



Arzneimittel in der psychiatrischen Therapie

Tics bei Kindern und Jugendlichen

Die meisten Kinder und Jugendlichen mit Tics wissen nicht warum sie anders sind und haben häufig große schulische Probleme, oft aufgrund einer Begleiterkrankung wie ADHS. Daher ist es sehr wichtig, sie und ihre Angehörigen genau aufzuklären und zu beraten. In leichteren Fällen kann die kognitive Verhaltenstherapie eingesetzt werden. Auf Antipsychotika sprechen etwa drei Viertel der Patienten an, ein Partialagonist wird derzeit in ersten kleinen Studien getestet.

FRANZISKA MENKE, KATHARINA WENZEL-SEIFERT, MICHAEL BABL UND EKKEHARD HAEN

In der Medizin werden schnelle, unwillkürliche, stereotype Bewegungen als „Tics“ bezeichnet. Sie werden von den Erkrankten oft wiederholt, jedoch nicht immer in regelmäßigen Abständen [1]. Unterschieden werden zwei Arten:

- Einfache motorische Tics sind vor allem im Kopfbereich zu beobachten und äußern sich durch Augenzwinkern, Grimassenschneiden, ruckartige Kopfbewegungen oder auch Schulterzucken.
- Vokale Tics dagegen zeigen sich häufig in Form von Räuspern, Schmatz- und Grunzgeräuschen, aber ebenso durch Ausstoßen oft zusammenhangsloser, teils obszöner Wörter. Die Tics können dabei einzeln, oder kombiniert auftreten [2].

Sehr häufig sind Tics bei Kindern und Jugendlichen zu finden, wobei Jungen etwa fünfmal öfter betroffen sind als Mädchen. Es handelt sich hierbei meist um einfache motorische Störungen, die nach einiger Zeit, vor allem zum Ende der Pubertät hin, von alleine wieder verschwinden. Seltener kommt es zum Auftreten von komplexen, chronischen Tics, die länger als ein Jahr andauern [3].

Ursachen und Auslöser

Bei den meisten Tics handelt es sich um „primäre Tics“. Die Ursache dieser Tics ist bis heute nicht vollständig geklärt, es wurden allerdings mehrere Hypothesen dazu entwickelt. Da es oft zu einer familiären Häufung von Patienten mit dem

Gilles-de-la-Tourette-Syndrom kommt, kann unter anderem von einer genetischen Ursache ausgegangen werden. Auch großer Stress der Mutter in der Schwangerschaft sowie der Konsum von Nikotin oder Alkohol im ersten Trimenon werden für die Entstehung eines Tics beim Kind verantwortlich gemacht [4].

Als sehr wahrscheinlich gilt jedoch eine Fehlfunktion des Gehirnstoffwechsels, besonders des Neurotransmitters Dopamin. Es wird davon ausgegangen, dass die Tics entweder durch einen Dopaminüberschuss im synaptischen Spalt oder durch überempfindliche (supersen-

sitive) Dopaminrezeptoren ausgelöst werden. Die Supersensitivitäts-Hypothese wird vor allem durch die Erfahrung gestützt, dass bemerkenswert geringe Konzentrationen des Dopaminantagonisten Haloperidol bei Gilles-de-la-Tourette-Patienten eine Verbesserung ihres Zustands bewirken [5].

Demgegenüber stehen die „sekundären Tics“. Diese eher seltene Form kann eine Folge von einer generellen Hirnschädigung, wie etwa einer Enzephalitis, einem Trauma oder einer neurologischen Erkrankung (z. B. Schlaganfall, Demenz) sein. Auch Medikamente, insbesondere Wirk-

Motorische Tics sind vor allem im Kopfbereich zu beobachten und äußern sich unter anderem durch Grimassenschneiden.



stoffe, die den dopaminergen Tonus erhöhen (Dopaminagonisten), und Antiepileptika kommen als Auslöser in Betracht [6].

Das Gilles-de-la-Tourette-Syndrom

Vom Gilles-de-la-Tourette-Syndrom spricht man, wenn mehrere motorische Tics mit mindestens einem vokalen Tic kombiniert sind [7]. Bei etwa 90% aller Patienten mit Gilles-de-la-Tourette-Syndrom sind außerdem noch weitere Störungen zu beobachten: Hier ist vor allem die Hyperaktivitätsstörung (das Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom, ADHS) zu nennen, aber auch Zwangsstörungen, Lernschwierigkeiten, Schlafprobleme, Aggressionen, Angststörungen und/oder Depressionen können auftreten [8].

Dopaminagonisten

Ein Wirkstoff, der im Verdacht steht, Tics auszulösen, ist das bei ADHS eingesetzte Methylphenidat. Dem ADHS liegt bei Kindern wahrscheinlich eine dopaminerge Unterfunktion zugrunde. Der Dopaminmangel im synaptischen Spalt wird vermutlich durch eine erhöhte Wiederaufnahme in die präsynaptische Membran hervorgerufen. Auch eine verminderte Sensitivität der Dopaminrezeptoren auf der postsynaptischen Seite steht zur Diskussion [9].

Als Psychostimulanz hemmt Methylphenidat die Wiederaufnahmemechanismen des Dopamins und erhöht somit die

Dopaminkonzentration im synaptischen Spalt. Der genaue Wirkmechanismus ist jedoch beim Menschen noch nicht vollständig geklärt. Durch die zentralstimulierende Wirkung wird unter anderem eine Steigerung der Konzentrationsfähigkeit, der Leistungs- und der Entscheidungsbereitschaft erreicht [10].

Die Anwendung von Psychostimulanzien vom Typ des Methylphenidats birgt also die Problematik in sich, dass einerseits die zu behandelnde Grunderkrankung ADHS unter Umständen mit dem Auftreten von Tics verbunden ist, dass andererseits aber auch das Medikament, das zu ihrer Behandlung eingesetzt wird, Tics auslösen kann.

Therapie

Die Behandlung der Tics hängt stark von der Heftigkeit ihres Auftretens ab. Nicht immer sind Medikamente indiziert. Bei einfachen motorischen Störungen ist oft gar keine Behandlung notwendig. Jedoch sollte bei den Betroffenen und ihren Angehörigen eine ausführliche Aufklärung und Beratung über das Krankheitsbild und die damit verbundenen Probleme (z. B. die Integration ins soziale Umfeld) stattfinden. Bei größeren Verhaltensauffälligkeiten können mit einer Psychotherapie (kognitive Verhaltenstherapie, KVT) und dem Erlernen von Entspannungstechniken oft gute Erfolge erzielt werden [11].

Medikamentöse Behandlung

Sind die Tics stark ausgeprägt oder beeinträchtigen den Patienten sehr in seinem sozialen Alltag, kann auch eine medikamentöse Therapie zum Einsatz kommen. Eine seit vielen Jahren bewährte Behandlung erfolgt hierbei mit Dopaminrezeptorantagonisten, wie den als Antipsychotika zugelassenen Wirkstoffen Pimozid, Risperidon, Sulpirid, Haloperidol und Olanzapin. In Deutschland wird im Kindes- und Jugendalter häufig das chemisch mit Sulpirid verwandte Benzamid Tiaprid (Tagesdosis 100–900 mg), ein relativ selektiver Dopamin-D₂-Rezeptorantagonist eingesetzt, der für die Therapie von Antipsychotika-induzierten Spätdyskinesien und der Huntington-Chorea zugelassen ist [12, 13]. Für alle Wirkstoffe konnte in klinischen Studien eine Besserung der

Symptomatik von bis zu 70% nachgewiesen werden [12].

Haloperidol ist das zwar effektivste hochpotente Antipsychotikum (Dosis bei Tic-Störungen 2–8 mg pro Tag), es wird aber wegen des hohen Risikos schwerer unerwünschter Arzneimittelwirkungen nur noch selten eingesetzt. Die Affinität von Risperidon zu 5-HT_{2A}-Rezeptoren ist etwa 20-mal höher als zu D₂-Rezeptoren, womit das geringere Risiko für das Auftreten von extrapyramidal-motorischen Störungen (EPMS) und die bessere Wirksamkeit bei der Behandlung der Negativsymptomatik schizophrener Erkrankungen erklärt werden. Mit diesem komplexen antagonistischen Wirkungsprofil wird auch eine Verbesserung der Konzentrationsfähigkeit und der Gedächtnisleistung erklärt, die Fähigkeit zur Selbstkontrolle soll erhöht und Aggressionen sollen reduziert werden [13, 14]. Des Weiteren wirkt Risperidon antagonistisch auf α₁-Adrenozeptoren sowie Histamin-H₁-Rezeptoren, womit die unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) Blutdrucksenkung, Orthostaseprobleme, Gewichtszunahme und Sedierung erklärt werden [15].

Seit Juni 2004 ist Aripiprazol zur Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden der Bipolar-I-Störung und von Schizophrenien in Deutschland zugelassen. In der Kinder- und Jugendpsychiatrie wird der relativ gut verträgliche Wirkstoff derzeit auch Off-label zur Behandlung von Ticstörungen eingesetzt. Bei Aripiprazol handelt es sich um einen partiellen Agonisten am D₂- und 5-HT_{1A}-Rezeptor (agonistische/ antagonistische Wirkung = 20/80). Außerdem ist Aripiprazol ein Antagonist am 5-HT_{2A}-Rezeptor [16], die antagonistische Wirkung ist also wie beim Risperidon ein kombinierter D₂/5-HT_{2A}-Effekt. Wegen der agonistischen Partialwirkung besteht theoretisch die Möglichkeit, dass der Wirkstoff selber Tics hervorruft.

Zur Wirksamkeit von Aripiprazol bei Tics von Kindern und Jugendlichen wurden in jüngerer Zeit drei voneinander unabhängige, kleinere, teilweise vom Hersteller geförderte Studien mit insgesamt etwa 40 Patienten unter 19 Jahren durchgeführt. In über 79% der Fälle beschreiben die Autoren eine deutliche Verbesserung der Tic-Symptomatik. Die unter der

AGATE

Die AGATE (Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen) ist ein Verbund aus derzeit 42 teilnehmenden Kliniken, der durch Dokumentation von UAW und Verordnungsverhalten, regelmäßige Fallbesprechungen, Durchführung von klinischen Studien und Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen sowie einen Arzneimittelinformationsservice und eine Bildungsakademie ein effektives Pharmakovigilanzsystem bildet. Die AGATE meldet die von ihr dokumentierten UAW regelmäßig an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM).

Behandlung beobachteten unerwünschten Wirkungen waren eine im Vergleich zu Risperidon moderate Gewichtszunahme, Übelkeit, Schläfrigkeit und Kopfschmerzen. Alle drei Studien kamen zu dem Schluss, dass Aripiprazol ein wirksames und sicheres Mittel zur Behandlung von Ticstörungen bei Kindern und Jugendlichen zu sein scheint [13, 17–19].

Potenzielle unerwünschte Wirkungen (UAW)

In der Literatur wird berichtet, dass bei Kindern und Jugendlichen unter antipsychotischer Therapie im Vergleich zu Erwachsenen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von EPMS, Prolaktinerhöhungen oder metabolischen Effekten besteht, was vermutlich durch entwicklungsbedingte neuronale und hormonelle Besonderheiten mit verursacht wird [20]. Hyperprolaktinämien durch Enttötung der hypophysären Prolaktinsekretion zeigen sich symptomatisch als Gynäkomastie und Galaktorrhö. Sie können aber auch zur Hemmung der FSH- und LH-Sekretion führen, mit der Folge eines Östrogen- und Testosteronmangels. In der Postadoleszenz kann das zu Zyklusstörungen (Oligo- und Amenorrhö), beim männlichen Geschlecht zu Störungen der Spermatogenese mit Infertilität, Libido- und Potenzstörungen sowie bei beiden Geschlechtern langfristig zur Osteoporose führen [21]. Im Kindesalter wurden als Folgen einer Hyperprolaktinämie Übergewicht, vermindertes Längenwachstum, verzögerter Beginn der Pubertät und möglicherweise auch Knochenmineralisationsstörungen beschrieben [22].

In mehreren kleineren Studien wurde gezeigt, dass 70–100% der Kinder und Jugendlichen, die mit Risperidon, Haloperidol oder Olanzapin behandelt wurden, Hyperprolaktinämien entwickelten, während Clozapin und Quetiapin allenfalls zu geringen Anstiegen der Prolaktinwerte führten [22]. Risperidon und die Benzamide Amisulprid und Sulpirid gehören auch in der Erwachsenenpsychiatrie zu den Antipsychotika, die am häufigsten und ausgeprägtesten zu Hyperprolaktinämien führen [21]. Für Tiaprid wurden bislang nur moderate und transiente Anstiege der Prolaktinkonzentration berichtet. Bei Erwachsenen betrug

der Anstieg etwa 50% im Vergleich zur Ausgangskonzentration [23]. In der einzigen kontrollierten Studie mit Kindern ($n = 27$; mittleres Alter 12,5; 7–18 Jahre) führte die Behandlung mit Tiaprid (5 mg/kg Körpergewicht) zu einem Anstieg der Prolaktinkonzentration auf $36,6 \text{ ng/ml} \pm 4,63 \text{ ng/ml}$ ohne Auswirkungen auf die Konzentrationen von LH, FSH, TSH und Somatotropin; vier Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Tiaprid hatten sich die Prolaktinkonzentrationen wieder normalisiert [24].

Für den Zeitraum 2005 bis 2010 analysierten wir selbst zu den bei 83 Patienten der Kinder- und Jugendpsychiatrie im Bezirksklinikum Regensburg bestimmten Prolaktinwerten, welche Medikamente die jungen Patienten bekommen hatten und ob für Hyperprolaktinämien typische UAW aufgetreten waren. In unserem Patientenkollektiv zeigten sich die ausgeprägtesten Erhöhungen der Prolaktinwerte (angegeben ist jeweils die Prolaktinkonzentration im Serum) unter Einnahme von Tiaprid ($174,3 \pm 40,4 \text{ ng/ml}$), wo die Serumprolaktinkonzentration bis zu zehnfach über den Normbereich erhöht war. Unter Therapie mit Amisulprid wurden im Mittel Prolaktinkonzentrationen von $76,5 \pm 6,8 \text{ ng/ml}$, unter Risperidon von $47,5 \pm 18,4 \text{ ng/ml}$, unter Olanzapin von $28,4 \pm 17,9 \text{ ng/ml}$ und unter Quetiapin von $13,5 \pm 10,6 \text{ ng/ml}$ bestimmt [25]. Sofern die Krankengeschichten überhaupt Angaben zu sexuellen Arzneimittelwirkungen enthielten, war darin keine Korrelation zu den Prolaktinwerten erkennbar.

Fazit

Tics sind gerade unter Kindern und Jugendlichen ein Problem. Jedes zehnte Schulkind entwickelt meist um das zehnte Lebensjahr vorübergehende Tics. Bei knapp einem Prozent davon werden daraus chronische motorische Tics. Etwa eines von 400 Kindern entwickelt ein Gilles-de-la-Tourette-Syndrom [26]. Die Patienten werden im Alltag oft vor große Probleme gestellt. Die meisten Kinder wissen nicht warum sie „anders“ sind oder nicht richtig in die Gemeinschaft integriert werden. Viele Betroffene haben große schulische Probleme, häufig aufgrund einer Begleiterkrankung wie ADHS. Daher ist es sehr wichtig, sie und ihre Angehörigen genau aufzuklären und zu beraten. Die kognitive Verhaltenstherapie verspricht besonders bei leichteren Fällen Besserung. Auf die medikamentöse Behandlung mit Antipsychotika sprechen etwa drei Viertel der Patienten an. Der Partialagonist Aripiprazol wird derzeit Off-label in der Kinder- und Jugendpsychiatrie eingesetzt, erste Studien mit kleiner Patientenzahl sind vielversprechend. □

LITERATUR

unter springermedizin.de/neurotransmitter

cand. rer. nat. Franziska Menke

Dr. med. Katharina Wenzel-Seifert

Michael Babl, Arzt

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ekkehard Haen

Klinische Pharmakologie am Lehrstuhl für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg

Universitätsstraße 84, 93053 Regensburg.

E-Mail: ekkehard.haen@klinik.uni-regensburg.de



Weitere Infos auf springermedizin.de

Gefährliche Arzneimittelinteraktionen in der psychiatrischen Praxis – Wie sollen Sie damit umgehen?

Nicht jede Arzneimittelwechselwirkung (AI) hat eine klinische Relevanz und auch wenn sie diese hat, dann muss eine AI nicht immer negativ verlaufen. Von großem Interesse ist daher die Frage nach Wechselwirkungen, die gefährlich werden können. Das Interaktionslexikon erklärt worauf bei AI zu achten ist ([2286456](#)).

Diese Artikel finden Sie, indem Sie den Titel oder die (in Klammern gesetzte) ID-Nummer in die Suche eingeben.

LITERATUR

1. <http://www.neurologen-und-psychiater-im-netz.de/npin/npinkrankheit/show.php3?p=0&id=60&nodeid=24>
2. http://www.onmeda.de/krankheiten/tic_und_tourettestoerungen-symptome-1525-4.html
3. Karl C Mayer: http://www.neuro24.de/show_glossar.php?id=1691, zuletzt aktualisiert: 24.02.2010
4. <http://www.neurologen-und-psychiater-im-netz.de/npin/npinkrankheit/show.php3?p=1&id=60&nodeid=24>
5. Singer HS, Butler IJ, Tune LE, Seifert WE Jr, Coyle JT (1982); „Dopamine Dysfunction in Tourette Syndrome“. *Ann Neurol.* 12, 361-366
6. Karl C Mayer: http://www.neuro24.de/show_glossar.php?id=1691, zuletzt aktualisiert: 24.02.2010
7. W. Machleidt, M. Bauer, F. Lamprecht, H. K. Rose, C. Rohde-Dachser: „Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie“, 1999, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 6. Auflage, S. 73
8. <http://www.neurologen-und-psychiater-im-netz.de/npin/npinkrankheit/show.php3?p=4&id=60&nodeid=24>
9. <http://www.legasthenietherapie-info.de/adhs-ritalin.html>
10. Novartis Pharma GmbH Nürnberg: Fachinformation Ritalin® LA, Stand Juli 2009
11. <http://www.neurologen-und-psychiater-im-netz.de/npin/npinkrankheit/show.php3?p=8&id=60&nodeid=24>
12. Müller-Vahl KR (2007): Die Benzamide Tiaprid, Sulpirid und Amisulprid in der Behandlung des Tourette Syndrom. *Nervenarzt* 78: 270-271.
13. Roessner V, Plessen KJ, Rothenberger A, Ludolph AG, Renata Rizzo R, Skov L, Strand G, Stern JS, Termine C, Hoekstra PJ, the ESSTS Guidelines Group (2011): European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 20: 173-196. Online verfügbar: URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3065650/pdf/787_2011_Article_163.pdf
14. Janssen-Cilag GmbH Neuss: Fachinformation Risperdal®, Stand September 2008; http://www.psychiatrie-aktuell.de/bgdisplay.jhtml?itemname=neuroleptika_risperidon oder <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?id=15904>
15. Benkert O, Hippus H (Hrsg.) (2009): *Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie*. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 7. Auflage. S. 304-308
16. Murphy TK, Mutch PJ, Reid JM, Edge PJ, Storch EA, Bengtson M, Yang M (2009): „Open label aripiprazole in the treatment of youth with tic disorders“. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 19, 441-447
17. Lyon GJ, Samar S, Jummani R, Hirsch S, Spigel A, Goldman R, Coffey BJ (2009): „Aripiprazole in children and adolescents with Tourette's disorder: an open-label safety and tolerability study“. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 19, 632-633
18. www.tourette-gesellschaft.de/download/bts_aripiprazol_bartels.pdf
19. Interessenverband Tic & Tourette Syndrom e. V., gefunden über : http://www.iv-ts.de/translate/Abilify_2007.htm
20. Kumra, S, Oberstar JV, Sikich L, Findling RL, McClellan JM, Vinogradov S, Schulz CS (2008): Efficacy and tolerability of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia. *Schizophr Bull* 34: 60-71
21. Haddad PM, Wieck A (2004): Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia. *Drugs* 64: 2291-2314.
22. Rosenbloom A (2010): Hyperprolactinemia with antipsychotic drugs in children and adolescents. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010:159402. Online publiziert am 24. August 2010. URL: <http://www.ijpeonline.com/content/2010/1/159402>.
23. Greil W, Auberger S, Haag H, Rüter E (1985): Tiapride: effects on tardive dyskinesia and on prolactin plasma concentrations. *Neuropsychobiology* 14: 17-22.
24. Eggers C, Rothenberger A, Berghaus U (1988): Clinical and neurobiological findings in children suffering from tic disease following treatment with tiapride. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 237: 223-229.
25. Babl M, Dissertation Regensburg, derzeit noch nicht veröffentlichte Daten
26. Karl C Mayer: http://www.neuro24.de/show_glossar.php?id=1691, zuletzt aktualisiert: 24.02.2010