ärzte Verlag, Köln*, 357-393.

Warden, D.; Trivedi, M. H.; Carmody, T.; Toups, M.; Zisook, S.; Lesser, I. et al. (2014): Adherence to antidepressant combinations and monotherapy for major depressive disorder: a CO-MED report of

measurement-based care. In: *Journal of psychiatric practice* 20 (2), S. 118–132. DOI: 10.1097/01.pra.0000445246.46424.fe.

Weaver, I. C.; Cervoni, N.; Champagne, F. A.; D'Alessio, A. C.; Sharma, S.; Seckl, JR et al. (2004): Epigenetic programming by maternal behavior. In: *Nature neuroscience* 7 (8), S. 847–854. DOI: 10.1038/nn1276.

Weiss, C. F.; Yaffe, S. J.; Cann, H. M.; Gold, A. P.; Kenny, F. M.; Riley, H. D. et al. (1970): An Evaluation Of The Pharmacologic Approaches To Learning Impediments. In: *Pediatrics* 46 (1), S. 142–144.

Wellenius, G. A.; Mukamal, K. J.; Kulshreshtha, A.; Asonganyi, S.; Mittleman, M. A. (2008): Depressive symptoms and the risk of atherosclerotic progression among patients with coronary artery bypass grafts. In: *Circulation* 117 (18), S. 2313–2319. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.741058.

Wermuth, C. G.; Ganellin, C. R.; Lindberg, P.; La Mitscher (1998): Glossary of terms used in medicinal chemistry (IUPAC Recommendations 1998). In: *Pure and Applied Chemistry* 70 (5), S. 1129–1143.

Wessels, A. M.; Jin, Y.; Pollock, B. G.; Frank, E.; Lange, A.; Vrijens, B. et al. (2012): Adherence to escitalopram treatment in depression: a study of electronically compiled dosing histories in the 'Depression: the search for phenotypes' study. In: *International clinical psychopharmacology* 27 (6), S. 291–297. DOI: 10.1097/YIC.0b013e3283597678.

Wetter, E. K.; Hankin, B. L. (2009): Mediational pathways through which positive and negative emotionality contribute to anhedonic symptoms of depression: a prospective study of adolescents. In: *Journal of abnormal child psychology* 37 (4), S. 507–520. DOI: 10.1007/s10802-009-9299-z.

Wilens, T. E. (2006): Mechanism of action of agents used in attention-deficit/hyperactivity disorder. In: *The Journal of clinical psychiatry* 67 Suppl 8, S. 32–38.

Wilens, T. E.; Adler, L. A.; Adams, J.; Sgambati, S.; Rotrosen, J.; Sawtelle, R. et al. (2008): Misuse and diversion of stimulants prescribed for ADHD: a systematic review of the literature. In: *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 47 (1), S. 21–31. DOI: 10.1097/chi.0b013e31815a56f1.

Wilens, T. E.; Faraone, S. V.; Biederman, J.; Gunawardene, S. (2003): Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. In: *Pediatrics* 111 (1), S. 179–185.

Wilens, T. E.; Gignac, M.; Swezey, A.; Monuteaux, M. C.; Biederman, J. (2006): Characteristics of adolescents and young adults with ADHD who divert or misuse their prescribed medications. In: *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 45 (4), S. 408–414. DOI: 10.1097/01.chi.0000199027.68828.b3.

Willcutt, E. G. (2012): The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. In: *Neurotherapeutics* 9 (3), S. 490–499. DOI: 10.1007/s13311-012-0135-8.

Willcutt, E. G.; Doyle, A. E.; Nigg, J. T.; Faraone, S. V.; Pennington, B. F. (2005a): Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. In: *Biological psychiatry* 57 (11), S. 1336–1346. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.02.006.

Willcutt, E. G.; Doyle, A. E.; Nigg, J. T.; Faraone, S. V.; Pennington, B. F. (2005b): Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. In: *Biological psychiatry* 57 (11), S. 1336–1346. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.02.006.

Williams, N. M.; Zaharieva, I.; Martin, A.; Langley, K.; Mantripragada, K.; Fossdal, R. et al. (2010): Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: a genome-wide analysis. In: *Lancet (London, England)* 376 (9750), S. 1401–1408. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61109-9.

Williams, R. B. (2011): Depression After Heart Attack: Why Should I Be Concerned About Depression After a Heart Attack? In: *Circulation* 123 (25), S. e639-e640. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.017285.

Williamson, D.; Johnston, C. (2015): Gender differences in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A narrative review. In: *Clinical psychology review* 40, S. 15–27. DOI: 10.1016/j.cpr.2015.05.005.

Wilson, S.; DiRago, A. C.; Iacono, W. G. (2014a): Prospective inter-relationships between late adolescent personality and major depressive disorder in early adulthood. In: *Psychological medicine* 44 (3), S. 567–577. DOI: 10.1017/S0033291713001104.

Wilson, S.; Vaidyanathan, U.; Miller, M. B.; McGue, M.; Iacono, W. G. (2014b): Premorbid Risk Factors for Major Depressive Disorder: Are They Associated With Early Onset and Recurrent Course? In: *Development and psychopathology* 26 (0), S. 1477–1493. DOI: 10.1017/S0954579414001151.

Wittchen, H. U.; Pittrow, D. (2002): Prevalence, recognition and management of depression in primary care in Germany: the Depression 2000 study. In: *Human psychopharmacology* 17 Suppl 1, S. S1-11. DOI: 10.1002/hup.398.

Wolraich, M.; Brown, L.; Brown, R. T.; DuPaul, G.; Earls, M.; Feldman, H. M. et al. (2011): ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. In: *Pediatrics* 128 (5), S. 1007–1022. DOI: 10.1542/peds.2011-2654.

World Health Organization (2001): Mental Health: New understanding, new hope. In: The World Health Report.

World Health Organization WHO.int Website (2016): The International Classification of Diseases 11th Revision is due by 2018.

Wray, N. R.; Lee, S.; Mehta, D.; Vinkhuyzen, A. A. E.; Dudbridge, F.; Middeldorp, C. M. (2014): Research review: Polygenic methods and their application to psychiatric traits. In: *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* 55 (10), S. 1068–1087. DOI: 10.1111/jcpp.12295.

Wylie, F. M.; Torrance, H.; Anderson, R. A.; Oliver, J. S. (2005): Drugs in oral fluid: Part I. Validation of an analytical procedure for licit and illicit drugs in oral fluid. In: *Detection of Drugs in Oral Fluid* 150 (2–3), S. 191–198. DOI: 10.1016/j.forsciint.2005.02.024.

Yeh, C.; Christodoulides, N. J.; Floriano, P. N.; Miller, C. S.; Ebersole, J. L.; Weigum, S. E. et al. (2010): Current Development of Saliva/Oral fluid-based Diagnostics. In: *Texas dental journal* 127 (7), S. 651–661.

Yoshimasu, K.; Barbaresi, W. J.; Colligan, R. C.; Voigt, R. G.; Killian, J. M.; Weaver, A. L.; Katusic, S. K. (2012): Childhood ADHD is Strongly Associated with a Broad Range of Psychiatric Disorders during Adolescence: a Population-Based Birth Cohort Study. In: *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* 53 (10), S. 1036–1043. DOI: 10.1111/j.1469-7610.2012.02567.x.

Young, S.; Moss, D.; Sedgwick, O.; Fridman, M.; Hodgkins, P. (2015): A meta-analysis of the prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in incarcerated populations. In: *Psychological medicine* 45 (2), S. 247–258. DOI: 10.1017/S0033291714000762.

Zhou, K.; Asherson, P.; Sham, P.; Franke, B.; Anney, R. J.L.; Buitelaar, J. et al. (2008): Linkage to Chromosome 1p36 for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Traits in School and Home Settings. In: *Biological psychiatry* 64 (7), S. 571–576. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.02.024.

Zimmerman, F.; Burgemeister, B. (1958): Action of methyl-phenidylacetate (ritalin) and reserpine in behavior disorders in children and adults. In: *The American journal of psychiatry* 115 (4), S. 323–328. DOI: 10.1176/ajp.115.4.323.

8 Publikationsliste

Sophie Studer, Joshua Preiskorn, Christoph Geffert, Christian Fleischhaker, Eberhard Schulz, Hans-Willi Clement, Richard Lukačin

Inter- and intraindividual variations of methylphenidate in serum and oral fluid of ADHD patients

Pharmacopsychiatry 2016 Vol.26:3 Abstract P12

XII. Symposium für Therapeutisches Drug Monitoring in der Psychiatrie, Posterpreis

01.-03.06.16 Bremen

Katharina Ebert, Joshua Preiskorn, Dieter Ebert, Richard Lukačin, Christian Fleischhaker, Hans-Willi Clement, Eberhard Schulz

Inter- and intraindividual variations of citalopram in serum and oral fluid of depressive patients

Pharmacopsychiatry 2016 Vol.26:3 Abstract P11

XII. Symposium für Therapeutisches Drug Monitoring in der Psychiatrie

01.-03.06.16 Bremen

9 Danksagung

Besonderer Dank gilt:

- Herrn Prof. Dr. Hans-Willi Clement für die Bereitstellung eines interessanten Dissertationsthemas, den tatkräftigen und beständigen Beistand während des gesamten Forschungsvorhabens, die fachlichen Ratschläge und das Übernehmen der Erstkorrektur.

- Herrn Prof. Dr. Dieter Ebert für die Kontaktherstellung zur Erwachsenenpsychiatrie und die Erstellung des Zweitgutachtens.

- Frau Karin Gyufko und Frau Eugenia Potapova (Neuropharmakologisches Forschungslabor Freiburg) für die freundliche und geduldige Unterstützung während der praktischen Laborarbeit.

- Herrn Dr. Christoph Geffert vom Labor Staber Klipphausen für die Messung der von uns zugeschickten Proben und die allzeitige Kommunikationsbereitschaft.

- Herrn Prof. Dr. Eberhard Schulz für die Möglichkeit der Erstellung dieser Dissertation in der Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik im Kindes- und Jugendalter des Universitätsklinikums Freiburg.

- Meiner Familie und meiner Freundin Gabriela Jung für die bedingungslose Unterstützung in jeglicher Hinsicht.