

Reinhard E. Ganz, Schweizerisches Epilepsie-Zentrum
Zürich

Mots clés : handicap mental, épilepsie, agression, neuroleptiques, antidépresseurs

Psychopharmacotherapy of Aggressive Challenging Behaviour in Patients with Intellectual Disability and Epilepsy

Aggressive behaviour of people with intellectual disability is diagnostically ambiguous and needs a careful exploration to infer an adequate therapeutic strategy. The present article discusses (psycho-)pharmacological options for three typical neuro-psychiatric issues in the context of intellectual disability and epilepsy: (a) aggressive behaviour as a side effect of the antiepileptic treatment, (b) aggressive behaviour as a symptom of an interictal dysphoric disorder of epilepsy, and (c) aggressive behaviour as a symptom of an impulse control disorder. Hereby we also pursue the question of the pro-convulsive risks of the considered neuroleptic and antidepressant drugs as well as their pharmacokinetic interactions with antiepileptic drugs.

Keywords: intellectual disability, epilepsy, aggressive challenging behaviour, neuroleptic drugs, antidepressants

Einleitung

Mit zunehmendem Grad einer geistigen Behinderung manifestieren sich weitere „körperliche Zeichen“ als Ausdruck der schwereren Hirnschädigung. So steigt das Risiko für eine Epilepsie von ca. 6 % bei Menschen mit leichter Intelligenzminderung bis auf rund 50 % bei Menschen mit einer schweren geistigen Behinderung [1]. Auch das Risiko für psychiatrische Symptome ist bei geistig behinderten Menschen erhöht [2]. Eine besondere therapeutische Herausforderung sind hier selbst- und fremdaggressive, so genannte „erethische“ Verhaltensstörungen. Wohl vorwiegend unter dieser Indikation wird Menschen mit geistiger Behinderung zu einem hohen Prozentsatz Neuroleptika verordnet [3], häufig ausserhalb ihrer zugelassenen Indikationen („off-label-use“). Es stellt sich die Frage nach dem Nutzen einer solchen klinischen Praxis.

Zusammenfassung

Erethisches (selbst- oder fremdaggressives) Verhalten bei Menschen mit einer geistigen Behinderung ist diagnostisch vieldeutig und bedarf einer sorgfältigen Ursachenklärung, um daraus adäquate Behandlungsstrategien ableiten zu können. Der vorliegende Artikel diskutiert (psycho-)pharmakologische Optionen für drei typische neuro-psychiatrische Problemfelder im Kontext von geistiger Behinderung und Epilepsie: (a) erethisches Verhalten als Nebenwirkung der antiepileptischen Behandlung, (b) erethisches Verhalten als Symptom einer epilepsieassoziierten interiktalen depressiven Störung und (c) erethisches Verhalten als Symptom einer Impulskontrollstörung. Dabei wird auch der Frage nach dem prokonvulsiven Risiko der entsprechenden Psychopharmaka und deren pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Antiepileptika Rechnung getragen.

Epileptologie 2011; 28: 147 – 151

Schlüsselwörter: geistige Behinderung, Epilepsie, Aggression, Neuroleptika, Antidepressiva

Psychopharmacothérapie du comportement agressif chez les personnes handicapées mentales et épileptiques

Un comportement agressif (ou auto-agressif) chez des personnes handicapées mentales peut avoir plusieurs significations du point de vue diagnostique et nécessite une recherche approfondie des causes, afin de pouvoir en tirer les conséquences thérapeutiques adéquates.

Dans cet article, les options (psycho-)pharmacologiques pour trois problématiques neuropsychiatriques caractéristiques dans le contexte du handicap mental et de l'épilepsie sont discutées : (a) un comportement agressif comme effet indésirable du traitement antiépileptique, (b) un comportement agressif comme symptôme d'un trouble dépressif interictal associé à l'épilepsie, (c) un comportement agressif comme symptôme d'un trouble de l'impulsivité. Il sera tenu compte également du risque proconvulsif des traitements psychopharmacologiques en question, ainsi que de leurs interactions pharmacocinétiques avec les antiépileptiques.

Erethische Verhaltensstörungen sind diagnostisch vieldeutig

„Erethismus“ meint „Reizbarkeit“ und bezeichnet „denjenigen Zustand des Organismus ..., der bei einwirkenden Reizen stärkere oder grössere Reaktionen bedingt als im Normalzustand“ [4]. Erethisches Verhalten ist somit eine unspezifische Reaktion auf in aller Regel aversive Reize. Diese können somatischer Genese sein (zum Beispiel Schmerzen, medikamentöse Nebenwirkungen) oder auch psychosoziale/psychiatrische Ursachen haben. Zu den häufigsten psychiatrischen Ursachen zählen Verunsicherung, Angst (zum Beispiel bei Veränderungen der sozialen Umgebung des behinderten Menschen), Depressionen und Impulskontrollstörungen (insbesondere bei Frontalhirnsyndrom). Erethisches Verhalten bei Menschen mit einer geistigen Behinderung ist also diagnostisch vieldeutig und bedarf einer sorgfältigen Ursachenklärung, was den behandelnden Arzt nicht zuletzt wegen der eingeschränkten oder auch fehlenden verbalen Kommunikationsfähigkeit des Patienten häufig vor eine schwierige Aufgabe stellt. Im Folgenden fokussiere ich auf drei typische neuro-psychiatrische Problemfelder im Kontext von geistiger Behinderung und Epilepsie.

Erethisches Verhalten als Nebenwirkung der antiepileptischen Behandlung

Alle zentral-nervös wirksamen Medikamente und somit alle Antiepileptika können das Denken, Fühlen oder Verhalten eines Menschen beeinflussen und fördern bei Menschen mit einer geistigen Behinderung nicht selten auch aggressive Verhaltensstörungen. Das Risiko dieser negativ psychotropen Wirkung von Antiepileptika ist dosisabhängig und abhängig vom Wirkmechanismus der Substanz. Ein besonderes Risiko besteht bei GABA-ergen Substanzen, zum Beispiel bei Barbituraten und Benzodiazepinen [5] sowie bei Levitiracetam [6]; diese üblicherweise sedierenden Medikamente können gerade bei Menschen mit einer Lern- oder geistigen Behinderung zu paradoxen Effekten mit verstärkter Unruhe, Reizbarkeit bis hin zur Aggressivität führen [5]. Aber auch anti-glutamaterg wirksame, aktivierende Antiepileptika wie das Lamotrigin bergen bei Menschen mit einer geistigen Behinderung ein bedeutsames Risiko für solche psychiatrischen Komplikationen. Bei neu auftretendem selbst- oder fremd aggressivem Verhalten gilt es also zunächst zu klären, ob diese Verhaltensproblematik im zeitlichen, und wenn ja, möglicherweise ursächlichen Zusammenhang mit einer Umstellung der antiepileptischen Medikation steht. Ist dies der Fall, wären vorerst andere antiepileptische Optionen auszuloten, bevor eine symptomatische Behandlung dieser Nebenwirkungen durch ein (in erster Linie) Neuroleptikum in Erwägung gezogen wird.

Ein weiterer negativ psychotroper Risikofaktor ist die antiepileptische Potenz der Behandlung. Gerade bei Menschen mit einer geistigen Behinderung ist Anfallsfreiheit manchmal nur um den Preis psychiatrischer Nebenwirkungen (Reizbarkeit, Aggressivität bis hin zur sog. „Alternativpsychose“ [7]) zu erreichen; Landolt spricht in diesem Zusammenhang von „forcierter Normalisierung“ [8]. Hier wäre zu prüfen, ob die antiepileptische Einstellung gelockert werden kann.

Falls eine Umstellung der antiepileptischen Medikation nicht sinnvoll erscheint, bewährt sich zur symptomatischen Behandlung der oben genannten negativ psychotropen Nebenwirkungen ein Neuroleptikum (zum Beispiel Risperidon oder Olanzapin) in niedriger Dosierung. Bei der Wahl des Neuroleptikums sind – neben dem psychotropen Wirkprofil des Neuroleptikums (insbesondere hinsichtlich Sedierung) – mögliche pharmakokinetische Wechselwirkungen mit den angesetzten Antiepileptika in Betracht zu ziehen. Neuroleptika haben nach heutigem Kenntnisstand zwar keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Serumkonzentrationen von Antikonvulsiva (Ausnahme: Risperidon erhöht in bedeutsamer Weise die Serumkonzentration von Phenytoin), jedoch können umgekehrt enzyminduzierende Antikonvulsiva die Serumkonzentrationen von Neuroleptika erniedrigen, was Dosisanpassungen notwendig machen kann [9]. Besonders relevant ist hier die Interaktion zwischen Carbamazepin und Quetiapin: Unter dem Enzyminduktor Carbamazepin lassen sich kaum therapeutisch wirksame Serumspiegel von Quetiapin erzielen. Ein umfassender Überblick über pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Antiepileptika und Neuroleptika findet sich bei Besag und Berry [10].

Das prokonvulsive Risiko von allfällig notwendigen Neuroleptika wird häufig überschätzt [11]. Das Risiko Neuroleptika-induzierter epileptischer Anfälle liegt im Durchschnitt bei ca. 1 %, wobei dosis- und wirkstoffabhängig zum Teil grosse Unterschiede bestehen [12]. Besonders problematisch ist sicherlich das Clozapin, insbesondere in der Eindosierungsphase und unter höheren Dosen (bei Dosen von über 600 mg/Tag liegt das prokonvulsive Risiko bei 4,4 %) [12, 13]. Umgekehrt haben Butyrophenone (zum Beispiel Haloperidol, Pipamperon), Flupentixol, Fluphenazin, Sulpirid, Zuclopenthixol sowie die meisten Atypika (Amisulprid, Aripiprazol, Quetiapin, Risperidon) ein nur geringes prokonvulsives Risiko von maximal 0,3 % [13], so dass diese Substanzen auch bei Patienten mit Epilepsie ohne wesentliche Vorbehalte eingesetzt werden können. Das Olanzapin und die meisten Phenothiazine (zum Beispiel Levomepromazin) haben ein mittleres prokonvulsives Risiko von rund 1 % [13], so dass sich für diese Substanzen bei Patienten mit Epilepsie ein vorsichtigeres therapeutisches Regime mit niedriger Anfangsdosis und langsamer Aufdosierungsgeschwindigkeit empfiehlt.

Bei Patienten mit einer geistigen Behinderung ist aber ein solch vorsichtiges neuroleptisches Regime

ohnehin zu empfehlen: Aufgrund der Hirnschädigung besteht hier eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber zentral-nervös wirksamen Substanzen mit generell erhöhter Inzidenz von Nebenwirkungen (zum Beispiel auch extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen) [14].

Erethisches Verhalten als Symptom einer epilepsieassoziierten interiktalen depressiven Störung

Die interiktale Depression ist die häufigste neuropsychiatrische Komplikation bei Epilepsien. Betroffen sind vor allem Patienten mit einer schwer einstellbaren Temporallappenepilepsie; hier besteht eine Prävalenzrate von bis zu 80 % [15]. Die interiktale Depression (Blumer spricht hier von „interictal dysphoric disorder (IDD)“ [16]) zeigt sich in einer chronisch rezidivierenden Symptomatik mit Abgeschlagenheit, Angst, intermittierender Reizbarkeit, Stimmungslabilität und häufig auch somatoformen Störungen (z.B. diffuse Schmerzen, Schlaflosigkeit). Bei Menschen mit einer geistigen Behinderung imponiert hier vor allem die explosive Geiztheit mit aggressiven Verhaltensentgleisungen.

Nosologisch ist diese Symptomatik als organische *affektive* Störung zu werten. Entsprechend ist hier (zumindest primär) kein Neuroleptikum, sondern ein Antidepressivum indiziert. In aller Regel sind interiktale Depressionen („IDD“) allein durch ein – vergleichsweise niedrig dosiertes – Antidepressivum gut behandelbar. Bei der Verordnung von Antidepressiva bei Epilepsiepatienten sind jedoch viele Hausärzte, aber auch Psychiater und Neurologen sehr zurückhaltend aus Sorge um anfallsprovozierende Effekte [17]. Diese Sorge ist aber zumindest für die neueren Substanzen (SSRI, SNRI und andere) weitgehend unbegründet. So liegt das Risiko von „de-novo“-Anfällen unter zum Beispiel Citalopram, Mirtazapin, Paroxetin und Sertralin bei ca. 0,1 % [13, 18] und damit nahe der Spontaninzidenz von epileptischen Anfällen (ca. 0,08 %). Demgegenüber ist das prokonvulsive Risiko unter den „alten“ Tri- und Tetrazyklika deutlich höher, zum Beispiel für Clomipramin 0,5 %, Maprotilin 0,4 % und Imipramin 0,3 % [18]; Doxepin scheint unter den trizyklischen Antidepressiva die geringste prokonvulsive Potenz zu haben [13]. Das prokonvulsive Risiko von Antidepressiva ist aber nicht nur wirkstoffabhängig, sondern vor allem auch dosisabhängig. So sollte bei Epilepsiepatienten zumindest für die „alten“ Tri- und Tetrazyklika als Anfangs- und Maximaldosis ungefähr die halbe der sonst üblichen Dosis gewählt werden und die Aufdosierungsgeschwindigkeit relativ niedrig sein [19, 20]. Für ein solch vorsichtiges Regime gibt es gar einige Evidenz für eine sogar antiepileptische Wirkung von Antidepressiva (zusammenfassend siehe [21, 22]).

Bei Menschen mit einer geistigen Behinderung bewähren sich vor allem die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer „SSRI“ (insbesondere das wenig

antriebssteigernde Sertralin; Anfangsdosis morgens 25 mg, Zieldosis morgens 50 mg) und das Mirtazapin (was in niedriger Dosierung von 15 mg zur Nacht sedierend und schlafregulierend wirkt). Diese Substanzen (mit Ausnahme des Fluoxetin und Fluvoxamin) zeichnen sich auch durch ein nur geringes pharmakokinetisches Interaktionsrisiko mit Antiepileptika aus [9, 23]. Die Behandlungsdauer wird man wegen des typischerweise chronisch-rezidivierenden Verlaufs der interiktalen Depression auf etliche Monate oder Jahre anlegen; in Einzelfällen ist auch eine lebenslange antidepressive Medikation indiziert.

Erethisches Verhalten als Symptom einer Impulskontrollstörung

Eine besondere therapeutische Herausforderung stellt die Gruppe von Epilepsiepatienten mit aggressiven Impulskontrollstörungen dar. Hier ist die Verhaltensstörung nicht Folge der Epilepsie (oder ihrer Behandlung), sondern Folge der zugrunde liegenden schweren hirnrorganischen Grunderkrankung, insbesondere eines Frontalhirnsyndroms. Unter dieser Indikation wird wohl am häufigsten Menschen mit einer geistigen Behinderung ein Neuroleptikum verordnet. So findet sich zum Beispiel bei Schanze [14; Abb. 20.2] ein entsprechender therapeutischer Algorithmus, der sich im Wesentlichen mit unseren eigenen klinischen Erfahrungen deckt. So bewähren sich bei impulsiv-aggressiven Verhaltensstörungen vor allem Pipamperon (in leichteren Fällen), Zuclopenthixol, Levomepromazin und von den Atypika das Risperidon, Quetiapin und auch Olanzapin; insbesondere Risperidon [24] und Pipamperon werden unter dieser Indikation auch bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt. – Aber ist diese gängige Praxis evidenz-basiert?

In einer Cochrane-Metaanalyse von 2004 [25] zur Frage der Wirksamkeit von Neuroleptika in der Behandlung von aggressiven Verhaltensstörungen bei Menschen mit einer geistigen Behinderung konnten unter strengen methodischen Gesichtspunkten lediglich neun randomisierte Placebo-kontrollierte Studien eingeschlossen werden. Die Metaanalyse kommt zu dem überraschenden Schluss: „...No evidence of whether antipsychotic medication helps or harms adults with learning disability and challenging behaviour.... There are limited data on this important issue and more research is urgently needed“ [25]. Drei Jahre später resümiert ein Übersichtsartikel in „Current Opinion in Psychiatry“ immerhin: „There is growing evidence in support of some antipsychotic medication, particularly the atypical antipsychotic, risperidone. Many of the studies of effectiveness included in this review have methodological flaws however. Therefore the results need to be interpreted with caution.“ [26]. Im Januar 2008 erschien dann in „Lancet“ eine kleine randomisierte Placebo-kontrollierte Multi-Center-Studie von Tyrer et al.

[27] mit N = 86 eingeschlossenen Patienten mit einer leichten bis mittelgradigen Intelligenzminderung (IQ < 75), die wegen einer aggressiven Verhaltensstörung mit flexibler Dosis von Risperidon (n = 29; im Mittel 1,07 - 1,78 mg/Tag), Haloperidol (n = 28; 2,54 - 2,94 mg/Tag) oder Placebo (n = 29) über 12 Wochen (N = 61) bzw. 26 Wochen (N = 49) behandelt wurden. Die Autoren fanden: (a) in allen drei Behandlungsgruppen nahm die Aggressivität deutlich ab; (b) nach 4 Wochen zeigte sich der grösste Behandlungseffekt in der Placebogruppe, und (c) zu allen Messzeitpunkten (12 Wochen) war der Behandlungseffekt unter Placebo nicht signifikant schlechter als unter Neuroleptika [27]. Hieraus leiteten die Autoren im Resümee ab: Neuroleptika sollten nicht mehr als Routinebehandlung von aggressiven Verhaltensstörungen bei Menschen mit einer geistigen Behinderung akzeptiert werden [27].

Dieses Ergebnis, das sicherlich gängiger therapeutischer Praxis und „Erfahrung“ widerspricht, hat viele Kliniker irritiert und wurde – auch in Internetforen – weit reichend und kontrovers diskutiert. In einer Reevaluation der Daten, die aus Abbildung 2 der Originalarbeit [27] numerisch rekonstruiert wurden, liess sich schliesslich zeigen, dass das oben genannte Ergebnis der Autoren ein methodisches Artefakt aufgrund ihrer logarithmischen Transformation der Daten ist (Beta-Inflation der Prüfstatistik) [28]. Eine in dieser Reevaluation vorgeschlagene lineare Prüfstatistik der Daten führte zu einer gänzlich anderen und klinisch eher plausiblen Schlussfolgerung: In Hinblick auf Langzeiteffekte (> 4 Wochen) der Behandlung von aggressiven Verhaltensstörungen erwiesen sich Neuroleptika gegenüber Placebo und hierbei Risperidon gegenüber Haloperidol als überlegen [28].

Insgesamt aber ist die Datenlage zu diesem wichtigen Thema nach wie vor recht mager (eine aktuelle Literaturübersicht findet sich in [29]). Man muss jedoch davon ausgehen, dass sich das Management von aggressiven Impulskontrollstörungen bei Menschen mit einer geistigen Behinderung nicht in der Verabreichung eines Medikamentes erschöpft. Eine Psychopharmakotherapie ist hier selten allein wirksam – diesbezüglich sind die Erwartungen des betroffenen Umfeldes an den behandelnden Psychiater häufig unrealistisch hoch. Die Psychopharmakotherapie muss vielmehr in ein individuell abgestimmtes, multidimensionales Behandlungskonzept integriert werden [14], in dem pädagogische/psychagogische und milieugestaltende Interventionen eine hohe Priorität haben. Hierbei erweisen sich insbesondere systemische Interventionen als hilfreich ([30]; siehe auch Dold in dieser Ausgabe), was eine entsprechende auch systemtherapeutische Expertise erfordert.

Referenzen

1. Hauser WA, Hesdorffer DC. *Epilepsy: Frequency, causes and consequences*. New York: Demos Publications, 1990: 2-51
2. Morgan VA, Leonard H, Bourke J, Jablensky A. Intellectual disability co-occurring with schizophrenia and other psychiatric illness: population-based study. *Br J Psychiatry* 2008; 193: 364-372
3. Linaker OM. Frequency of and determinants for psychotropic drug use in an institution for the mentally retarded. *Br J Psychiatry* 1990; 156: 525-530
4. Meyers Grosses Konversations-Lexikon. Leipzig: 1906; 6: 31
5. Schmitz B, Trimble M. *Psychiatrische Epileptologie: Psychiatrie für Epileptologen – Epileptologie für Psychiater*. Stuttgart: Thieme, 2005
6. Dinkelacker V, Dietl T, Widman G et al. Aggressive behavior of epilepsy patients in the course of levetiracetam add-on therapy: report of 33 mild to severe cases. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 537-547
7. Tellenbach H. *Epilepsie als Anfallsleiden und als Psychose. Über alternative Psychosen paranoider Prägung bei "forcierter Normalisierung" (Landolt) des Elektroenzephalogramms Epileptischer*. Nervenarzt 1965; 36: 190-202
8. Landolt H. *Über einige Korrelationen zwischen Elektroencephalogramm und normalen und pathologischen psychischen Vorgängen*. Schweiz Med Wochenschr 1963; 93: 107-110
9. Krämer G. Interaktionen. In: Fröscher W, Vassella F, Hufnagel A (Hrsg): *Die Epilepsien, Grundlagen – Klinik – Behandlung* (2. Aufl.). Stuttgart: Schattauer, 2004: 602-615
10. Besag FMC, Berry D. Interactions between antiepileptic and antipsychotic drugs. *Drug Safety* 2006; 29: 95-118
11. Devinsky O. Psychiatric comorbidity in patients with epilepsy: implications for diagnosis and treatment. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 52-510
12. Meyer A. Anfallssteigernde Wirkung von Medikamenten. *Nervenheilkunde* 2004; 23: 210-213
13. Bazire S. *Psychotropic Drug Directory*. Salisbury: Fivepin, 2005: 218-221
14. Schanze C. *Psychopharmakotherapie bei Menschen mit Intelligenzminderung und psychischer Störung*. In: Schanze C (Hrsg): *Psychiatrische Diagnostik und Therapie bei Menschen mit Intelligenzminderung*. Stuttgart: Schattauer, 2007: 183-197
15. Kanner AM, Palac S. Neuropsychiatric complications of epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Reports* 2002; 2: 365-372
16. Blumer D. Dysphoric disorders and paroxysmal affects: recognition and treatment of epilepsy-related psychiatric disorders. *Harvard Rev Psychiatry* 2000; 8: 8-17
17. Dailey JW, Naritoku DK. Antidepressants and seizures: clinical anecdotes overshadow neuroscience. *Biochem Pharmacol* 1996; 52: 1323-1329
18. Edwards JG. Antidepressants and seizures: Epidemiological and clinical aspects. In: Trimble MR (ed): *The Psychopharmacology of Epilepsy*. Chichester: Wiley and sons, 1985: 119-139
19. Blumer D. Antidepressant and double antidepressant treatment for the affective disorder of epilepsy. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 3-11
20. Kanner AM, Kozak AM, Frey M. The use of sertraline in patients with epilepsy: is it safe? *Epilepsy Behav* 2000; 1: 100-105
21. Jobe PC, Dailey JW, Wernicke JF. A noradrenergic and serotonergic hypothesis of the linkage between epilepsy and affective disorders. *Critical Rev in Neurobiol* 1999; 13: 317-356
22. Ganz RE, Schmutz M, Krämer G. *Epilepsie und Depression: Neue Perspektiven zur Pathophysiologie und Behandlung einer herausfordernden Komorbidität*. *Akt Neurol* 2003; 30: 317-319
23. Harden CL, Goldstein MA. Mood disorders in patients with epilepsy: epi-

- demiology and management. CNS Drugs 2002; 16: 291-302*
24. Fegert JM, Findling R, deSmedt G und die International Disruptive Behaviour Disorder Study Group. Risperidon zur Behandlung aggressiv-impulsiven Verhaltens bei Kindern und Jugendlichen mit Intelligenz im unteren Durchschnittsbereich, Lernbehinderung und leichter geistiger Behinderung. *Nervenheilkunde 2003; 22: 93-97*
 25. Brylewski J, Duggan L. Antipsychotic medication for challenging behaviour in people with intellectual disability. *Cochrane Database Syst Rev 2004; 3: CD000377*
 26. Deb S, Unwin GL. Psychotropic medication for behaviour problems in people with intellectual disability: a review of the current literature. *Curr Opin Psychiatry 2007; 20: 461-466*
 27. Tyrer P, Oliver-Africano PC, Ahmed Z et al. Risperidone, haloperidol, and placebo in the treatment of aggressive challenging behaviour in patients with intellectual disability: a randomised controlled trial. *Lancet 2008; 371: 57-63*
 28. Ganz RE. Risperidon, Haloperidol und Placebo in der Behandlung von aggressiven Verhaltensstörungen bei Menschen mit geistiger Behinderung: Ein kritischer Kommentar zu Tyrer et al. *Medizin für Menschen mit wgeistiger oder mehrfacher Behinderung 2010; 7: 40-42*
 29. Koniarczyk M. Zum Einsatz von Psychopharmaka bei Problemverhalten. *Medizin für Menschen mit geistiger oder mehrfacher Behinderung 2010; 7: 52-57*
 30. Heyvaert M, Maes B, Onghena P. A meta-analysis of intervention effects on challenging behaviour among persons with intellectual disabilities. *J Intellect Disabil Res 2010; 54: 634-649*

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Reinhard E. Ganz
Bereichsleiter Psychiatrie / Psychotherapie
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum
Bleulerstr. 60
CH 8008 Zürich
Tel. 0041 44 387 6111
Fax 0041 44 387 6397
reinhard.ganz@swissepi.ch