

ADHD und Suchterkrankung – Was ist Henne, was ist Ei?

Dr. Alexandra Kutzelnigg

**Univ. Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie,
Spezialambulanz für bipolare Störungen &
ADHS im Erwachsenenalter**

Financial Disclosure

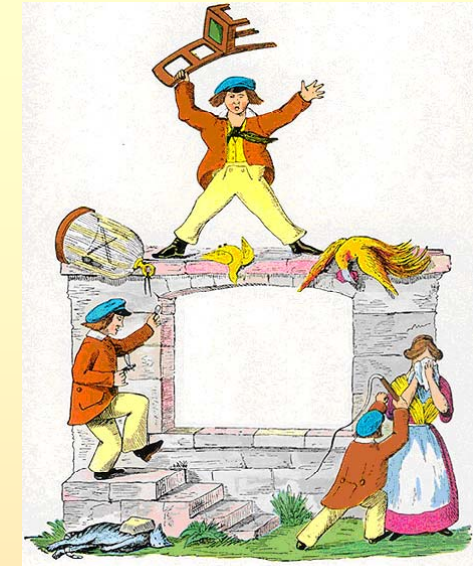
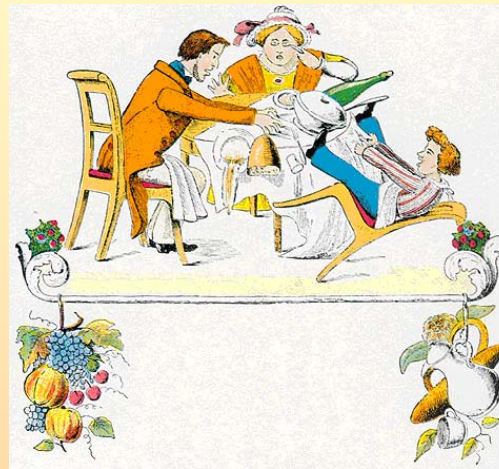
COMPANY	SPEAKER	CONSULTANT	GRANTS
Biogen-Idec	X	X	X
Novartis	X		X
Eli Lilly	X	X	X
Astra-Zeneca	X		X
Janssen-Cilag			X
Affiris	X	X	X
ÖNB - Science Fund			X
FWF - Science Fund			X

Investigator in clinical trials for Biogen-Idec, Eli Lilly, Novartis, Lundbeck, Astra Zeneca, BMS, Servier, Affiris, OrphaDevel, Baxter

ADHD im Überblick

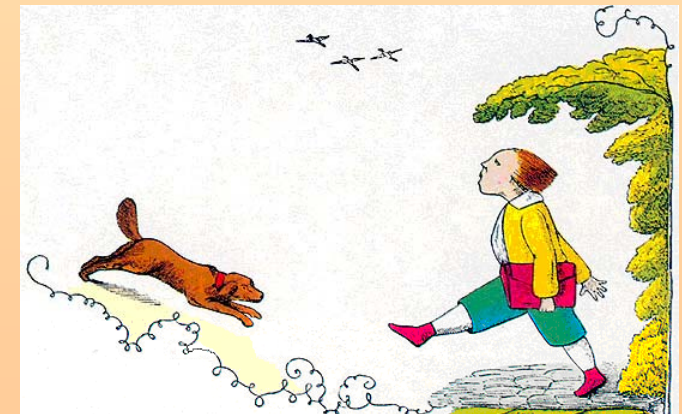
- Dr. Heinrich Hoffmann:
„Der Struwwelpeter“ 1844
und 1859
- **Erstmalige
Beschreibung der
Symptomatik** in einem
medizinischen Journal
(Lancet): „The Culostian
lectures on some abnormal
psychical conditions in
children“
G.F. Still **1902**
- **Erstbeschreibung einer
Amphetamin-
behandlung:** „The
behavior of children
receiving Benzedrine“
C. Bradley **1937**

ADHS

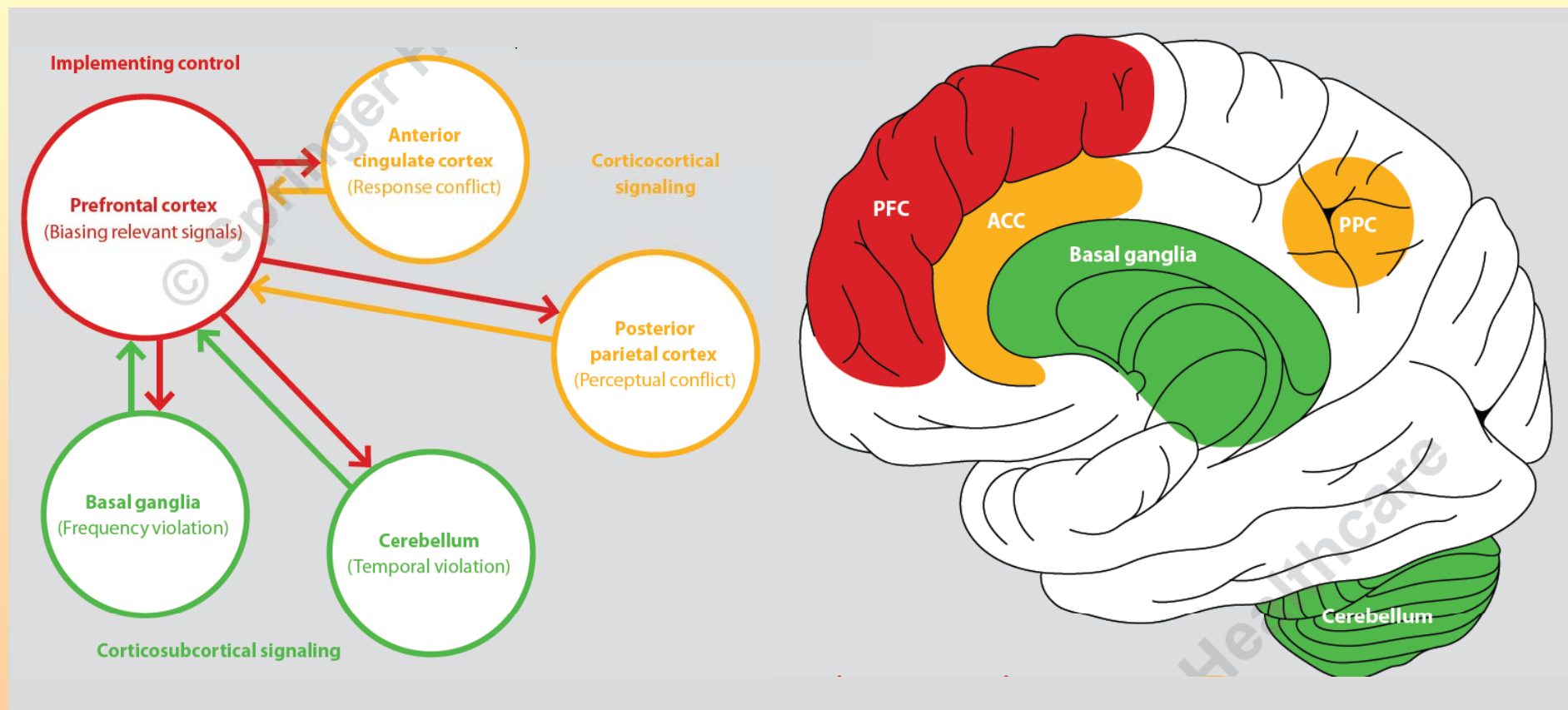


Störungen des Sozialverhaltens

ADS



ADHD – neuronale Netzwerke



Kernsymptome

Aufmerksamkeitsdefizit

1. ist häufig **unaufmerksam** gegenüber Details, häufige Flüchtigkeitsfehler
2. ist häufig nicht in der Lage, **die Aufmerksamkeit** (beim Arbeiten, bei sonstigen Aktivitäten) **aufrechtzuerhalten**
3. **hört häufig scheinbar gar nicht zu**, auch wenn er/sie direkt angesprochen wird
4. **führt Aufgaben / Pflichten** am Arbeitsplatz **nicht so zu Ende**, wie sie erläutert wurden
5. **ist häufig beeinträchtigt, Aufgaben, Vorhaben und Aktivitäten zu organisieren**
6. **vermeidet Arbeiten, die geistige Anstrengung erfordern**
7. **verlegt / verliert häufig wichtige Gegenstände** (Schlüssel, Brille, etc.)
8. **wird häufig von externen Stimuli abgelenkt**
9. ist **im Alltag** (Termine, Telefonate, Verabredungen) **oft vergesslich**

mindestens 6 von 9 Kriterien müssen zutreffen!

Kernsymptome

Hyperaktivität

- 10. **zappelt häufig mit Händen oder Füßen** oder windet sich beim Sitzen
- 11. **hat Schwierigkeiten, längere Zeit sitzen zu bleiben** (z.B. Kino, Theater)
- 12. **fühlt sich häufig unruhig**
- 13. **kann sich schlecht leise beschäftigen** / ist laut dabei
- 14. **ist ständig in Bewegung und wirkt wie aufgezogen**

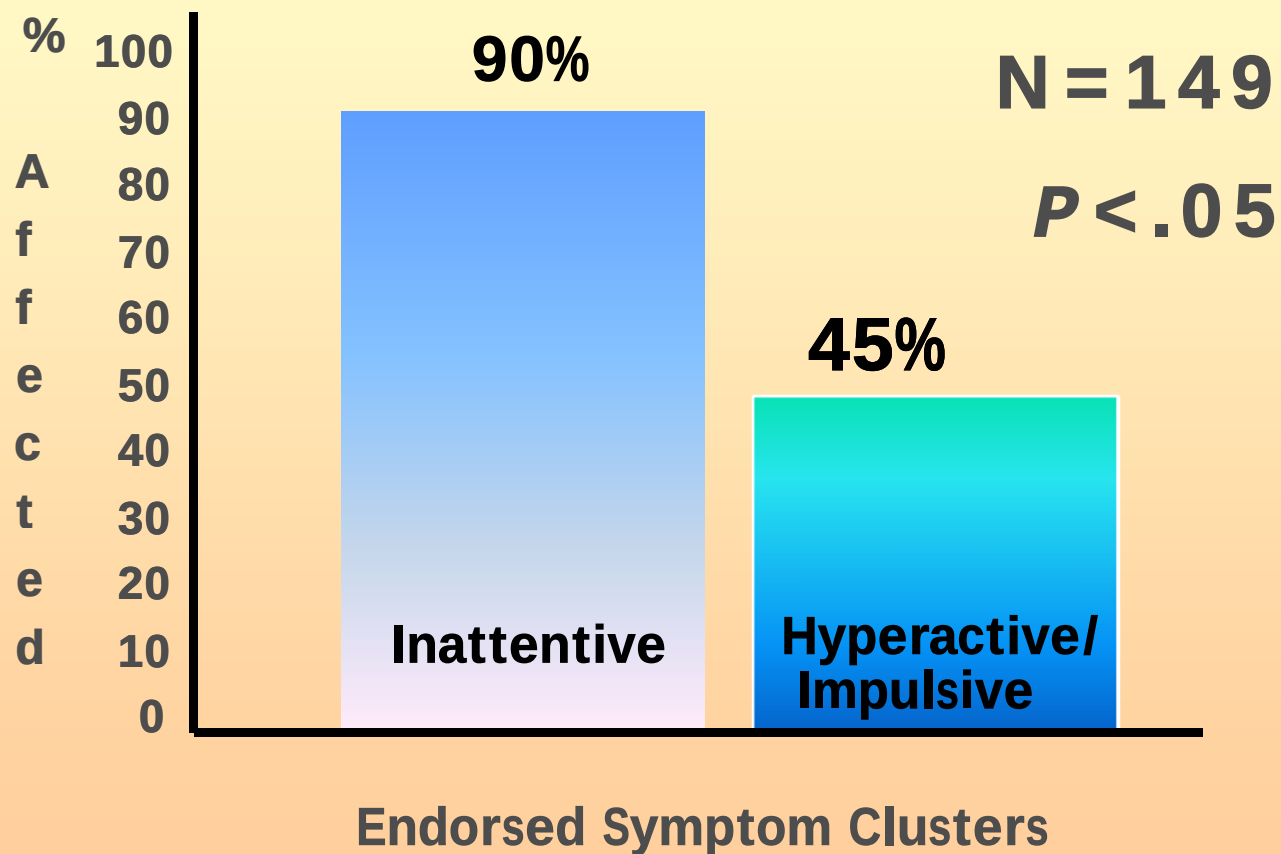
Impulsivität

- 15. **häufig Probleme, abzuwarten, bis andere ausgesprochen haben**
- 16. **ist häufig ungeduldig** und kann nicht warten, bis er/sie an der Reihe ist
- 17. **unterbricht und stört häufig** andere bei ihren Beschäftigungen
- 18. **redet häufig exzessiv**, ohne Rücksicht auf Reaktionen aus der Umgebung

mindestens 6 von 9 Kriterien müssen zutreffen!

DSM IV Checkliste nach Retz-Junginger, Retz & Rösler

Inattention Drives Presentation of ADHD in Adults



Millstein R et al. *J Atten Disord.* 1997;2:159-166.

Epidemiologie und Verlauf

Prevalenz bei Kindern: 5-9 % *Polanczyk et al. Am J Psych 2007; 164: 942-8*

- bei 50 - 75 % Persistieren der Symptome bis zur Adoleszenz
- bei 10 - 66 % Persistieren der Symptome bis ins Erwachsenenalter *Nutt et al. BAP Guidelines J Psychopharm 2007; 21: 10-41, Barkley et al. J Abnorm Psychol 2002; 111: 279-289, McGough et al. Am J Psychiatry 2004; 161: 1948-1956.*

Prevalenz bei Erwachsenen: 4 %

- ca. 15 % aller Kinder mit ADHS erfüllen mit 25a die Kriterien für „persistent ADHD“
- ca. 65 %: „ADHD in partial remission“
Faraone et al. Psychol Med 2006; 36: 159-65.

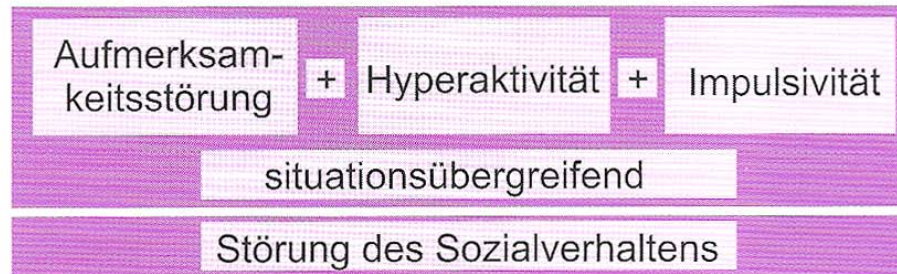
→ **ADHD ist eine häufige Störung**

→ **ADHD ist häufig eine lebenslange Störung**

Definition Persistenz / Remission?

Diagnostische Manuale

ICD-10

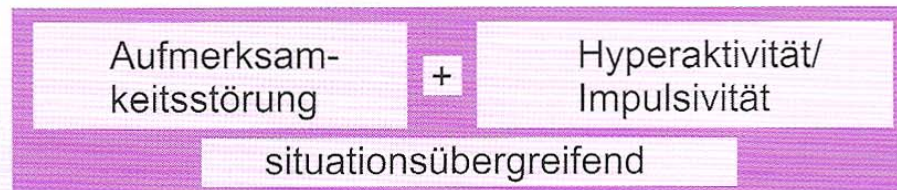


F 90.0 Einfache
Aufmerksamkeits- und
Hyperaktivitätsstörung

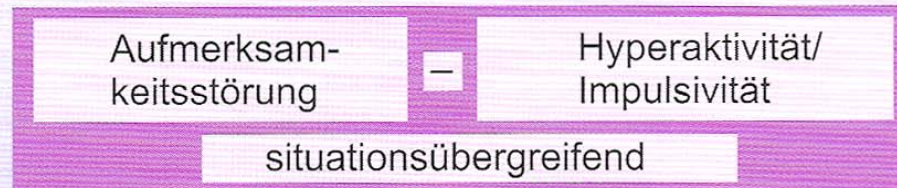


F 90.1 Hyper-
kinetische Störung
des Sozialverhaltens

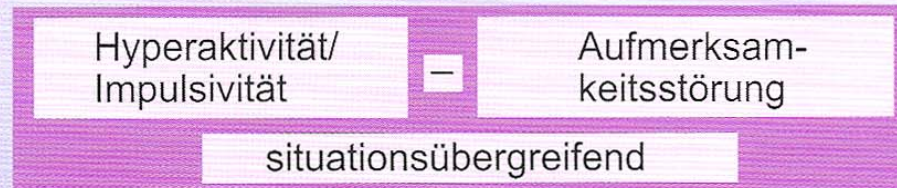
DSM-IV



ADHS:
Mischtyp



ADHS:
Vorwiegend
unaufmerksamer Typ



ADHS:
Vorwiegend hyper-
aktiv-impulsiver Typ

Problem: Weder im ICD 10 noch im DSM IV gibt es spezifische Kriterien für Erwachsene!!!

Diagnostik bei Erwachsenen - Problembereiche

- Häufig **retrospektive Diagnose** notwendig (Diagnose im Kindesalter nicht erfolgt: Beginn vor dem 7. LJ?)
- **Fremdanamnese** (Eltern, Familie): nicht immer möglich
- **Diagnosekriterien?**
- Jahrzehntelanger **Anpassungsprozess, Coping-Strategien**
- **Weniger oder keine Hyperaktivität**
- **Komorbidität:** erwachsene ADHS Patienten werden häufig zunächst mit den Symptomen der komorbiden Störungen vorstellig! *Fischer et al.: J Psychiatr Res 2007; 41: 991-6.*

Mehrere psychiatrische Begleiterkrankungen sind mit einer schwerwiegenderen Ausprägung der ADHS-Symptome (A, H, I) assoziiert!

Differentialdiagnose der adulten ADHD

Psychiatrische Längsschnitt- und Querschnittuntersuchung

Zeigte der Patient in seiner Kindheit impulsives / hyperaktives und / oder unaufmerksames Verhalten?

nein

Alternativdiagnose?

Patient erfüllt nicht die diagnostischen Kriterien für ADHD

nein

Gibt es signifikante funktionelle Beeinträchtigungen in einem oder mehreren Lebensbereichen?

ja

ja

Spezifische Fragebögen:
Selbstrating: WURS,
DSM IV
Fremdrating: Conners-Skalen

**Psychiatrische und somatische
Ausschlussdiagnostik, bei Bedarf
testpsychologische
Zusatzdiagnostik**

ADHD Diagnose bestätigt

Diagnostik eventueller Begleiterkrankungen,
**klinische Hierarchisierung der
behandlungsbedürftigen Probleme**

Keine Komorbidität

Behandlungsplan
für ADHD erstellen

komorbide
Erkrankung(en)

Therapiestrategie
für alle
vorliegenden
Erkrankungen,
zunächst Therapie
der am meisten
beeinträchtigenden
Erkrankung

altersspezifische Problembereiche

- **Probleme im Kindesalter:**

Kernsymptome, Komorbidität, diss. Verhalten, Probleme mit Eltern/Familie, Schulprobleme, neg. Beziehungen zu Lehrern und Gleichaltrigen

- **Probleme im Jugendalter:**

Kernsymptome, Versagen in Schule/Studium, soziale Probleme, Suchterkrankungen

- **Probleme im Erwachsenenalter:**

Beziehungsabbrüche, häufige Jobwechsel, Suchterkrankungen, Verurteilungen

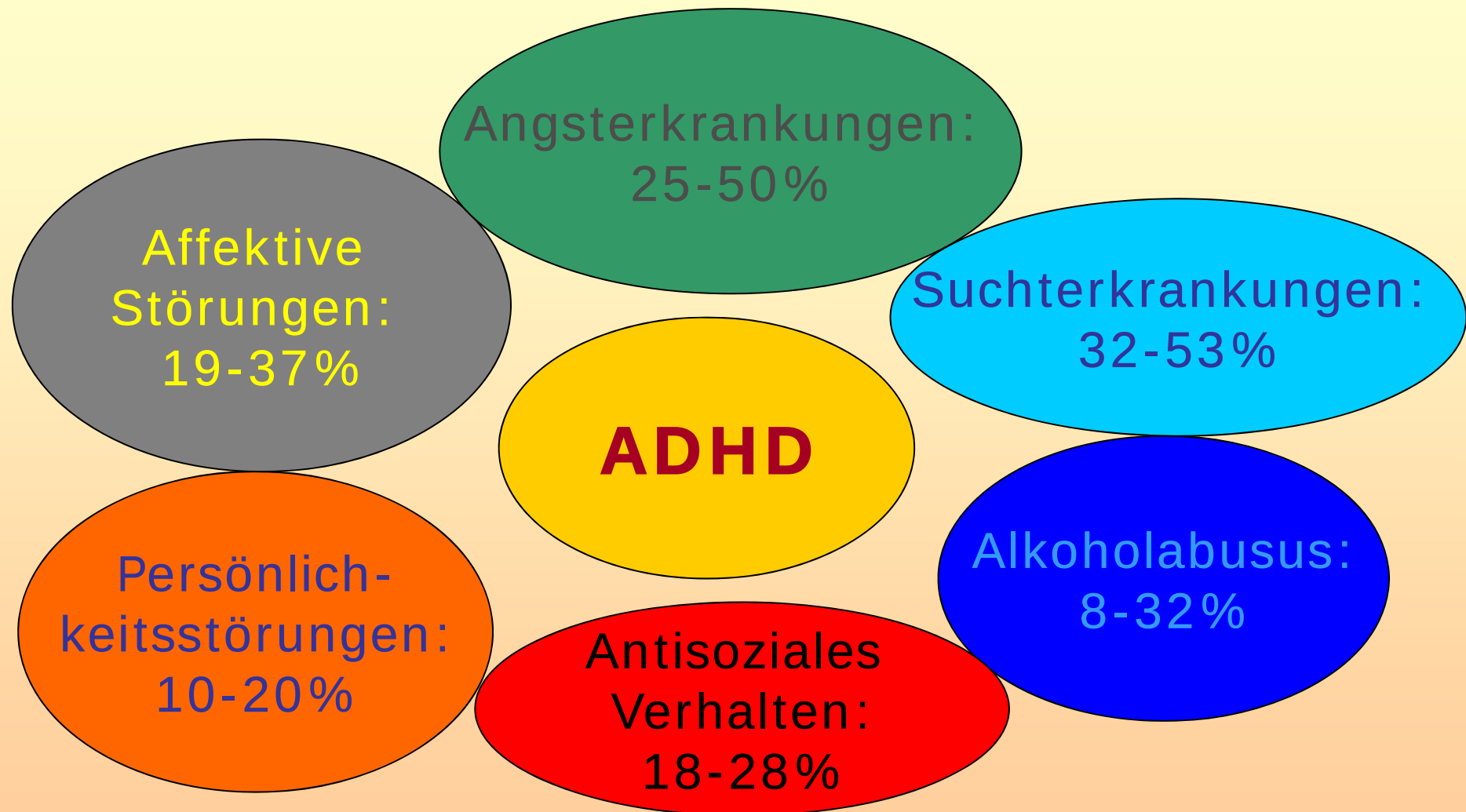
Adult ADHD

“ADHD is probably the most common chronic undiagnosed psychiatric disorder in adults. It is characterized by inattention and distractibility, restlessness, labile mood, quick temper, overactivity, disorganization, and impulsivity. It is always preceded by a childhood diagnosis, a disorder that is rarely inquired about and usually overlooked.”

Paul Wender

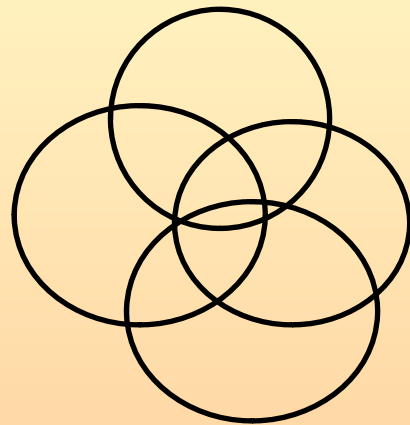
Wender PH. *Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Adults*. New York, NY: Oxford University Press; 1995.

Komorbidität

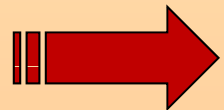


Wender et al. Ann NY Acad Sci 2001; 931-16, Murphy et al. Compr Psychiatry 1996; 37: 393-401, Biederman et al. Am J Psychiatry 1993; 150: 1792-98, Marks et al. Ann NY Acad Sci 2001; 931: 216-38.

Komorbidität adulte ADHD bei anderen psychiatrischen Diagnosen



<u>Disorder</u>	<u>ADHD Rate</u>
Major Depression ¹	20%
Bipolare Störungen ²	15%
GAD ³	20%
Substanzabusus ⁴	25%

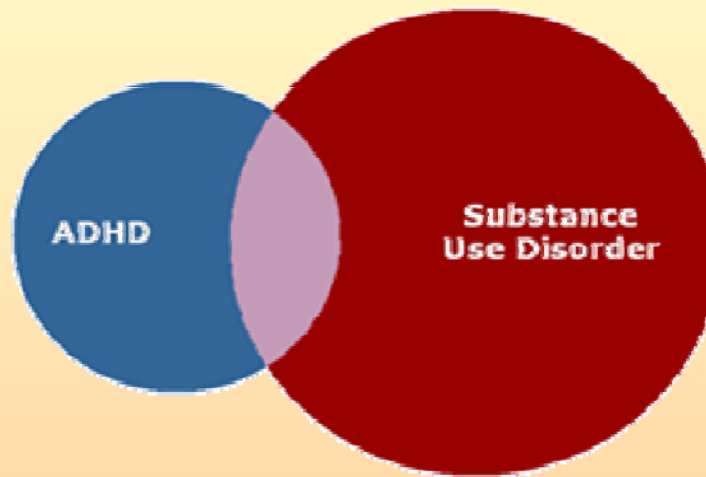


**Reevaluation “therapieresistenter”
Patienten bzgl. ADHD**

1. Alpert et al. Psychiatry Res. 1996.
2. Nierenberg et al. APA Presentation. 2002.
3. Fones et al., J Affective Dis; 2000
4. Wilens. Psych Clin N Am; 2003.

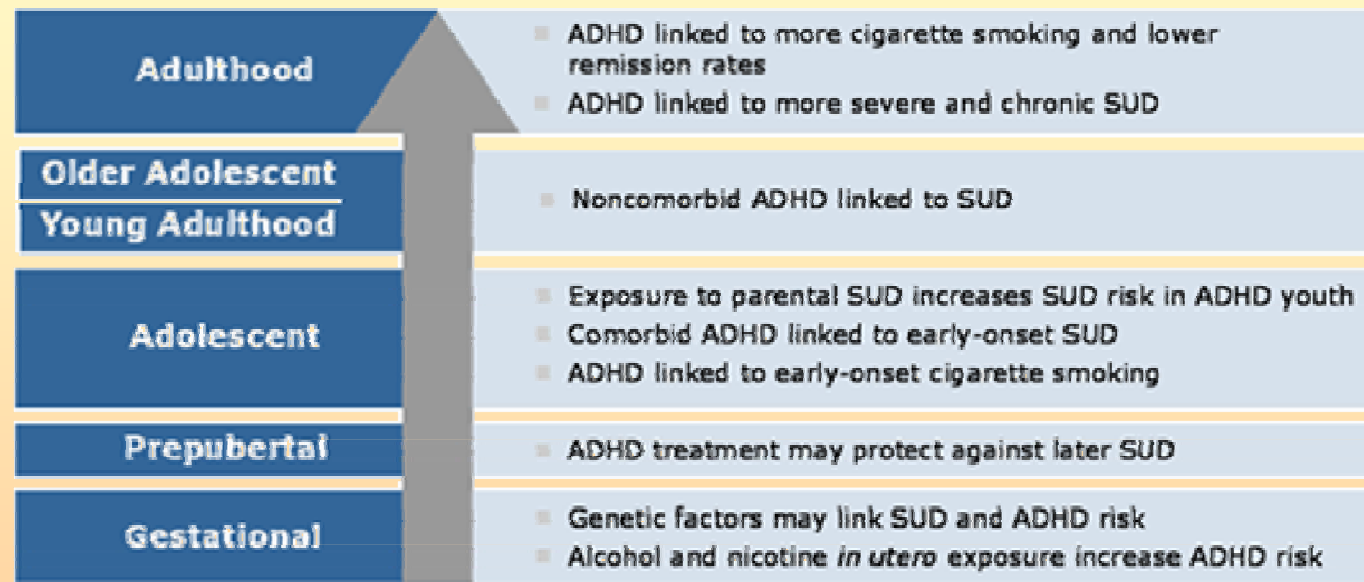
Comorbidities: ADHD and SUD

Overlap Between ADHD and SUD



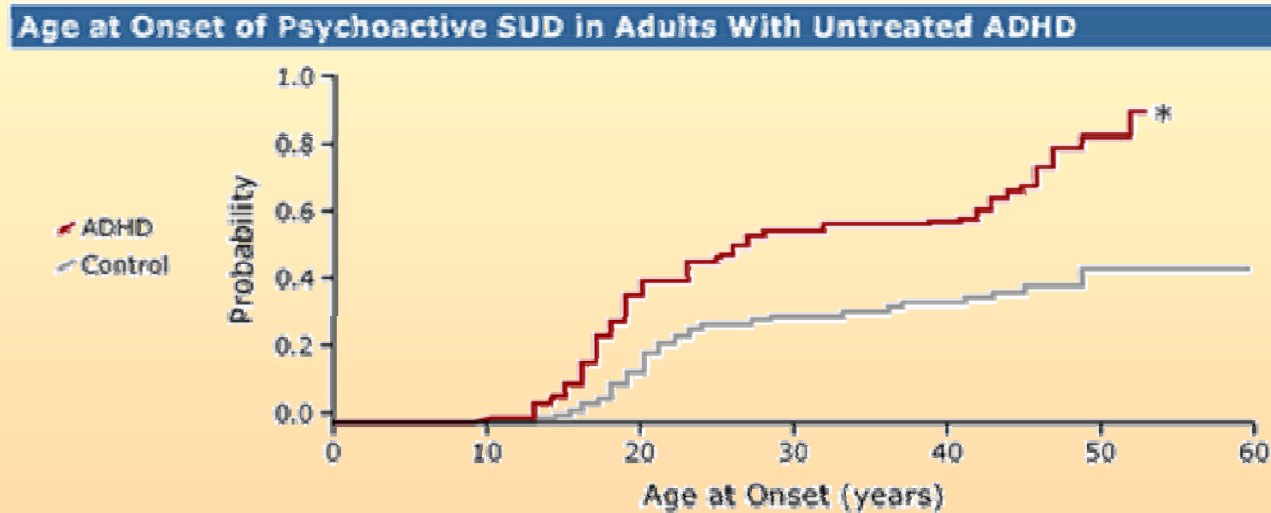
Overlap between ADHD and SUD occurs in about half of untreated adults with ADHD!

Relationship between ADHD and SUD over the Lifespan



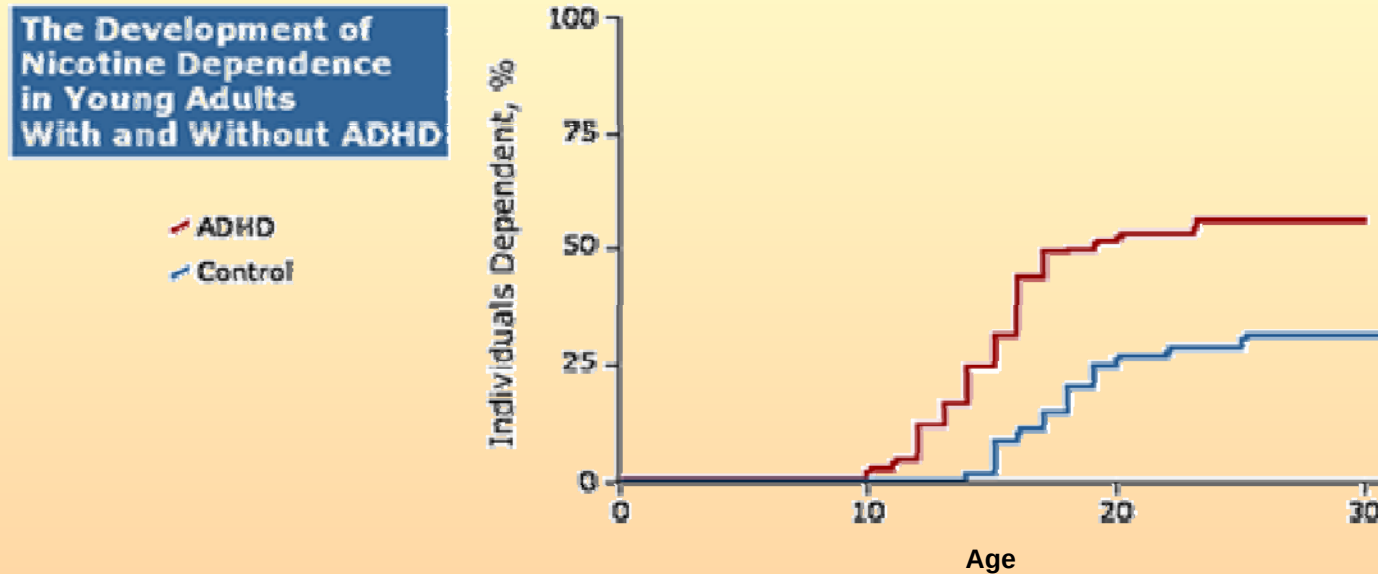
Wilens TE. New research on ADHD and substance use disorder. Presented at the 158th annual meeting of the American Psychiatric Association; May 21–26, 2005; Atlanta, Ga

ADHD and SUD



Wilens TE, Biederman J, Mick E, et al. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is associated with early onset substance use disorders. *J Nerv Ment Dis* 1997;185:475–482

ADHD and Nicotine Dependence in Young Adults

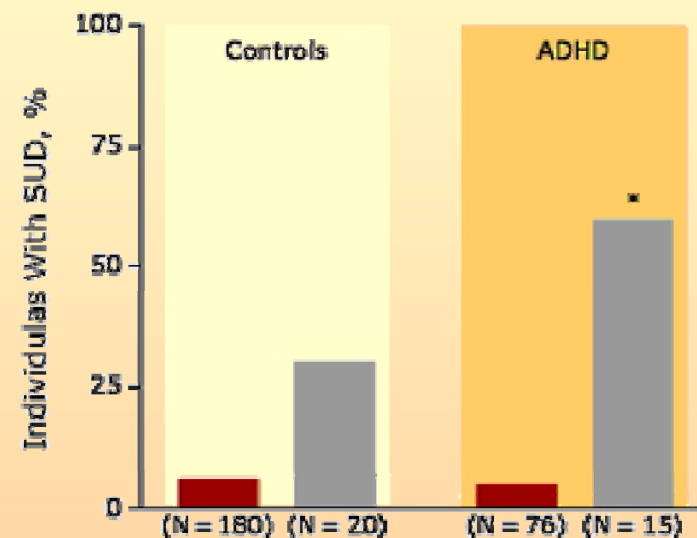


Biederman J, Monuteaux M, Mick E, et al. Young adult outcome of attention deficit hyperactivity disorder: a controlled 10-year follow-up study. Psychol Med 2006;36:167–179

ADHD and SUD in adolescence

Smoking and Subsequent SUD
in Youth With and Without
ADHD: ADHD Patients

■ Non-Smoker
■ Smoker

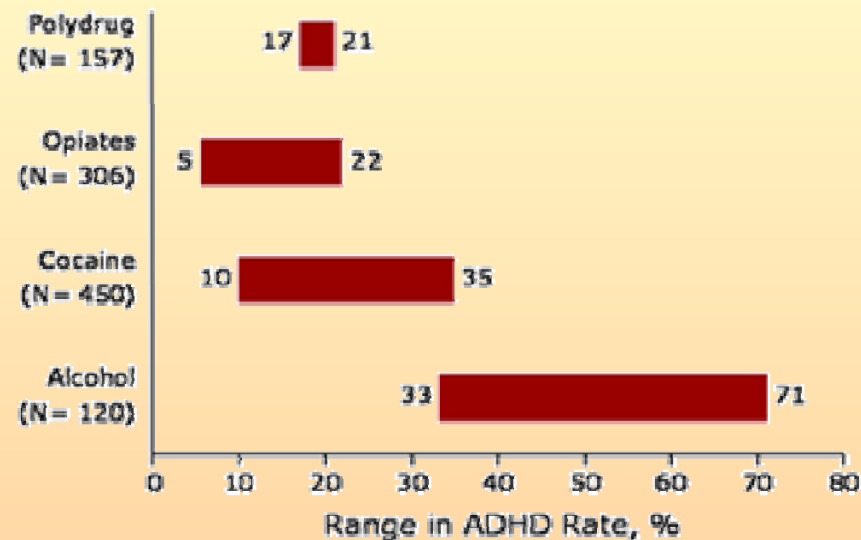


Biederman J, Monuteaux MC, Mick E, et al. Is cigarette smoking a gateway to alcohol and illicit drug use disorders? A study of youths with and without attention deficit hyperactivity disorder. Biol Psychiatry 2006;59:258–264

ADHD and SUD in Adulthood

Prevalence of ADHD in Adults Seeking Treatment for SUD

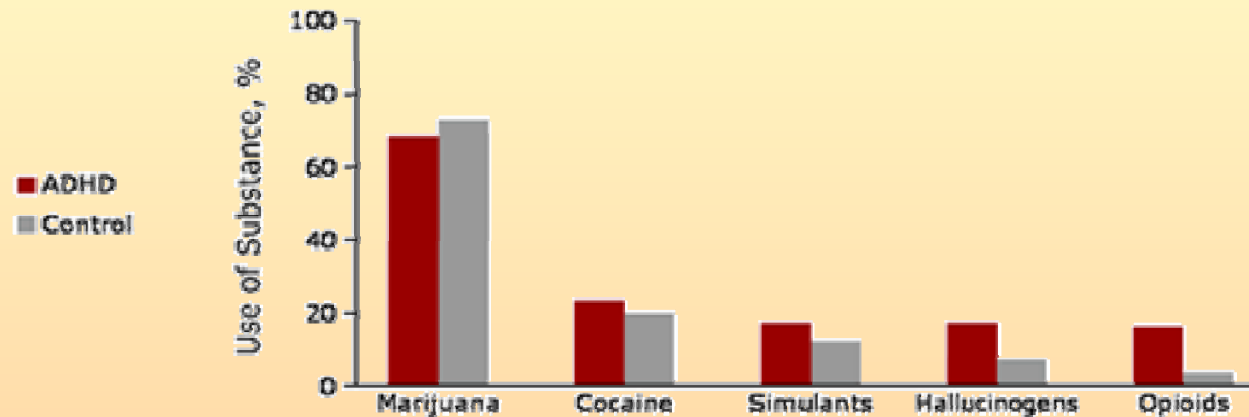
18.3% (N=100)



Wilens TE. Attention-deficit/hyperactivity disorder and the substance use disorders: the nature of the relationship, subtypes at risk, and treatment issues. *Psychiatr Clin North Am* 2004;27:283–301

ADHD and SUD in Adults II

Classes of Drugs Abused by Adults With SUD

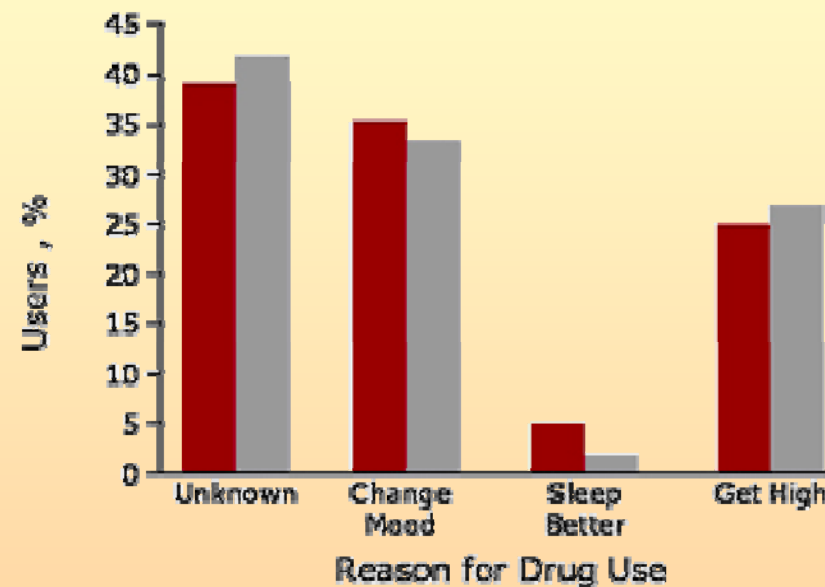


Biederman J, Wilens T, Mick E, et al. Psychoactive substance use disorders in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): effects of ADHD and psychiatric comorbidity. *Am J Psychiatry* 1995;152:1652–1658

Self-Medication and Substance Abuse in Young Adults with ADHD

Substance Use in Young Adults With ADHD and in Control Subjects: Motivation for Drug Use

■ ADHD
■ Control



Wilens TE, Adamson J, Sgambati S, et al. Do individuals with ADHD self-medicate with cigarettes and substances of abuse? results from a controlled family study of ADHD. *Am J Addict* 2007;16(suppl 1):14–2325

DD ADHD mit komorbider SUD

Diagnostische Problembereiche:

- **Überlappung der SUD und ADHD-Symptome**
 - Intoxikation / Entzug
 - neuropsycholog. Defizite (transient/permanent)
 - SUD-Sympt. als „ADHD“ missinterpretiert und umgekehrt (Risikoverhalten, etc.)
- **weitere Begleiterkrankungen**
(Angsterkrankungen, affektive Störungen, Persönlichkeitsstörungen)
- **Problem der retrospektiven Diagnose**
- **„subthreshold“ ADHD (partielle Remission)**

komorbide ADHD beeinflusst SUD-Verlauf

- häufiger drop-outs aus SUD-Behandlung
- **höhere Raten an anderen psych. Komorbiditäten (Angst, Depression, Persönlichkeitsstörungen)**
- weniger Remissionen bzgl. SUD
- längerer Verlauf der SUD
- **schwerere SUD Verläufe**

Wilens TE, Biederman J, Mick E. Does ADHD affect the course of substance abuse? findings from a sample of adults with and without ADHD. Am J Addict 1998;7:156–163

Levin FR, Evans SM, Vosburg SK, et al. Impact of attention-deficit hyperactivity disorder and other psychopathology on treatment retention among cocaine abusers in a therapeutic community. Addict Behav 2004;29:1875–1882

Schubiner H, Tzelepis A, Milberger S, et al. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder and conduct disorder among substance abusers. J Clin Psychiatry 2000;61:244–251

Levin FR, Evans SM, Kleber HD. Prevalence of adult attention-deficit hyperactivity disorder among cocaine abusers seeking treatment. Drug Alcohol Depend 1998;52:15–25

Carroll KM, Rounsaville BJ. History and significance of childhood attention deficit disorder in treatment-seeking cocaine abusers. Compr Psychiatry 1993;34:75–82

Prädiktoren für SUD bei Adoleszenten mit ADHD

- **komorbide bipolare Störung**
- **persistierende ADHD**
- **komorbide Störung des Sozialverhaltens / (antisoziale) Persönlichkeitsstörung**
- **Symptome des Aufmerksamkeitsdefizits im Rahmen der ADHD**

Wilens TE, Biederman J, Kwon A, et al. Risk of substance use disorders in adolescents with bipolar disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2004;43:1380–1386

Wilens TE, Biederman J, Milberger S, et al. Is bipolar disorder a risk for cigarette smoking in ADHD youth? Am J Addict 2000;9:187–195

Prävention der SUD bei Jugendlichen mit ADHD

Protektiver Effekt von medikamentösen Therapieoptionen (MPH, ATX) bzgl. späterer SUD?

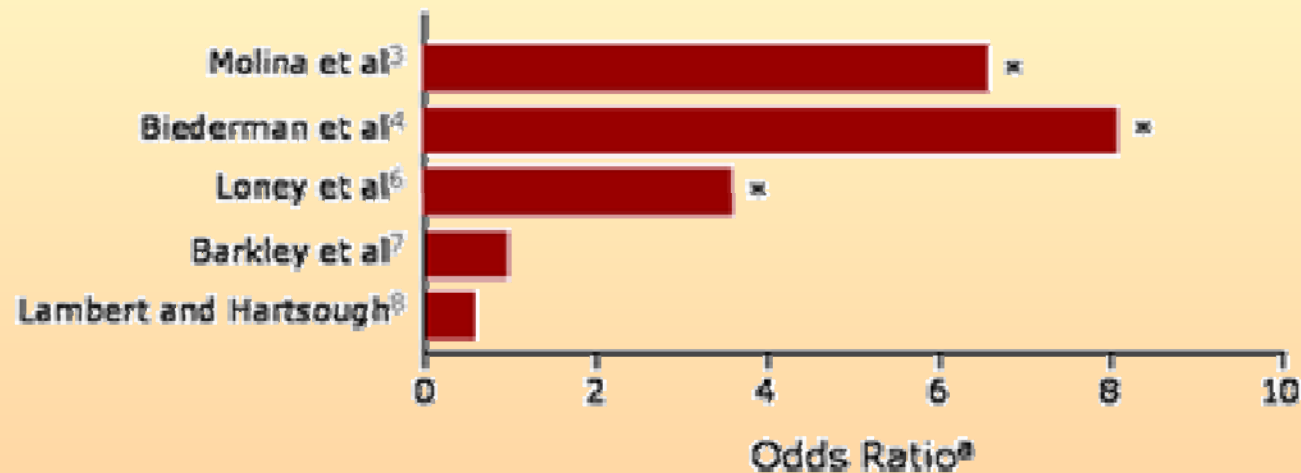
- 2 Studien mit sign. protektiven Effekten
- 1 Studie mit moderat protektivem Effekt
- 2 Studien ohne protektiven Effekt
- 1 Studie mit nachteiligem Effekt

It. Metaanalyse insgesamt protektiver Effekt

Wilens TE, Faraone SV, Biederman J, et al. Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? a meta-analytic review of the literature. Pediatrics 2003;111:179–185

Prevention of Substance Abuse in Youth with ADHD

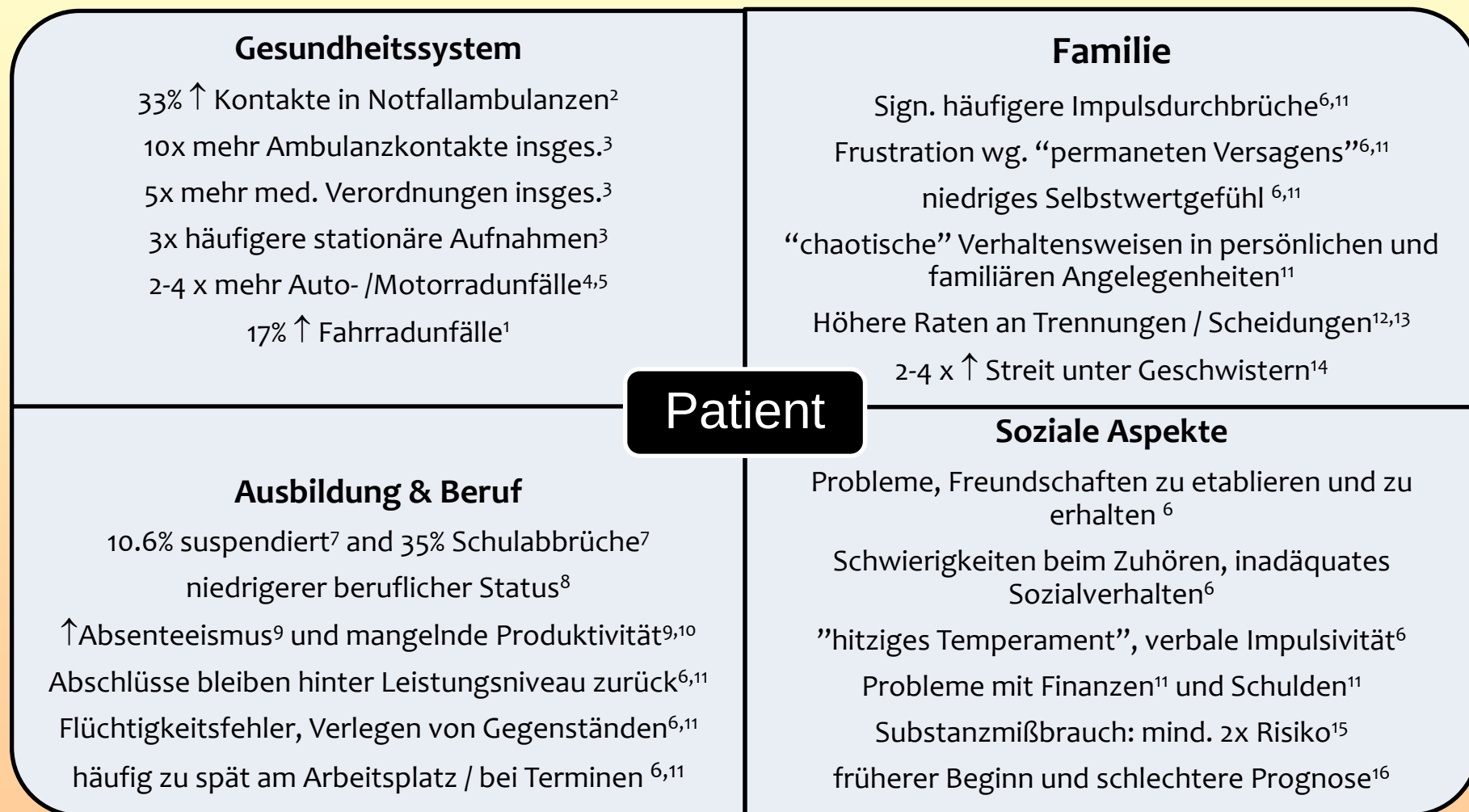
Meta-Analysis of Stimulant Use and Subsequent Alcohol Abuse



Therapie

- **ADHS-Symptome: bei Erwachsenen
ähnlich gut behandelbar wie bei
Kindern!**
- **Adäquate Diagnose!**
- **Therapie der komorbiden Störungen!**
- **Nicht-medikamentöse /
medikamentöse Therapieoptionen**

(unbehandelte) ADHS – Auswirkungen jenseits der Kernsymptomatik



1. DiScala et al. 1998.

2. Liebson et al. 2001.

3. Hodgkins et al. 2011.

4. Barkley et al. 1993.

5. Barkley et al. 1996.

6. Searight et al. 2000.

7. Barkley et al. 1990.

8. Manuzza et al. 1997.

9. Secnik et al. 2005.

10. Birnbaum et al. 2005.

11. Weiss et al. 1999.

12. Barkley et al. 1991.

13. Brown and Pacini. 1989.

14. Mash and Johnson. 1983.

15. Biederman et al. 1997.

16. Pomerleau et al. 1995.

Therapie

- **Nicht-medikamentöse Therapieoptionen:**
- **Psychoedukation**
- **Coaching**
- **Psychotherapie (CBT, DBT)**



Stimulanzien

Methylphenidat

Ansprechen auf Behandlung: 60 – 85%

Wirksamkeit im Erwachsenen- und Kindesalter ähnlich

Faraone et al J Clin Psychopharm 2004; 24-29

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

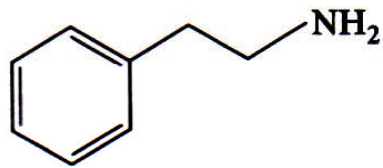
- Appetitminderung
- Schlafstörungen
- Magen-Darm-Beschwerden

selten: Herzrasen, Bluthochdruck, Kopfschmerzen, Tics, Krampfanfälle, Manie, Psychosen

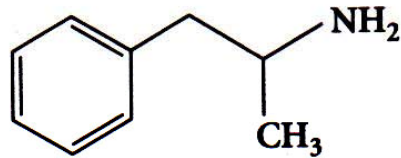
Stimulantientherapie bei Kindern mit ADHS hat entweder neutrale oder signifikant protektive Wirkung hinsichtlich des späteren Substanz- und Alkoholmissbrauchs!

Wilens T. J Clin Psychiatry 2007; 68: 4-8, Wilens et al. Pediatrics 2003; 111: 179-85, Biederman et al. Pediatrics 1999; 104: e20.

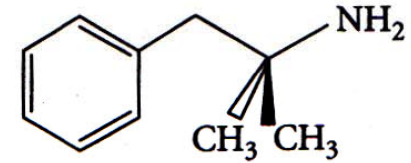
Stimulanzien – chemische Aspekte



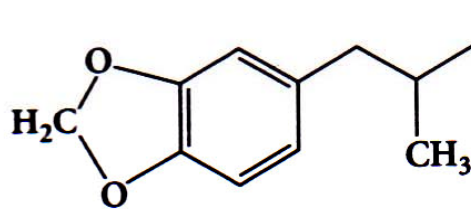
Phenethylamine



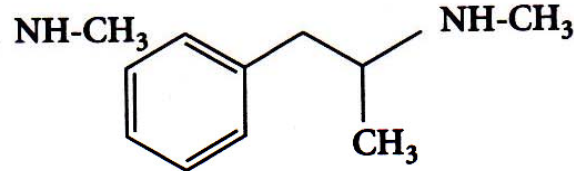
Amphetamine



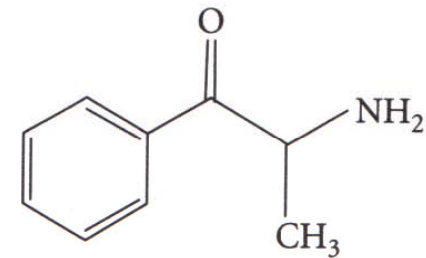
Phentermine



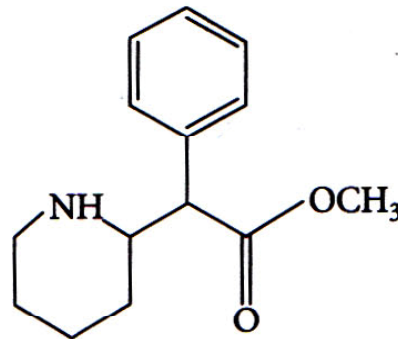
MDMA - Ecstasy



Methamphetamine

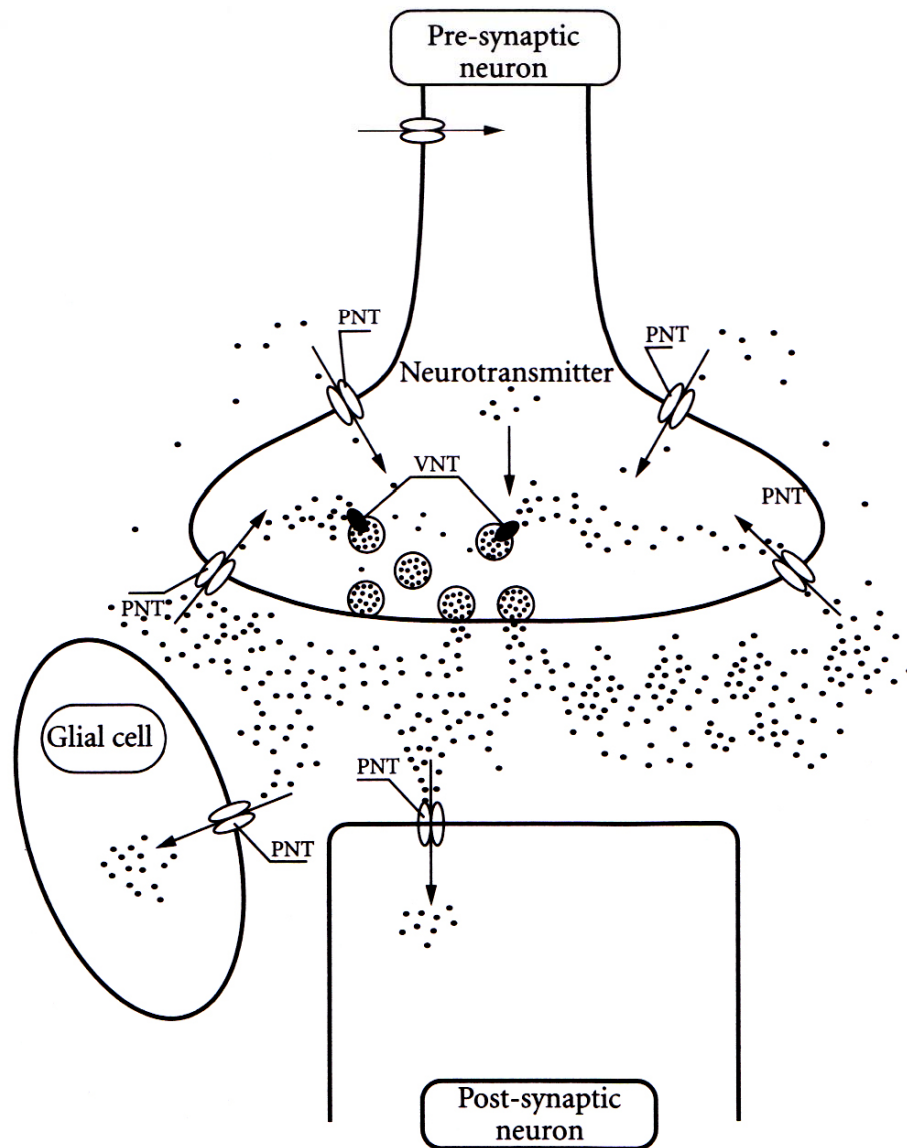


Cathinone



Methylphenidate

Amphetamin Wirkmechanismen



- werden via PNTs in dopaminerge und noradrenerge Neurone „gepumpt“
- mobilisieren via VNT vesikuläre Neurotransmitter
- Inhibitoren der Monoaminoxidase
- erhöhte Katecholaminspiegel im Zytoplasma: Umkehr des Transportmechanismus

Pharmakotherapie bei ADHD und SUD

- erste Publikationen: hpts. case reports
- rezente Studien: an größeren Stichproben, mit unterschiedlichen Substanzen
- **doppel-blinde, placebo-kontrollierte Studien mit Stimulantien:**
 - keine Besserung der SUD-Symptome
 - überwiegend Besserung der ADHD Symptomatik
 - keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse
 - keine Exazerbation der SUD
 - keine expliziten Hinweise bzgl. Weitergabe als „Komplikation“
 - langwirksame Formulierungen sollten bevorzugt eingesetzt werden

Schubiner H, Saules KK, Arfken CL, et al. Double-blind placebo-controlled trial of methylphenidate in the treatment of adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. Exp Clin Psychopharmacol 2002;10:286–294

Riggs PD, Hall SK, Mikulich-Gilbertson SK, et al. A randomized controlled trial of pemoline for attention-deficit/hyperactivity disorder in substance-abusing adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2004;43:420–429

Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, et al. Treatment of methadone-maintained patients with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate, bupropion and placebo. Drug Alcohol Depend 2006;81:137–148

Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, et al. Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHD: Double-blind comparison of methylphenidate and placebo. Drug Alcohol Depend 2007;87:20–29

Non-Stimulantien bei Patienten mit ADHD und SUD

- **Non-Stimulantien als Therapie 1. Wahl:**
 - **Atomoxetin**
 - **Bupropion**
 - **Desipramin**
 - **Modafinil**
 - **Tricyclika**
 - **Clonidin, Guanfacin**

Atomoxetin

- **Norepinephrin Reuptake Inhibitor**

Seit 2002 von der FDA in der Indikation ADHD bei Kindern, Adoleszenten und Erwachsenen zugelassen

- **in Österreich zugelassen zur Weiterverordnung im Erwachsenenalter (bei Therapiebeginn vor dem 18. LJ)**

Michelson et al. Biol Psych 2003; 53: 112-20

- **Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

- **Mundtrockenheit, Übelkeit, Appetitverlust, Constipation**

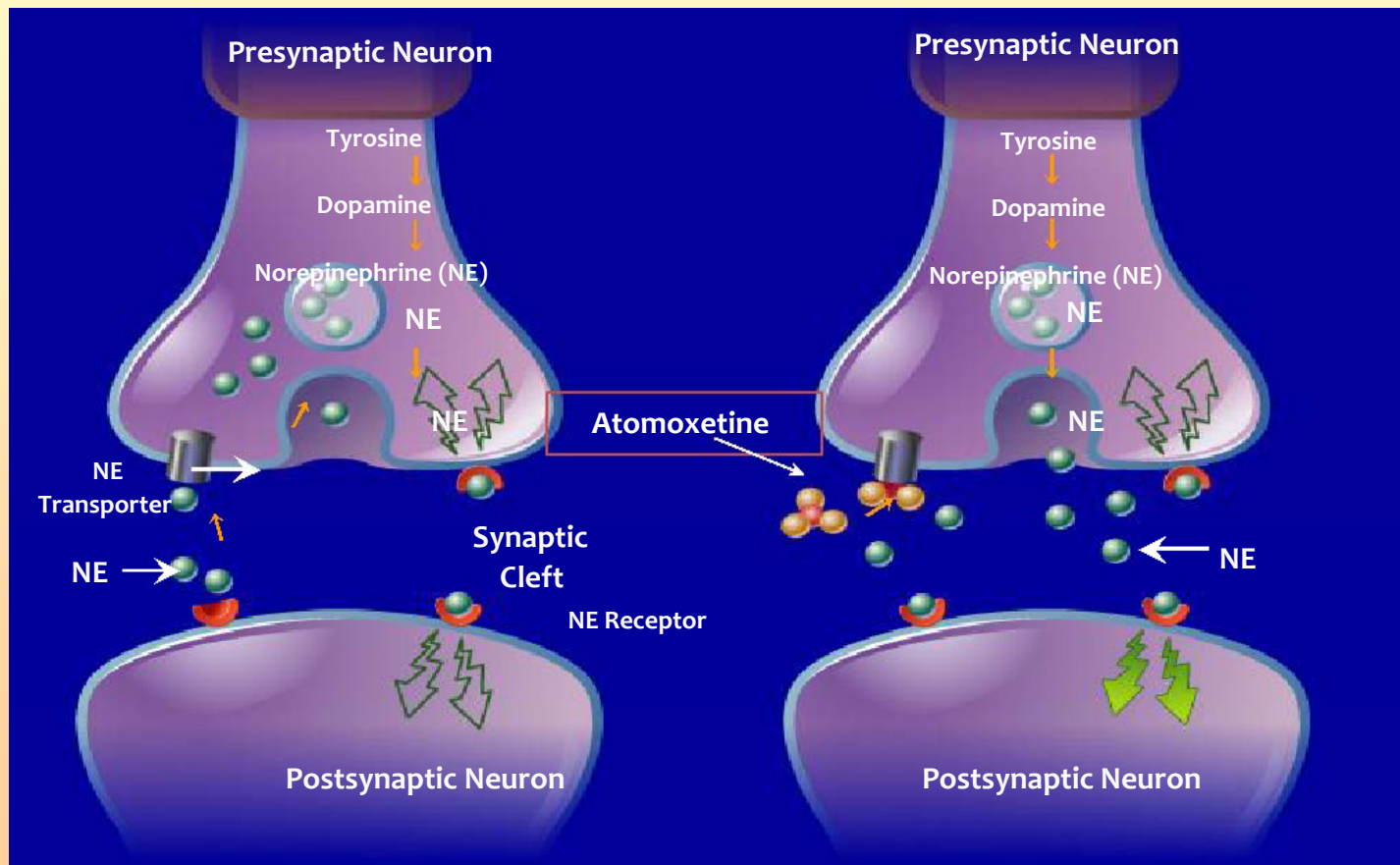
- gel. Schwindel, Schlafstörungen, verzögerte Blasenentleerung, Libidoverlust, Dysmenorrhoe

- **Eher langsames Aufdosieren, volle Wirkung nach mehreren Wochen**

- **bes. vorteilhaft bei komorbiden Erkrankungen (Suchterkrankungen, Angststörungen)**

Atomoxetine: Wirkmodus

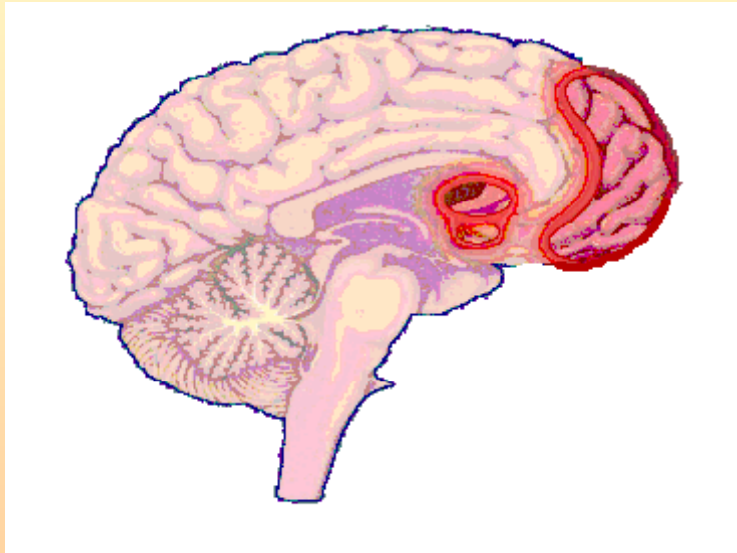
- selektive Inhibition der Norepinephrin-Wiederaufnahme



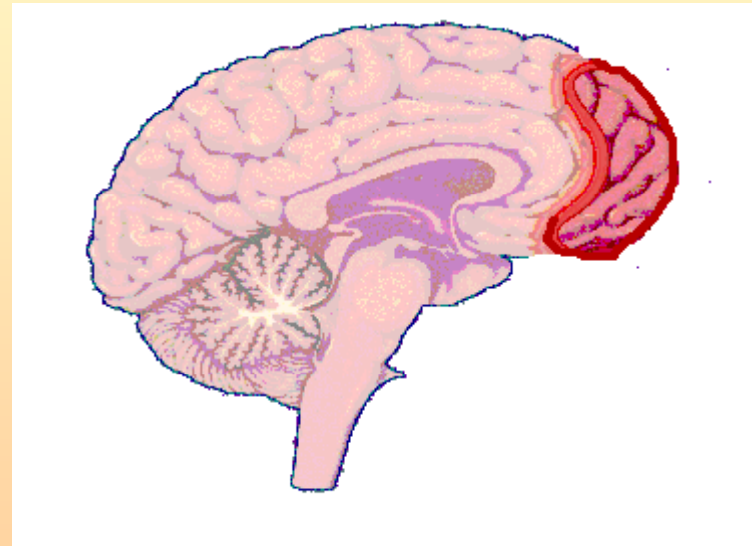
Atomoxetin - Wirkmechanismus: Einfluss auf die Dopaminaktivität

Anstieg der Dopaminaktivität*
nach Gabe von Stimulanzien oder Atomoxetin

Stimulanzien



Atomoxetin

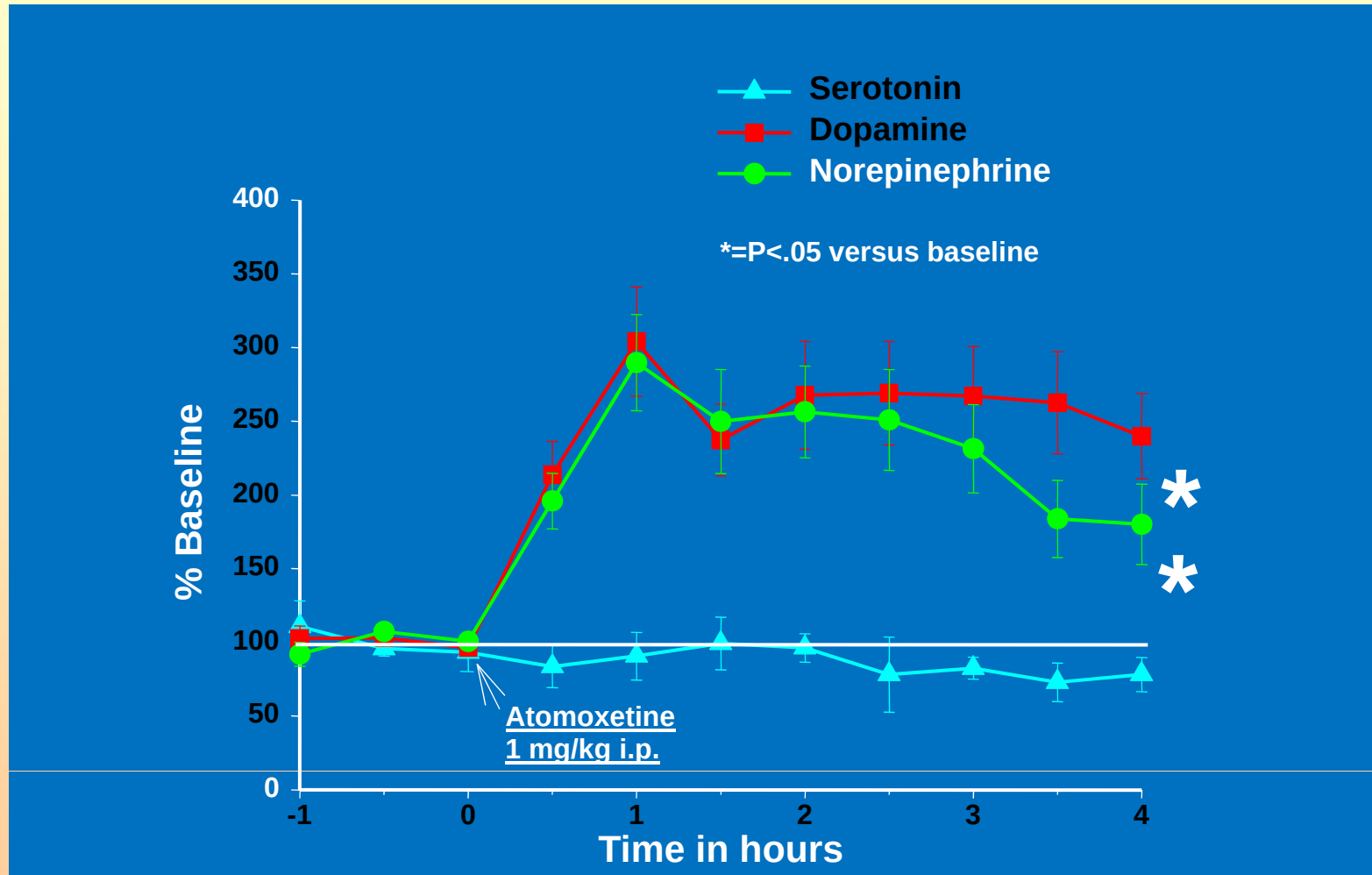


Atomoxetin beeinflusst als selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer indirekt die Dopamin-Aktivität im präfrontalen Kortex, nicht aber im Striatum*

Bymaster FP et al., Neuropsychopharmacol. 2002;27:699-711.

* Tierexperimentelle Befunde

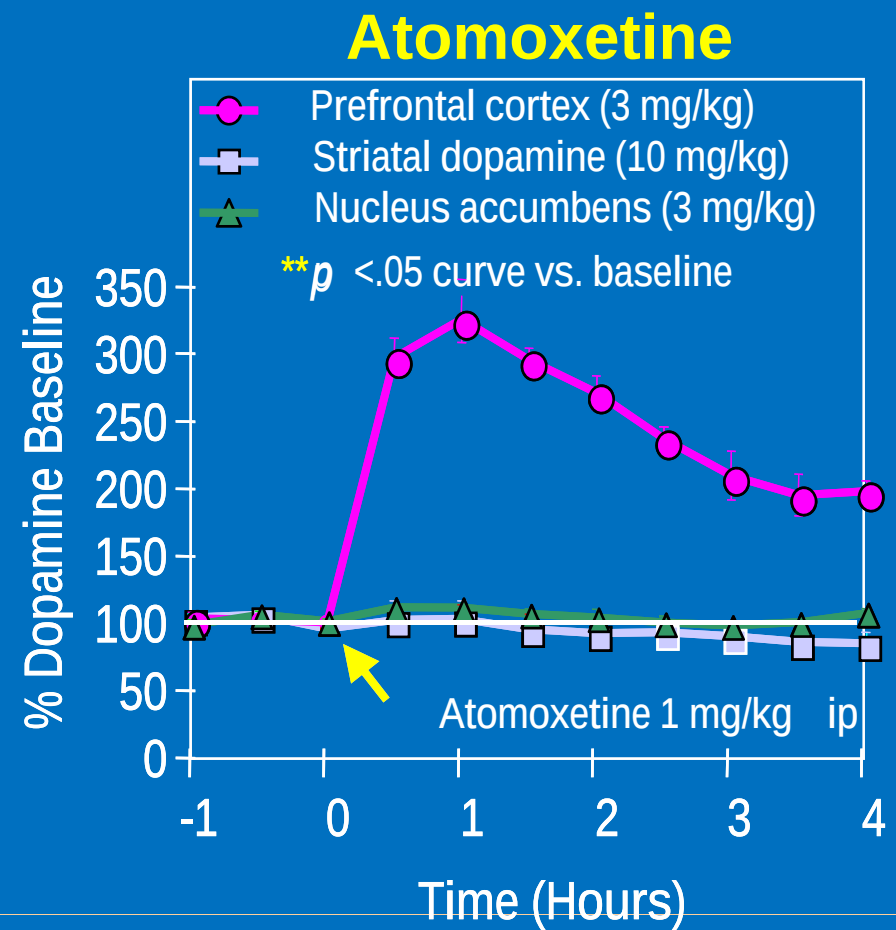
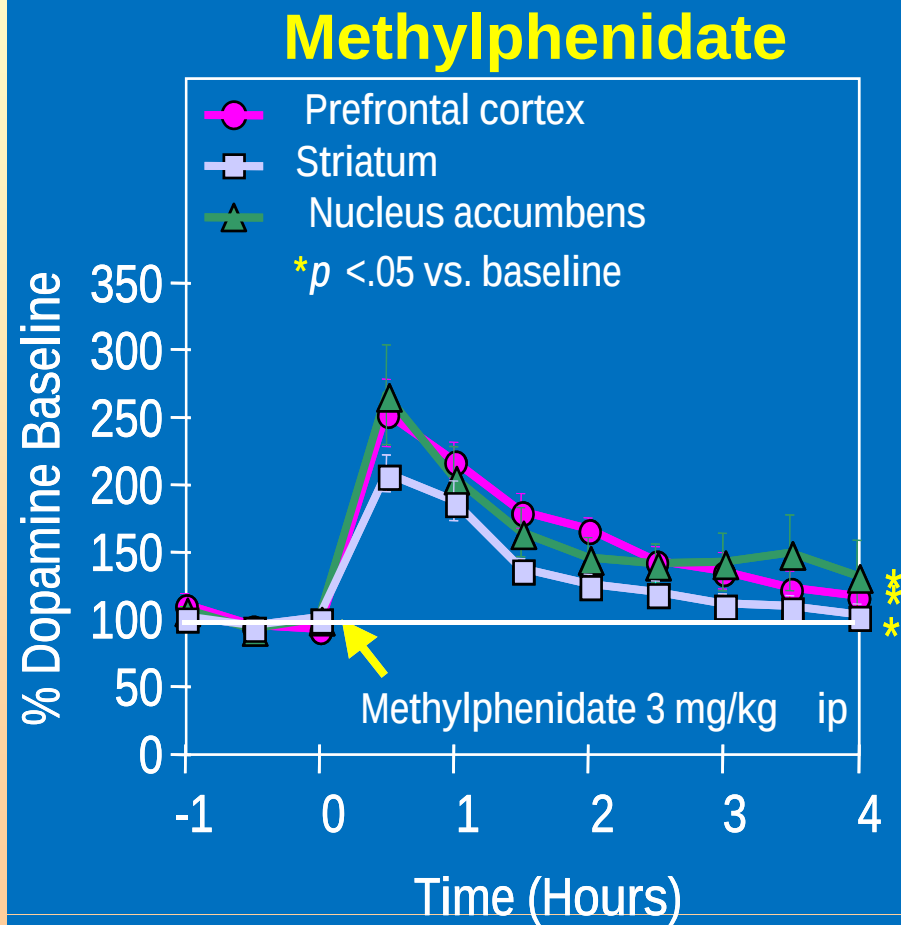
Effects of Atomoxetine on Extracellular Monoamine Levels in Rat Prefrontal Cortex



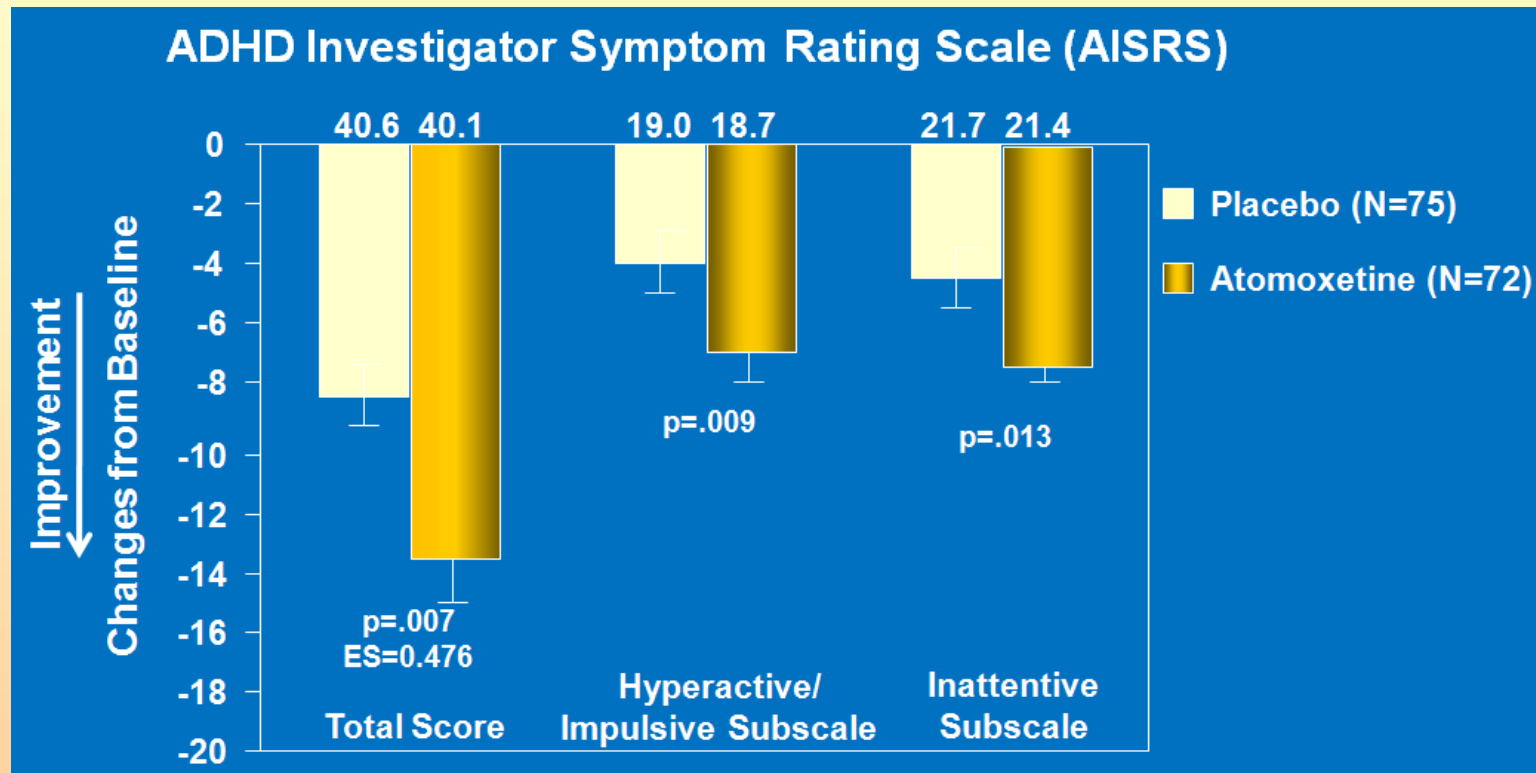
Note: Dopamine is increased in cortical areas by atomoxetine because it is cleared by the norepinephrine transporter in that region.

Atomoxetine and Methylphenidate:

Effects on Extracellular Dopamine in Rat **Prefrontal** Cortex, Nucleus Accumbens, and Striatum



Atomoxetine Efficacy in Adult ADHD and Alcohol Abuse

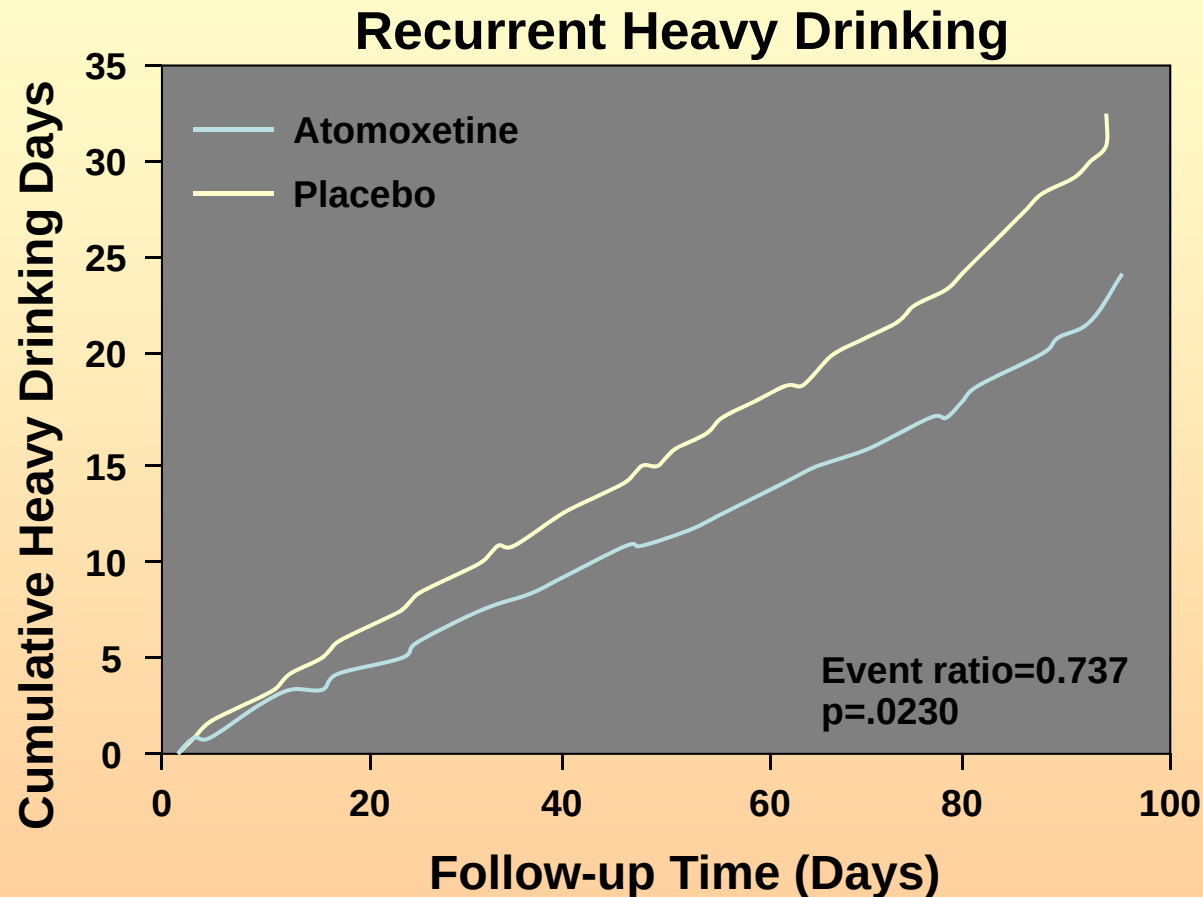


Wilens et al. 2008 demonstrates robust effects of atomoxetine for reducing ADHD symptoms in adult ADHD patients with comorbid alcohol abuse and suggests a positive effect for reducing cumulative heavy drinking events over time

- *ES=Effect Size

Wilens et al. *Drug Alcohol Depend* 2008;96:145-154.

Atomoxetine Efficacy in Adult ADHD and Alcohol Abuse (cont'd)



Wilens et al. 2008 demonstrates robust effects of atomoxetine for reducing ADHD symptoms in adult ADHD patients with comorbid alcohol abuse and suggests a positive effect for reducing cumulative heavy drinking events over time

Wilens et al. *Drug Alcohol Depend* 2008;96:145-154.

Zusammenfassung ADHD & SUD

- **ADHD = wichtiger Risikofaktor für Suchterkrankungen in der Adoleszenz und im Erwachsenenalter!**

Wilens T. Psychiatr Clin North Am 2004; 27: 283-301

- Für Patienten mit **komorbiden Erkrankungen** (Angst, Depression, BP, Persönlichkeitsstörungen) potenziert sich das Risiko für Suchterkrankungen

Wilens T Prim Psychiatry 2004; 11:63-70

- In der Gruppe der erwachsenen Suchtpatienten sind **ADHD Betroffene** deutlich überrepräsentiert: **ca. 15-25 % der Suchtpatienten und Alkoholiker erfüllen die Kriterien einer AADHD**

Wilens T Prim Psychiatry 2004; 11:63-70, Wilens T. Alcohol Health Res World 1998; 22: 127-130.

- **Klinische Charakteristika und Verlauf von Suchterkrankungen werden maßgeblich durch eine komorbid bestehende ADHD beeinflusst:**

- früherer Krankheitsbeginn
- rascheres Fortschreiten von Abusus zu Abhängigkeit
- ungünstigere Remissionsraten und längerer Verlauf bis zur Remission bei ADHD Patienten

Wilens et al. J Nerv Ment Dis 1997; 185: 475-82, Wilens et al. Am J Addict 1998; 7: 156-63.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



**Spezialambulanz für adulte
ADHS**

**Klinische Abteilung für
Biologische Psychiatrie
Univ. Klinik für Psychiatrie
und Psychotherapie Wien**

**Alexandra Kutzelnigg
Diana Meshkat
Anna Höflich
Mara Stamenkovic**