

**Aus dem Klinikum Bremen-Mitte  
Institut für Pharmakologie  
Leiter: Professor Dr. B. Mühlbauer**

**Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung ADHS -  
Eine populationsbasierte retrospektive Studie über  
Behandlungsverläufe von Kindern und Jugendlichen  
mit zentral wirksamen Substanzen in einer  
Kinder- und Jugendpsychiatrischen Praxis**

**Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Kirstin Helga Agathe Haubold**

**aus**

**Aachen**

**2009**

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. B. Mühlbauer

2. Berichterstatter:

Professor Dr. M. Günter



# Inhalt

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>8</b>
1.1 Gegenstand der Arbeit.....	8
<b>2. Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung .....</b>	<b>10</b>
2.1 Definition .....	10
2.2 Klinik.....	10
2.3 Klassifikation.....	10
2.4 Epidemiologie .....	11
2.5 Ätiologie.....	12
2.6 Diagnostik.....	15
2.7 Verlauf und Prognose .....	17
2.8 Behandlung .....	18
2.9 Pharmakokinetik der Medikamente .....	20
2.10 Dosierung .....	22
2.11 Wirkungen .....	22
2.12 Nebenwirkungen.....	23
2.13 Fragen dieser Arbeit .....	23
<b>3. Material und Methoden .....</b>	<b>25</b>
3.1 Quellen und Datenschutz.....	25
3.2 ADHS Fälle.....	26
3.2.1 Einschlusskriterien .....	26
3.2.2 Ausschlusskriterien .....	26
3.3 Aktensichtung .....	27
3.4 Datenprotokoll .....	27

3.5 Datenaufarbeitung .....	27
3.5.1 Episodendefinition .....	28
3.5.2 Medikamente und Kategorien .....	28
3.5.3 Kodierung der dokumentierten Medikamentenwirkung .....	29
3.5.4 Kodierung von dokumentierten unerwünschten Ereignissen .....	30
3.5.5 Sonderfälle .....	32
3.5.6 Fehlende Werte .....	32
3.6 Komorbide Störungen .....	33
3.7 Body-Mass Index und BMI-Perzentile .....	33
3.8 Statistische Analyse .....	36
3.8.1 Kolmogorov-Smirnov Anpassungstest .....	37
3.8.2 Mittelwert und Median .....	38
3.8.3 T-Test .....	38
3.8.4 Chi-Quadrat-Test .....	38
3.8.5 Mann-Whitney-Test .....	39
3.8.6 Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben .....	39
3.8.7 Korrelationsanalyse .....	40
3.8.8 Logistische Regressionsanalyse .....	40
3.8.9 Poisson Regressionsanalyse .....	40
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>43</b>
4.1 Analyse des Patientenpools .....	43
4.1.1 Ärztliche Behandlung .....	43
4.1.2 Zusammensetzung des Patientenpools .....	43
4.1.3 Vor dem ersten Praxisbesuch medikamentös eingestellte Kinder ...	45
4.1.4 Geschlecht und ADHS-Subtypen .....	45
4.1.5 Alter der Kinder .....	47
4.1.6 Komorbide Störungen .....	50
4.1.6.1 Auftreten komorbider Störungen .....	50
4.1.6.2 Anzahl komorbider Störungen .....	52
4.1.6.3 Art der komorbiden Störungen .....	56
4.1.7 Weitere zusätzliche Diagnosen .....	57
4.1.8 Zeitpunkt des Auftretens von Symptomen .....	58

4.2 Analyse des Behandlungsverlaufes .....	59
4.2.1. Auswertung der Praxisbesuche .....	59
4.2.2 Alter der Kinder in den Episoden .....	60
4.2.3. Dauer der Therapie bis Studienbeginn .....	61
4.2.4 Medikamente .....	62
4.2.4.1 Tagesdosierungen, medikamentenspezifisch .....	63
4.2.4.2 Tagesdosierungen, medikamentenunspezifisch .....	65
4.2.5 Medikamentenwechsel .....	66
4.2.6 Behandlungsdauer einer Medikation .....	67
4.2.7 Unerwünschte Ereignisse .....	69
4.2.8 Unerwünschte Ereignisse und kumulative Dosis der Medikamente ..	70
4.2.9 Unerwünschte Ereignisse und Zeitpunkt im Behandlungsverlauf ....	71
4.2.10 Art der unerwünschten Ereignisse .....	77
4.2.11 Auftreten unerwünschter Ereignisse und Medikamente .....	78
4.2.12 Regressionsanalysen und unerwünschte Ereignisse .....	81
4.2.12.1 Regressionsanalyse, Anzahl unerwünschter Ereignisse .....	82
4.2.12.2 Regressionsanalyse, Auftreten unerwünschter Ereignisse .....	85
4.2.12.3 Regressionsanalyse, spezifische unerwünschte Ereignisse .....	88
4.2.12.4 Unerwünschte Ereignisse und Alter der Kinder .....	90
4.2.13 Kinder mit und ohne Ticstörungen, Altersvergleich .....	94
4.2.14 Einschätzung des Behandlungserfolges .....	94
4.2.15 Behandlungsübergänge zwischen den Episoden .....	96
4.2.16 Regressionsanalysen und Behandlungserfolg .....	99
4.2.17 Body-Mass-Index und BMI-Perzentile .....	100
4.2.17.1 BMI-Perzentile in Halbjahresintervallen .....	101
4.2.17.2 BMI-Perzentile und Episoden .....	103
4.2.17.3 Abweichungen der BMI-Perzentile im Verlauf .....	104
4.2.17.4 Individuelle Perzentilenverläufe .....	106
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>108</b>
5.1 Geschlechterverteilung im Patientenpool .....	108
5.2 Komorbide Störungen .....	110
5.3 Ticstörungen im Therapieverlauf .....	113
5.4 Wachstumsretardierung .....	116
5.5 Behandlungsbeginn .....	119

5.6 Behandlungsverläufe, Therapie-Effizienz.....	120
<b>6. Limitationen der Untersuchungen .....</b>	<b>134</b>
<b>7. Zusammenfassung .....</b>	<b>135</b>
<b>Anhang .....</b>	<b>137</b>
<b>Literaturangaben .....</b>	<b>166</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>179</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>180</b>

# 1. Einleitung

## 1.1 Gegenstand der Arbeit

Die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung ADHS (Attention-Deficit Hyperactivity Disorder ADHD) gilt als eine der häufigsten psychiatrischen Störungen im Kindes- und Jugendalter. Die klinische Diagnose ist gekennzeichnet durch situationsübergreifende Impulsivität, Aufmerksamkeitsbeeinträchtigung und Hyperaktivität.

Pharmakologisch wird ADHS in Deutschland seit langer Zeit vorrangig mit kurzwirksamen Methylphenidatpräparaten und DL-Amphetamin behandelt. Seit wenigen Jahren finden zusätzlich Methylphenidat-Retardpräparate mit längerer Wirksamkeit sowie Atomoxetin, ein Noradrenalin-Wiederaufnahme Hemmer, ihre Anwendung. Angenommen wird, dass durch die einmalige tägliche Gabe von Retardpräparaten die Zuverlässigkeit der Einnahme erhöht ist. Langzeit-Präparate bieten jedoch geringere individuelle Dosierungsmöglichkeiten und Feineinstellungen als kurzwirksame Präparate. Es wird beschrieben, dass die Behandlung mit Retard-Präparaten nachmittags eine gute Wirksamkeit zeigt, morgens jedoch oftmals zu einer Unterdosierung der Medikamente führen kann. Nicht selten werden daher Kombinationen von kurz- und langwirksamen Präparaten eingesetzt, um dieser Unterdosierung entgegenzuwirken und eine bedarfsangepasste medikamentöse Therapie individuell zu ermöglichen.

Als häufigste Nebenwirkungen zentral wirksamer Substanzen gelten Appetitmangel, Schlafstörungen, Kopfschmerzen und Bauchschmerzen. Diese können in unterschiedlichem Maße bei Einnahme der verschiedenen Medikamente und Medikamentenkombinationen auftreten. Kontrovers wird diskutiert, in wieweit es bei Medikamenteneinnahme zu Wachstumsretardierungen der Kinder kommt und ob diese permanent oder temporär auftreten. Detaillierte Informationen über die Therapieverläufe von Kindern und Jugendlichen mit ADHS sind daher medikamentenspezifisch für kurz- und langwirksame Methylphenidat-Präparate, Amphetamin, Atomoxetin und

Kombinationen der Medikamente von großem Interesse. Da in Deutschland das Verordnungsvolumen dieser Medikamente in den letzten Jahren kontinuierlich zugenommen hat, ist die Frage des Behandlungserfolges überaus bedeutsam.

In der vorliegenden Studie wurde anhand des Datenmaterials einer Kinder- und Jugendpsychiatrischen Praxis in Bremerhaven für die Jahre 1997 - 2007 retrospektiv im Rahmen einer Vollerhebung eine Analyse medikamentöser Behandlungsverläufe von 103 Kindern und Jugendlichen mit gesicherter Diagnose ADHS durchgeführt.

Die Erhebung beinhaltete Angaben zu geschlechts- und subtypenspezifischen Verteilungen des Patientenkollektivs, Altersangaben der Patienten bei Erstvorstellung und ersten medikamentösen Behandlungen, Angaben zum Auftreten komorbider Störungen und Informationen über die Therapieverläufe der Kinder und Jugendlichen. Der Behandlungserfolg und das Auftreten von Nebenwirkungen wurden medikamentenspezifisch analysiert. Von besonderem Interesse waren hierbei Therapieverläufe und Nebenwirkungen der neueren in der ADHS Therapie in Deutschland einsetzbaren Medikamente und Medikamentenkombinationen. Vergleichend wurden Zeiträume analysiert, in denen keine Medikamente eingenommen wurden, so genannte Auslassversuche. Der Einfluss der Medikamente auf das Wachstum der untersuchten Kinder wurde ebenfalls untersucht. Da es insbesondere noch an Studien mangelt, die Daten über das Langzeit-Outcome behandelter Kinder liefern, wurde ein Beobachtungszeitraum von mindestens zwei Jahren gewählt.

## **2. Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung**

### **2.1 Definition**

Die klinische Diagnose Hyperkinetische Störung (HKS) bzw. Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ist gekennzeichnet durch situationsübergreifende Impulsivität und Aufmerksamkeitsbeeinträchtigung mit oder ohne deutlicher Hyperaktivität, welche nicht dem Alter und Entwicklungsstand entsprechen und zu Störungen in den sozialen Bezugssystemen, der Wahrnehmung und im Leistungsbereich führen. ADHS beginnt in der Regel vor dem 6. Lebensjahr und sollte für eine gesicherte Diagnose in mindestens zwei Lebensbereichen konstant auftreten.

### **2.2 Klinik**

Zu den Kernsymptomen der ADHS zählen Aufmerksamkeitsstörung, Impulsivität und Hyperaktivität. Nicht definierende, aber dennoch häufig assoziierte Merkmale sind vor allem umschriebene Entwicklungsstörungen der Sprache, des Lesens und der Rechtschreibung, Ticstörungen, sowie, teils sekundär, Störungen des Sozialverhaltens und emotionale Störungen.

### **2.3 Klassifikation**

Es gibt aktuell zwei Bezeichnungen für das Störungsbild:

Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) und Hyperkinetische Störung (HKS)

Spezifische diagnostische Kriterien für die ADHS sind im „American Psychiatric Association’s Diagnostic and Statistical Manual“ (DSM-IV 1994) und für die

Hyperkinetische Störung in der „International Classification of Diseases“ (ICD-10 2004) publiziert worden. Im ICD-10 werden eine Aufmerksamkeitsstörung (F 90.0) und eine Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens (F 90.1) unterschieden. Im DSM-IV werden der vorwiegend unaufmerksame Typ, der vorwiegend hyperaktiv-impulsive Typ und der kombinierte Typ unterschieden.

## **2.4 Epidemiologie**

Angaben zur Häufigkeit von ADHS weisen ein breites Spektrum auf. Es konnten einige Punkte als Einflussfaktoren identifiziert werden, wie das diagnostische Klassifikationssystem (DSM versus ICD), die Art der Stichprobe, das Diagnoseverfahren (klinisch, Fragebogen, strukturierte Interviews) und die Berücksichtigung der Auswirkung auf das psychosoziale Funktionsniveau (Swanson et al. 1998).

Die epidemiologisch festgestellten Prävalenzraten schwanken zwischen 3% und 15%. Studien, die mit operational streng definierten Kriterien vorgehen, kommen übereinstimmend zu Häufigkeitsangaben von 3% bis 8% (Döpfner et al. 2000). Erhebungen im Rahmen des Kinder- und Jugendsurveys des Robert Koch-Instituts, Berlin, ergeben für Kinder und Jugendliche bis zum 17. Lebensjahr eine mittlere Prävalenzrate von 3,9 Prozent (Huss 2004).

Jungen scheinen gegenüber Mädchen häufiger betroffen zu sein. Das Verhältnis wird zwischen 1,5:1 und 12:1 angegeben (Brassett-Grundy et al. 2004). Jungen zeigen jedoch auch allgemein mehr störende, impulsiv-disruptive und damit zu einer Diagnostik führende Symptome als Mädchen, bei denen statt dessen oft die Unaufmerksamkeit im Vordergrund steht.

## 2.5 Ätiologie

Ursache und Entstehungsbedingungen der ADHS sind noch nicht vollständig geklärt. Es gilt jedoch als sicher, dass das Störungsbild nicht auf eine einzige Ursache zurückzuführen ist, sondern dass mehrere Komponenten beteiligt sind.

Zahlreiche Studien mit bildgebenden Verfahren, genetische Analysen sowie Tiermodelle und das Ansprechen der Pharmakotherapie mit Stimulanzien legen nahe, dass die Störung mit einer beeinträchtigten dopaminergen Transmission einhergeht (Levy 2001).

Auf Ebene der Dopamin-Rezeptoren konnten zwei Subfamilien identifiziert werden: Der D1-Typ, bestehend aus den Dopamin-Rezeptoren D1 und D5 und der D2-Typ, bestehend aus den Rezeptoren D2, D3 und D4. Die Rezeptoren D1 und D2 sind in allen Regionen des menschlichen Gehirns vorhanden, mit besonders hoher Dichte im Nucleus Caudatus und Putamen, im Nucleus accumbens und im olfaktorischen Tuberculum. Die Rezeptoren D3 und D4 sind stärker selektiv mit limbischen Regionen verbunden, der Rezeptor D4 konnte auch im präfrontalen Kortex und in der Retina lokalisiert werden. Der Rezeptor D5 ist primär limitiert auf Hippokampus, Hypothalamus und den parafaszikulären Nucleus des Thalamus (Civelli 1995). Dopamin ist ein effektiver Agonist an allen genannten Rezeptor-Subtypen.

Weiterhin wird die dopaminerge Transmission durch den Dopamin-Transporter (DAT) reguliert. Als membranöses Transportprotein ist er für die Beendigung der Dopaminwirkung an der Synapse verantwortlich, indem er die extrazelluläre Dopamin-Konzentration durch Rückaufnahme in die präsynaptischen Neuronen senkt. Der DAT gehört zu der  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  - abhängigen Transporter-Familie (Bannon et al. 2001).

Wahrscheinlich spielen DNA-Polymorphismen eine Rolle bei der Entstehung der ADHS. So fanden Gill et al. (1997) bei Kindern mit ADHS Auffälligkeiten im

Dopamintransporter-Gen, welche mit einem hypereffizienten Transporter assoziiert werden und Swanson et al. (1988) Veränderungen im D4-Rezeptor-Gen, welche mit einem für Dopamin subsensitiven Rezeptor in Verbindung gebracht werden.

Angenommen wird, dass diese genetischen Faktoren zu einer dopaminergen Unteraktivität in Regionen des Gehirns führen, welche eine wichtige Rolle bei Kontrollprozessen von Aufmerksamkeit und Verhalten spielen (Swanson et al. 1998). Es konnte gezeigt werden, dass das D4-Rezeptor-Gen vor allem den präfrontalen Kortex beeinflusst, wogegen das DAT-Gen verstärkt in den Basalganglien zu finden ist (Durstun et al. 2005).

Strukturelle und funktionelle Bildgebungen weisen auf eine Dysfunktion in präfrontal-striatalen neuronalen Netzwerken hin. Mit Hilfe von Computertomographie (CT) und Magnetresonananzverfahren (MRT) konnten im Vergleich zu Kontrollgruppen signifikante Unterschiede in der Hirnstruktur von Kindern mit ADHS gefunden werden. So wurden bei betroffenen Kindern Volumenminderungen im Präfrontalen Kortex (PFC), im Bereich der Basalganglien sowie im Bereich des Kleinhirns beschrieben (Castellanos et al. 1996; Filipek et al. 1997; Caudatus und Aylward et al. 1996; Castellanos et al. 2001). Shaw et al. (2007) stellten mit MRT fest, dass bei Kindern mit ADHS die Reifung des Gehirns in bestimmten Arealen bis zu fünf Jahre später auftrat als bei Kontrollkindern, jedoch nach einem gleichen Muster ablief. Eine Reifungsverzögerung zeigte sich insbesondere im Bereich des lateralen präfrontalen Kortex, dem Bereich für die Kontrolle von Aufmerksamkeit und motorischer Planung. Abzugrenzen hiervon war das motorische Zentrum, welches als einzige Hirnregion bei der ADHS-Gruppe früher reifte. Somit findet sich bei Kindern mit ADHS die Kombination einer frühen Reifung des prämotorischen Kortex und späten Reifung von motorischen Kontrollregionen.

Zusätzlich wurden mit „Single Photon Emission Tomography“ (SPECT), „Positron Emission Tomography“ (PET) und funktioneller

Magnetresonanzverfahren (fMRT) Auffälligkeiten im Metabolismus betroffener Kinder gefunden. Lou et al. (1984) stellten eine Hypoperfusion der frontalen Regionen fest und zeigten, dass Methylphenidat zu einem Anstieg der Perfusion in zentralen Regionen, einschließlich des Mesencephalons und der Basalganglien, führte. Ebenso Messungen des Glukose-Metabolismus wiesen eine globale Verminderung des Metabolismus im prämotorischen Kortex und superioren PFC auf (Zametkin et al. 1990). Eine Verminderung konnte auch in Striatum, Thalamus, Hippocampus und zingulären Regionen gefunden werden. Messungen lokalisierter Gehirnaktivität während der Durchführung kognitiver Aufgaben wiesen in einer Studie von Vaidya et al. (1998) eine reduzierte striatale Aktivität bei Kindern mit ADHS auf. Methylphenidat erhöhte bei ihnen die striatale Aktivität und die kognitive Leistung.

Weiterhin wies das Spontan-EEG bei Kindern mit ADHS gehäuft langsame und weniger schnelle Aktivität auf (Barry et al. 2003; Loo et al. 2005). Diese Beeinträchtigungen zeigten sich insbesondere in aufmerksamkeitsabhängigen und zielorientierten Informationsverarbeitungsprozessen, wie in Untersuchungen ereigniskorrelierter Potentiale (EKP) .

Tiermodelle wurden ebenfalls zur Klärung der Ätiologie der ADHS herangezogen. Diese lieferten ebenfalls Hinweise auf eine Beteiligung des dopaminergen Systems. So weist beispielsweise die „Spontaneously Hypertensive Rat“ (SHR) in Untersuchungen ein hyperaktives Verhalten auf mit einem Defizit an gerichteter Aufmerksamkeit (McCarty und Kopin 1979). Auch hierbei gibt es Hinweise auf ein Defizit dopaminerger Transmission im Nucleus caudatus und Putamen, im Nucleus accumbens und im präfrontalen Kortex (DeJong und Lindhorst 1996; Russell et al. 1995). Es zeigte sich, dass der extrazelluläre dopaminerge Level im Nucleus caudatus geringer ist als bei Ratten der Kontrollgruppe (Carey et al.1998). Ein antihyperaktiver Effekt von Methylphenidat wurde auch bei SHR beobachtet (Papa et al. 2000). DAT-Knock-Out-Mäuse fielen durch eine spontane Hyperaktivität auf. Dopamin verblieb bei ihnen im Vergleich zu Wildtyp-Mäusen deutlich länger im

Extrazellularraum (Giros et al. 1996). In Studien von Accili et al. (1996) wiesen auch D3-Knock-Out-Mäuse eine Hyperaktivität auf.

Es wird diskutiert, dass neben dopaminergen Mechanismen zusätzlich die noradrenergen Systeme an der Entstehung der ADHS beteiligt sind. Insbesondere die Effektivität von Atomoxetin in der medikamentösen Behandlung von ADHS spricht dafür (Barton 2005).

Auch exogene Risikofaktoren wurden in Betracht gezogen. So scheinen Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen mit Frühgeburtlichkeit oder niedrigem Geburtsgewicht ein Risiko darzustellen. Auch Toxine, ZNS-Erkrankungen und Verletzungen sowie ungünstige psychosoziale Bedingungen werden als exogene Faktoren diskutiert (Milberger et al. 1997, Max et al. 2002). Die Einflüsse scheinen jedoch vor allem zum Schweregrad der Symptomatik beizutragen und das Risiko assoziierter Beeinträchtigungen, insbesondere aggressiver und dissozialer Verhaltensauffälligkeiten, zu verstärken (Biederman et al. 1996; Rutter et al. 2002).

## **2.6 Diagnostik**

Die Diagnose wird klinisch mittels der Anamnese und der direkten Beobachtung gestellt. Hierzu dienen vor allem die klinische Exploration der Eltern, des Kindes bzw. Jugendlichen sowie Informationen von Erziehern und Lehrern. Als Hilfsmittel kommen Checklisten, Fragebogenverfahren und strukturierte oder semistrukturierte Interviews zum Einsatz. Hierbei wird empfohlen eine multiaxiale Diagnostik durchzuführen. Es sollten das klinisch-psychiatrische Erscheinungsbild, umschriebene Entwicklungsstörungen, das Intelligenzniveau, die körperliche Symptomatik, assoziierte aktuelle abnorme psychosoziale Umstände und die globale Beurteilung des psychosozialen Funktionsniveaus beachtet werden.

So weisen Kinder und Jugendliche mit ADHS in neuropsychologischen Untersuchungen häufig unterdurchschnittliche Leistungen auf. Dies betrifft die motorische Kontrolle, die Sprache, die allgemeinen Lern- und Leistungsmöglichkeiten, die Rechen-, Lese- und Rechtschreibfähigkeiten sowie exekutive Funktionen. Darunter werden höhere Kontrollmechanismen verstanden, die bei zielgerichtetem Handeln, Organisation und Planung von Verhalten und der Regulation von Antworten auf die Umwelt eine Rolle spielen. Zu ihnen zählen das Arbeitsgedächtnis (Karatekin und Asarnow 1998), die selektive und Daueraufmerksamkeit (Douglas 1983), Inhibitionskontrollen (Nigg 2001), die kognitive Flexibilität, das Ausblenden irrelevanter Reize sowie die Fähigkeit zur Selbstkontrolle von Affekt und Motivation. Bei Kindern mit ADHS können ebenfalls im motivational-emotionalen Bereich Auffälligkeiten bestehen. Es gibt jedoch kein neuropsychologisches Profil, das für die ADHS kennzeichnend wäre (Sergeant et al. 2003).

Differentialdiagnosen reichen von altersgemäßen Verhaltensweisen bei aktiven Kindern als Normvariante über reaktive hyperkinetische Störungen bei schulischer Über- oder Unterforderung bis zu affektiven Störungen, Angststörungen, Bindungsstörungen, medikamentös induzierten Störungen, organischen Primärstörungen, tiefgreifenden Entwicklungsstörungen und weiteren psychiatrischen Krankheitsbildern.

Neben der differentialdiagnostischen Abklärung ist die Erkennung komorbider Störungen wichtig. Zu ihnen zählen vor allem Störungen des Sozialverhaltens, umschriebene Entwicklungsstörungen, Ticstörungen, das Tourette-Syndrom, emotionale Störungen sowie Lern- und Teilleistungsschwächen (Skrodzki et al. 2001).

## 2.7 Verlauf und Prognose

Lange war man der Meinung, dass die Symptome von ADHS in frühester Kindheit auftreten, mit zunehmendem Alter geringer werden und beim Erwachsenen kein Problem mehr darstellen. Inzwischen geht man jedoch davon aus, dass bis zu 60% der Betroffenen auch als Erwachsene unter ADHS Symptomen leiden (Wender 2000, Brassett-Grundy et al. 2004).

Zudem scheint ADHS einen weiteren Risikofaktor für andere psychische Störungen darzustellen. Es finden sich gehäuft affektive Störungen, Substanzmissbrauch, antisoziale Persönlichkeitsstörungen, Delinquenz und dissoziales Verhalten (Barkley et al. 2004, Rasmussen et al. 2001, Satterfield et al. 1997, Satterfield et al. 2007).

Bis zu zwei Drittel der Kinder mit ADHS weisen komorbide Störungen auf (Döpfner et al. 2000). Diese Besonderheit des Erkrankungsbildes hat Einfluss auf die Prognose der Erkrankung. Kinder mit komorbiden Störungen scheinen beispielsweise ein höheres Risiko für spätere Suchterkrankungen zu haben (Costello et al. 1999).

Unter den Kernsymptomen der ADHS zeigt die motorische Überaktivität am ehesten eine Besserungstendenz. Impulsivität und Unaufmerksamkeit bleiben oft bestehen. Dementsprechend leiden Schulleistungen ebenso wie die Möglichkeit einer störungsfreien sozialen Integration und psychosozialen Anpassung in Schule, Beruf und Familie. Bei Adoleszenten mit einer ADHS in der Kindheit kommt es vermehrt zu Selbstwertkrisen und geminderter sozialer Kompetenz.

Es wurde vermutet, dass die Behandlung mit Stimulanzien eine negative Auswirkung auf den späteren Drogenkonsum haben könnte. Neuere Studien legen jedoch nahe, dass behandelte Kinder eher ein geringeres Risiko für einen

späteren Substanzmissbrauch haben (Katusic et al. 2005, Faraone et al. 2003, Tiihonen et al. 2007, Biederman et al. 2008).

Hüther schlug 2002 vor, dass Methylphenidat die Parkinson-Krankheit begünstigen kann. Von dieser Meinung distanzieren sich jedoch zahlreiche Stellungnahmen (Gerlach et al. 2003, Bundesärztekammer 2005).

Positiv anzumerken ist, dass bei Kindern mit ADHS oft eine vermehrte Reizoffenheit sowie eine hohe Kreativität mit der Fähigkeit zu assoziativem Denken vorliegen. Wie Hallowell und Ratey (1998) schildern, ist eine weitere bemerkenswerte Fähigkeit der betroffenen Kinder, sich besonders interessierenden Problemstellungen äußerst intensiv und anhaltend widmen zu können. Dieses Phänomen wird „Hyperfokussierung“ genannt.

## **2.8 Behandlung**

Unter den Therapiezielen sind die Verringerung der Kernsymptomatik, eine altersadäquate psychosoziale Entwicklung und Integration, die Stärkung eines stabilen Selbstwertgefühls und die Verbesserung der Eltern-Kind Beziehung hervorzuheben. Zudem sollte eine begabungentsprechende Schul- und Berufsausbildung gewährleistet werden. Die Therapieplanung ist auf die individuelle Situation der einzelnen Patienten ausgerichtet, da die Schwere der Symptomatik und das Auftreten assoziierter Störungen individuell unterschiedlich ausgeprägt sind.

Die Therapie sollte multimodal sein und auf einer sorgfältigen individuellen Diagnostik fußen. Hauptachsen der multimodalen Therapie sind Psychoedukation, verhaltenstherapeutische Methoden und die medikamentöse Behandlung. In der Regel erfolgt ihre Anwendung ambulant.

Die Psychoedukation umfasst eine ausführliche Aufklärung und Beratung des betroffenen Kindes und seiner Eltern. Auch können, nach elterlicher Einwilligung, außerfamiliäre Bezugspersonen wie Betreuer und Lehrer mit einbezogen werden und einen erheblichen Beitrag sowohl zur Diagnostik als auch zur Therapie des ADHS leisten (Fröhlich et al. 2002a).

Die psychotherapeutischen Ansätze stützen sich vor allem auf verhaltenstherapeutische Prinzipien. Als besonders hilfreich hat sich neben den verhaltenstherapeutischen Interventionen mit den Kindern das Elternt raining erwiesen (Fröhlich et al. 2002b).

Eine herausragende Rolle spielt die pharmakotherapeutische Behandlung. Durch sie werden verhaltenstherapeutische Ansätze oft erst möglich. Die medikamentöse Therapie sowie das therapeutische Konzept der multimodalen Therapie bewährten sich auch in der 1999 veröffentlichten MTA-Studie (Döpfner et al. 2004, The MTA Cooperative Group 1999).

Indiziert ist die medikamentöse Behandlung, falls allgemein symptomatische Maßnahmen nach einigen Monaten keine befriedigende Besserung zeigen und eine deutliche Beeinträchtigung im Leistungs- und psychosozialen Bereich mit Leidensdruck auf Seiten der Kinder und Eltern besteht (Skrodski et al. 2007).

Zur medikamentösen Therapie der ADHS werden vor allem Psychostimulanzien verordnet. Neben Amphetamin und den kurzwirksamen Methylphenidatpräparaten (immediate-release-MPH-Präparate, IR-MPH) wie Ritalin<sup>®</sup>, Equasym<sup>®</sup> und Medikinet<sup>®</sup> standen bis vor wenigen Jahren als retardierte Präparate die über die Schweiz erhältlichen Stimulanzien Ritalin<sup>®</sup> SR und Ritalin<sup>®</sup> LA zur Verfügung.

Seit 2003 sind in Deutschland das Methylphenidat-Retardpräparat Concerta<sup>®</sup>, seit Ende 2004 Medikinet Retard<sup>®</sup>, seit 2006 Equasym Retard<sup>®</sup> und seit 2007 ebenfalls Ritalin LA<sup>®</sup> zugelassen.

Zusätzlich ist seit Ende 2004 der nicht BTM-rezeptpflichtige selektive präsynaptische Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer Atomoxetin (Strattera®) verfügbar.

Kontraindikationen für die medikamentöse Behandlung sind Schizophrenien, schwere Depressionen, Hyperthyreoidismus, Herzrhythmusstörungen, Bluthochdruck, Angina Pectoris, Glaukom und vorhergegangene Hypersensitivität auf zentral wirksame Substanzen. Bei Einnahme von Monoaminoxidase - Hemmern ist eine Behandlung mit Atomoxetin kontraindiziert.

In Deutschland ist die medikamentöse Therapie ab dem Alter von 6 Jahren zugelassen. Die Zulassung gilt nicht für die Indikation ADHS im Erwachsenenalter. Stimulanzien und Atomoxetin werden jedoch zunehmend off label verordnet.

Eine Reihe alternativer Ansätze, wie die Homöopathie, Bachblüten-Therapie, „Wahrnehmungs-Training“, Verschreibungen von Vitaminen und Mineralien, Nahrungsergänzungsmittel und Algen haben ebenfalls ihre Anwendung gefunden, ohne dass zu diesen Verfahren Wirksamkeitsnachweise vorliegen. Sie werden nicht als regelhafte Therapien empfohlen (Bundesärztekammer 2005).

## **2.9 Pharmakokinetik der Medikamente**

Der Wirkungseintritt von IR-MPH liegt bei 20 Minuten und zeigt eine Wirkdauer von 2 - 4 Stunden. Ein Maximum wird nach einer Stunde erreicht.

DL- Amphetamin hat seinen Wirkungseintritt nach 30 - 60 Minuten mit einer Wirkdauer von 3 - 6 Stunden. Hier wird das Maximum nach 90 Minuten erreicht.

MPH-Retardformen beinhalten Methylphenidat, welches in einer ersten Phase rasch und in einer zweiten Phase verzögert freigesetzt wird, sodass bei einmaliger morgendlicher Gabe die Wirkung zwischen 6 und 12 Stunden andauert. Die einzelnen verfügbaren Präparate (wie Ritalin LA<sup>®</sup>, Concerta<sup>®</sup>, Medikinet Retard<sup>®</sup>) differieren in ihrem Verhältnis von schnell zu verzögert freisetzendem Methylphenidat und weisen Unterschiede in den physikalischen Eigenschaften des verzögert freigesetzten Methylphenidats auf (Banaschewski et al. 2006).

Medikinet Retard<sup>®</sup> besitzt beispielsweise eine Mischung aus 50% direkt freigegebenem und 50% verzögert freigesetztem Methylphenidat und beginnt nach circa 30 Minuten zu wirken. Mit einer Wirkdauer von 6 - 8 Stunden entspricht es in etwa der zweimaligen Gabe von IR- MPH. Um die retardierte Wirkung zu gewährleisten, ist es erforderlich, dass die Kinder die morgendliche Einnahme mit einer Mahlzeit kombinieren.

Auch Ritalin LA<sup>®</sup> beinhaltet eine Mischung aus 50% direkt freigegebenem und 50% verzögert freigesetztem Methylphenidat. Hier erfolgt die Freisetzung des Substrates nach dem SODAS-Prinzip (Spheroidal Oral Drug Absorption System).

Die Wirkung des Langzeitpräparats Concerta<sup>®</sup> beginnt nach 30 - 60 Minuten und endet nach 12 Stunden. 22% der Dosis werden innerhalb der ersten Stunde freigesetzt, der Rest wird osmotisch kontrolliert durch eine definierte Pore in der semipermeablen Membran aus der Kapselhülle geschleust (OROS-Prinzip). Die unverdauliche Membran der Kapsel wird mit dem Stuhl ausgeschieden. Eine einmalige Gabe morgens ist ausreichend und entspricht der dreimaligen Gabe von IR-MPH.

Aus klinischen Erfahrungen geht hervor, dass der Wirkungseintritt und die Dauer der Wirkungen der Retardpräparate interindividuelle Variationen aufweisen.

Da Atomoxetin über das Cytochrom Enzym P450 2D6 metabolisiert wird, variiert die Metabolisierung dieses Präparates je nach Enzymaktivität des Behandelten. Die mittlere Halbwertszeit von ATX bezogen auf die Ausscheidung nach oraler Anwendung beträgt 3,6 Stunden bei Patienten mit einer stark ausgeprägten Verstoffwechslung, „extensive metabolizer“, und 21 Stunden bei Patienten mit einer schwach ausgeprägten Verstoffwechslung, „poor metabolizer“ (ca. 9% der Bevölkerung). Nach 4 - 6 Wochen ist erst die maximale Wirkung von Atomoxetin erreicht (Lilly 2005).

## **2.10 Dosierung**

Es wird für IR- MPH eine mittlere tägliche Dosis von 0,8 mg/kg Körpergewicht (KG), für Retardformen eine mittlere tägliche Dosis von 1 mg/kg KG empfohlen. Die tägliche Dosis für DL-Amphetamin liegt bei 0,5 mg/kg KG, für die Dauerbehandlung mit Atomoxetin wird eine Tagesdosis von 1,2 mg/kg KG angegeben. Bei Jugendlichen gilt für die Gabe von Atomoxetin eine Maximaldosierung von 1,8 mg/kg KG oder 100 mg pro Tag (Stollhoff 2005; Skrodski et al. 2007).

Die empfohlenen mg/kg KG-Werte sind Durchschnittswerte, da keine Korrelation zwischen Körpergewicht und notwendiger Dosis vorliegt. Die Werte können individuell unter- oder überschritten werden (Skrodzki et al. 2007).

## **2.11 Wirkungen**

Durch die medikamentöse Therapie kann kurzfristig eine Besserung der Aufmerksamkeitsleistung und eine Verminderung der Hyperaktivität sowie des störenden Verhaltens erreicht werden. Sekundär kommt es häufig zu einer Besserung der Beziehungsfähigkeit und einer Stabilisierung von Persönlichkeit und Selbstwertgefühl (Skrodzki et al. 2007). Die Wirkung bleibt allerdings rein symptomatisch.

## **2.12 Nebenwirkungen**

Als häufigste unerwünschte Wirkungen zentral wirksamer Substanzen gelten Appetitmangel, Schlafstörungen, Kopfschmerzen und Bauchschmerzen gefolgt von Ticstörungen, Angststörungen und Zwangsstörungen.

Da bei Einnahme von Atomoxetin einzelne Fälle von Lebertoxizität beschrieben wurden, wird bei Verordnung des Medikamentes empfohlen, regelmäßige Leber-Blutwertkontrollen durchzuführen. Auch warnt die FDA vor dem Auftreten oder der Verschlimmerung von suizidalen Verhaltensweisen, Feindseligkeit und emotionaler Labilität (U.S. Food and Drug Administration 2004).

## **2.13 Fragen dieser Arbeit**

Es ist bekannt, dass Jungen deutlich häufiger von ADHS betroffen sind als Mädchen. Das Verhältnis Jungen zu Mädchen wird allerdings mit großer Spannweite angegeben (Brassett-Grundy et al. 2004). Daher wurde die Geschlechterverteilung und Subtypenverteilung im untersuchten Patientenpool dieser Studie analysiert.

Der Aspekt des gemeinsamen Auftretens verschiedener psychiatrischer Erkrankungen findet gegenwärtig zunehmende Beachtung. In welchem Umfang auch Kinder und Jugendliche mit ADHS komorbide Störungen aufweisen, ist unter anderem deswegen von besonderem Interesse, da eine Vielzahl unterschiedlicher Therapieansätze zur Behandlung der ADHS existiert. In der vorliegenden Studie wurde daher die Häufigkeit des Auftretens von Komorbiditäten im Verlauf der ADHS Therapie untersucht.

Noch gibt es Unklarheiten darüber, in wieweit kurz- bzw. langwirksame MPH-Präparate, DL-Amphetamin und Atomoxetin in ihrer Wirksamkeit auf die Kernsymptomatik des ADHS variieren. Insbesondere ist hierbei noch wenig erforscht, inwieweit Kombinationen zweier Medikamentengruppen den

Behandlungserfolg verbessern können. Es stellte sich daher für die vorliegende Untersuchung die Frage, ob sich die zurzeit zur Verfügung stehenden Medikamente und Medikamentenkombinationen von kurz- und langwirksamen Methylphenidatpräparaten und Atomoxetin in ihrem Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil unterscheiden und weniger Nebenwirkungen aufweisen, als die seit vielen Jahren verordneten kurzwirksamen Methylphenidatpräparate und Amphetamin.

Seit Jahren wird kontrovers diskutiert, in wieweit es während medikamentöser Behandlungen von Kindern mit ADHS zu Wachstumsretardierungen kommt und ob diese permanent oder temporär auftreten (Poulton 2005; Poulton et al. 2003; Zachor et al. 2006; MTA Cooperative Group 2004). Hierbei mangelt es insbesondere noch an Studien, in denen die Verläufe medikamentös behandelter Kinder über Zeiträume von mehreren Jahren betrachtet wurden. Vor allem durch das nun erweiterte Angebot an Medikamenten zur Behandlung der ADHS und die kontinuierliche Zunahme des Verordnungsvolumens der Medikamente in den letzten Jahren (Schubert et al. 2001, Ferber et al. 2003; Schwabe & Paffrath 2003) war diese Fragestellung auch im Rahmen der Studie von großem Interesse.

Oft wird bei Einnahme von Stimulanzien ein Auftreten bzw. eine Verschlechterung bestehender Ticstörungen als Nebenwirkung der medikamentösen Behandlung gesehen. Ob diese Störung in der vorliegende Untersuchung gleichermaßen bei allen der unterschiedlichen zur Verfügung stehenden Medikamenten auftrat und inwieweit sie in vollem Umfang als Nebenwirkung der Medikamente zu verstehen war, wurde ebenfalls untersucht.

## **3. Material und Methoden**

### **3.1 Quellen und Datenschutz**

Die Datensammlung dieser populationsbasierten retrospektiven Studie von Kindern und Jugendlichen mit der Diagnose ADHS basierte auf Patientenakten, die in einer Kinder- und Jugendpsychiatrischen Praxis (Dr. Schneider / Dr. Jakobi, Bremerhaven) zum Zeitpunkt der Datenerhebung einsehbar waren.

Das Einzugsgebiet dieser Praxis umfasste den Raum Bremerhaven und Umgebung. Die Behandlung der Kinder und die dazu gehörige ärztliche Dokumentation erfolgten jeweils durch einen Arzt oder Ärztin der Praxis.

Es bestand Zugang zu allen zum Zeitpunkt der Datenerhebung in der Kinder- und Jugendpsychiatrischen Praxis vorhandenen Patientenakten und zugehörigen elektronischen Daten. Die elektronischen Daten enthielten neben Diagnosen der Patienten die Angaben zu Mengen und Dosierungen der verordneten Medikamente. Die Patientenakten enthielten die detaillierten Therapieverläufe der Patienten unter Einschluss der Laborwerte, Diagnostik inklusive psychologischer Tests, Informationen von Zusatztherapien wie Ergotherapie, Logopädie, Physiotherapie und Krankenhausaufenthalte. Weiterhin waren alle vom behandelnden Arzt schriftlich festgehaltenen Angaben zur medikamentösen und nicht-medikamentösen Behandlung des jeweiligen Patienten zu finden. Die Analyse des Therapieverlaufs erfolgte ausschließlich auf Basis der ärztlichen Dokumentationen in den Patientenakten.

Um den Vorgaben des Datenschutzes zu genügen, erfolgte die Datenauswertung an pseudonymisierten Daten. Hierzu wurden zunächst die Daten aus den Original-Krankenakten in ein Datenbankprogramm übertragen. Im zweiten Schritt wurden die Daten pseudonymisiert. Dies bedeutet, dass alle persönlichen Daten so verschlüsselt wurden, dass keine Rückverfolgung auf einen individuellen Patienten mehr möglich war, nicht einmal mehr durch das

Praxispersonal. Die Auswertung erfolgte dann ausschließlich aus dem pseudonymisierten Datensatz.

Die Diagnosen des ADHS wurden in der untersuchten Praxis gemäß den ICD-10 Richtlinien („International Classification of Diseases“) eingeteilt. Hierbei wurde nach den Subtypen Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens (F 90.1) und Aufmerksamkeitsstörung (F 90.0) unterschieden.

## **3.2 ADHS Fälle**

Für die Auswahl der für diese Studie relevanten Patientenakten wurden zunächst anhand von Rezept-Archiven alle zum Zeitpunkt der Untersuchung in medikamentöser Behandlung stehenden Patienten mit der Diagnose ADHS herausgefiltert.

Im zweiten Schritt wurden die jeweiligen Patientenakten und die zugehörigen elektronischen Daten gesichtet und geeignete Fälle in den zu analysierenden Pool eingeschlossen. Hierfür wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien formuliert.

### **3.2.1 Einschlusskriterien**

1. Gesicherte Diagnose ADHS
2. Patienten, welche mindestens im Zeitraum 2005 - 2007 in der Praxis Schneider/Jakobi medikamentös behandelt worden waren

### **3.2.2 Ausschlusskriterien**

1. Kinder und Jugendliche ohne gesicherte Diagnose ADHS
2. Kinder und Jugendliche mit der Diagnose ADHS ohne medikamentöse Behandlung oder mit medikamentöser Behandlung, welche nicht den Zeitraum 2005-2007 einschließt

### **3.3 Aktensichtung**

152 Patienten mit der Diagnose ADHS wurden zum Zeitpunkt der Datenerhebung in der Kinder- und Jugendpsychiatrischen Praxis medikamentös behandelt. Nach Einsicht der Patientenakten erfüllten 103 dieser 152 Patienten die unter 3.2.1 genannten Einschlusskriterien. Die übrigen 49 Kinder und Jugendlichen mit der Diagnose ADHS erfüllten die Kriterien nicht und wurden nicht in die Studie einbezogen.

### **3.4 Datenprotokoll**

Zur Dokumentation wurde ein EDV gestütztes Auswerte-Protokoll (Excel-Tabelle) erstellt, um die Informationen aus den Akten und den elektronischen Daten standardisiert aufnehmen zu können.

Mit Hilfe dieses Auswerte-Protokolls wurden Angaben zur Anamnese der Kinder sowie Dokumentationen der Ärzte während der Arztbesuche bezüglich der Medikationen festgehalten. Hierbei wurden Dosierungen der Medikamente, Behandlungsverläufe mit Wirkungen und Nebenwirkungen der Medikamente während der Behandlungen dokumentiert.

Falls Größe und Gewicht der Kinder und Jugendlichen zu den jeweiligen Arztbesuchen vorlagen, wurden diese in das Protokoll aufgenommen.

### **3.5 Datenaufarbeitung**

Folgende Definitionen und Kodierungen ermöglichten einheitliche Dokumentationen relevanter Informationen der untersuchten Behandlungsverläufe.

### **3.5.1 Episodendefinition**

Der Zeitraum zwischen zwei Praxisbesuchen wurde als Behandlungsepisode definiert. Start und Stop einer Episode waren somit zwei aufeinander folgende Arzttermine. Jede Behandlungsepisode stellte dem entsprechend eine Zeitperiode dar, in welcher ein Patient mit einem spezifischen Medikament oder einer spezifischen Medikamentenkombination behandelt wurde.

Start und Stop Daten, die episodenspezifischen Medikationen und die Beurteilung der Behandlungsverläufe mit Wirkungen und Nebenwirkungen der Therapien wurden für jede Episode den Dokumentationen in den Akten entnommen.

### **3.5.2 Medikamente und Kategorien**

In der Kinder- und Jugendpsychiatrischen Praxis wurden die folgenden Medikamente zur Behandlung der ADHS verschrieben. Für jeden Praxisbesuch wurde das verordnete Medikament mit jeweiliger Dosierung protokolliert:

- Kurzwirksame MPH-Präparate (Ritalin<sup>®</sup>, Medikinet<sup>®</sup>, Equasym<sup>®</sup>)
- MPH Retardpräparate (inklusive Ritalin<sup>®</sup>SR und Ritalin<sup>®</sup>LA)
- Atomoxetin (ATX)
- Amphetamin

Gegebenenfalls wurden in der Praxis Auslassversuche durchgeführt. Die Einnahme der Medikamente wurde während derer gestoppt und es wurde überprüft, welche ADHS-typische Symptomatik noch ohne Medikation vorherrschte, ob und in welcher Dosis eine weiterführende medikamentöse Therapie zielführend war.

In dieser Studie wurde die kumulative Dosis der Medikamente über die gesamte Therapiedauer der Kinder berechnet. Hierzu wurden für einen Monat 30 Tage und für ein Jahr 365 Tage festgelegt. Die Dokumentationen der Amphetamin-

Verschreibungen waren bezüglich der Dosierungen des Präparates unvollständig. Daher mussten 8 Kinder zur Berechnung kumulativer Dosierungen ausgeschlossen werden, da sie zu einem Zeitpunkt während der Behandlung Amphetamin-Präparate erhielten. Für weitere 7 Kinder waren die Daten bezüglich weiterer Medikamentendosierungen unvollständig, sodass auch für diese Patienten keine kumulative Dosis errechnet werden konnte.

Zur Erleichterung der systematischen Auswertung wurde die jeweils verordnete Medikation zusätzlich in Kategorien eingeteilt. Hierbei wurde grundsätzlich unterschieden, ob ein Medikament alleine oder in Kombination mit einem weiteren Medikament verschrieben wurde.

#### **Monotherapien:**

- Kurzwirksame Methylphenidat-Präparate (IR-MPH)
- MPH-Retardpräparate
- Atomoxetin
- Amphetamin

#### **Kombinationen:**

- IR-MPH plus MPH-Retardpräparate
- IR-MPH plus Atomoxetin
- IR-MPH plus Amphetamin
- MPH-Retardpräparate plus Atomoxetin
- Amphetamin plus Atomoxetin

### **3.5.3 Kodierung der dokumentierten Medikamentenwirkung**

Dokumentiert wurde, ob ein verschriebenes Medikament einen erwünschten Effekt in der Behandlung hervorrief oder dieser ausblieb. Hierzu diente innerhalb des Auswerte-Protokolls eine Kodierung.

In den Episoden wurde die medikamentöse Behandlung mit einem allgemein „günstigen Verlauf“ oder allgemein „ungünstigen Verlauf“ kodiert:

- Die medikamentöse Therapie wurde in einer Episode als ein allgemein „günstiger Verlauf“ bewertet, wenn aus der Dokumentation der Ärztin bzw. des Arztes eine globale Verbesserung der ADHS-Symptomatik eines Kindes hervorging und diese vom Arzt oder Ärztin als Effekt der Medikation gesehen wurde.
- Die medikamentöse Therapie wurde in einer Episode als ein allgemein „ungünstiger Verlauf“ bewertet, wenn aus der Dokumentation der Ärztin bzw. des Arztes eine globale Verschlechterung der ADHS-Symptomatik eines Kindes hervorging und diese vom Arzt oder Ärztin als Effekt der Medikation gesehen wurde.

Falls keine Angaben bezüglich des Effektes in den Akten vermerkt waren, wurde dies als „keine Angabe“ kodiert.

### **3.5.4 Kodierung von dokumentierten unerwünschten Ereignissen**

Kodiert wurden Nebenwirkungen der Therapien, wenn sie während der Arztbesuche beschrieben wurden. Da man jedoch nicht davon ausgehen konnte, dass die geschilderten Symptome in jedem Fall auf die Medikamentengabe zurückzuführen waren, wurde statt des Begriffes Nebenwirkung die Bezeichnung unerwünschte Ereignisse verwendet. Falls unerwünschte Ereignisse in einer Episode protokolliert worden waren, wurde dies im Auswerte-Protokoll als „Unerwünschtes Ereignis vorhanden“ kodiert. Falls keine unerwünschten Ereignisse protokolliert worden waren, wurde dies als „Kein unerwünschtes Ereignis vorhanden“ kodiert.

Berechnet wurde unter anderem der Mittelwert der Anzahl unerwünschter Ereignisse pro Episode eines Kindes aus allen in dieser Studie enthaltenen

2208 Arztbesuchen. Dieser ließ sich berechnen, indem zunächst Mittelwerte pro Kind erstellt wurden und aus den 103 Mittelwerten der Gesamtwert berechnet wurde. So wurden alle Kinder gleichermaßen berücksichtigt.

Zusätzlich wurde dokumentiert, welches spezifische unerwünschte Ereignis in der jeweiligen Episode auftrat. Hierzu wurde innerhalb des Auswerte-Protokolls insbesondere auf diejenigen unerwünschten Ereignisse eingegangen, welche der Literatur nach als häufige Nebenwirkungen in der medikamentösen Behandlung des ADHS gelten:

- Einschlaf- oder Durchschlafprobleme
- Appetitmangel
- Ticstörung
- Kopfschmerzen
- Bauchschmerzen
- Angststörung
- Zwangsstörung
- Übelkeit

Eine auf zahlreichen Studien basierende Zusammenfassung häufiger unerwünschter Ereignisse bei medikamentöser Behandlung der ADHS findet sich in einem Review von Pliszka (2007).

Unerwünschte Ereignisse wurden durch den Arzt bzw. die Ärztin zum Zeitpunkt der Praxisbesuche in den jeweiligen Patientenakten protokolliert. Sie wurden notiert, falls sie entweder direkt dem Arzt / Ärztin während der Untersuchung auffielen oder dem Patienten beziehungsweise der zugehörigen Familie im Zeitraum vom letzten Arztbesuch bis zum aktuellen Besuch aufgefallen waren. Zeitpunkt, Schweregrad oder Dauer des Auftretens unerwünschter Ereignisse innerhalb einer Episode wurden in den Patientenakten nicht mit ausreichender Konsistenz beschrieben und konnten daher nicht in das Auswerte-Protokoll aufgenommen werden.

Es wurde davon ausgegangen, dass während eines Praxisbesuches die Ärztin bzw. der Arzt auf alle der oben aufgeführten unerwünschten Ereignisse achtete und, falls vorhanden, diese protokolliert wurden.

### **3.5.5 Sonderfälle**

Berücksichtigt wurde, dass bei einem Teil der untersuchten Kinder schon vor dem ersten Praxisbesuch die Diagnose ADHS bestand. Dies war daran erkennbar, dass bei Erstgespräch mit dem Arzt bzw. der Ärztin diese Kinder bereits medikamentös eingestellt waren.

### **3.5.6 Fehlende Werte**

In den Akten der 103 Kinder des ausgewerteten Pools waren für 97 Kinder (94,3%) vollständige Daten zu finden. Für die übrigen 6 Kinder (5,7%) wurden Informations-Lücken in den Patientenakten festgestellt. Die Ursachen hierfür waren:

- „Patient 2“: Januar - Juni 2006 Aufenthalt in einer Tagesklinik
- „Patient 42“: Februar 2002 - Februar 2003 Aufenthalt in einer Tagesklinik
- „Patient 3“: Januar 2001 - Juni 2002 externe Mitbetreuung
- „Patient 37“: September 2004 - Oktober 2006 Aufenthalt in einer Kinder- und Jugendpsychiatrie
- „Patient 52“: August 2002 - September 2003 Heimunterbringung
- „Patient 83“: Januar 2001 - Januar 2004 Heimunterbringung

Es wurde davon ausgegangen, dass es in diesen Zeiträumen zu keinen Vorkommnissen gekommen war, welche die statistischen Ergebnisse beeinflusst und verändert hätten.

### **3.6 Komorbide Störungen**

In der Studie wurde sowohl das Auftreten als auch die Anzahl komorbider Störungen innerhalb des Patientenpools analysiert. Hierbei wurde auf geschlechts- und subtypenspezifische Unterschiede untersucht.

Als komorbide Störungen der ADHS wurden diejenigen Störungen in das Auswerte-Protokoll aufgenommen, welche der Literatur nach als häufige Komorbiditäten gelten:

- Störung des Sozialverhaltens
- Emotionale Störungen
- Anpassungsstörung
- Entwicklungsstörung (motorisch, sprachlich oder umfassend)
- Aggressive Verhaltensstörung
- Depressionen
- Angststörung
- Zwangsstörung
- Ticstörung
- Tourette-Syndrom
- Lern- und Teilleistungsschwächen

Eine Zusammenfassung häufiger Komorbiditäten bei ADHS findet sich in einer Veröffentlichung der deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie (2003).

### **3.7 Body-Mass Index und BMI-Perzentile**

Für einen Großteil der Kinder des Patientenpools lagen während des Behandlungsverlaufes Größen- und Gewichtsangaben vor. Eine Beurteilung von Veränderungen von Größe und Gewicht im Laufe der Zeit ist bei Kindern und Jugendlichen komplex, da alters- und geschlechtsspezifische

Veränderungen der Fettmasse sowie der fettfreien Masse berücksichtigt werden müssen. Daher wurde aus den Angaben der Body-Mass-Index (BMI) berechnet (BMI: Körpergewicht (in kg) geteilt durch Körpergröße (in m) zum Quadrat).

Für BMI-Angaben liegen Referenzwerte für deutsche Kinder und Jugendliche jeden Alters und Geschlechts vor, welche im August 2001 in der Monatszeitschrift Kinderheilkunde in tabellarischer Form veröffentlicht wurden (Anhang, Tabelle 1; Anhang, Tabelle 2). Sie basieren auf einer Stichprobe von über 34.000 deutschen Kindern und Jugendlichen (Kromeyer-Hauschild et al. 2001).

In der Praxis ist es gebräuchlich, die BMI Referenzwerte in Form von sogenannten Perzentilkurven grafisch und tabellarisch darzustellen. BMI-Perzentile geben an, wie viel Prozent der untersuchten Personen einen kleineren BMI-Wert haben als bei dem jeweiligen Perzentil angegeben ist. BMI-Perzentile werden in den Wertebereichen 3% (P3), 10% (P10), 25% (P25), 50% (P50, Median), 75% (P75), 90% (P90), 97% (P97) angegeben. Die BMI-Werte der Kinder dieser Studie wurden in das System dieser Referenzwerte eingeordnet.

Aus den Tabellenwerten für die BMI-Perzentile wurden in der vorliegenden Studie Intervalle für BMI-Werte definiert, die durch alters- und geschlechtsentsprechende BMI-Referenzwerte begrenzt waren.

#### **Perzentilen-Intervalle:**

- Intervall < 3. Perzentile
- Intervall 3. bis 10. Perzentile
- Intervall 10. bis 25. Perzentile
- Intervall 25. bis 50. Perzentile

- Intervall 50. bis 75. Perzentile
- Intervall 75. bis 90. Perzentile
- Intervall 90. bis 97. Perzentile
- Intervall > 97. Perzentile

Zusätzlich wurden für die Registrierung des Alters der Kinder Halbjahres-Intervalle festgelegt.

#### **Alters-Intervalle:**

- Alter 2,0 - 2,4 Jahre
- Alter 2,5 - 2,9 Jahre
- Fortlaufend in Halbjahres-Intervallen bis einschließlich 22 Jahre

Die BMI-Werte der Kinder dieser Studie wurden alters- und geschlechtsspezifisch den entsprechenden Intervallen der Perzentilenkurven zugeordnet.

Im weiteren Schritt wurden die Intervalle der Perzentilenkurven in Form von Zahlen kodiert.

#### **Zahlen-Kodierung:**

- < 3. Perzentile: 1
- 3. bis 10. Perzentile: 2
- 10. bis 25. Perzentile: 3
- 25. bis 50. Perzentile: 4
- 50. bis 75. Perzentile: 5
- 75. bis 90. Perzentile: 6
- 90. bis 97. Perzentile: 7
- > 97. Perzentile: 8

*Beispiel:*

*7,3 Jahre altes Mädchen; BMI= 14,9 kg/m<sup>2</sup>.*

*Das Alter des Mädchens von 7,3 Jahren liegt im Alters-Intervall 7 bis 7,4 Jahre.*

*Der BMI-Wert liegt zwischen der 25. und 50. Perzentile.*

*Zahlen Kodierung = 4*

So erhielten die Kinder für ihre BMI-Werte alters- und geschlechtsentsprechende Zahlen-Kodierungen auf Basis der Referenzwerte.

Für jedes Kind wurde aus den Zahlen-Kodierungen der Perzentilen-Intervalle Mediane sowohl für den gesamten Therapieverlauf als auch für Halbjahresintervalle erstellt. Es konnte so gewährleistet werden, dass jedes Kind gleich stark bewertet wurde. Falls der Median eines Kindes für einen beobachteten Zeitraum zwischen zwei ganzen Zahlen lag, wurde der untere Wert gewählt.

Körpergrößen- und Gewichtsangaben waren in den unterschiedlichen Halbjahren nicht für alle Kinder vorhanden. Die Analyse erfolgte daher mit einer jeweils vorhandenen Anzahl von Kindern. Ausgeschlossen für diese Analyse waren die Kinder des Patientenpools, welche schon vor Beginn der medikamentösen Therapie in der Kinder- und Jugendpsychiatrischen Praxis medikamentös eingestellt waren, da der Effekt der medikamentösen Behandlung auf das Wachstum der Kinder bei Ersteinnahme beobachtet werden sollte.

### **3.8 Statistische Analyse**

Das Auswerte-Protokoll beinhaltete die Daten von 103 Patienten. Um zu überprüfen, inwieweit die im Datenmaterial vorgefundenen Merkmale zufällig auftraten oder entsprechendes auch in einer größeren Patientengruppe zu erwarten war, wurden statistische Verfahren verwendet.

Für die Wahrscheinlichkeit  $0 \leq p \leq 1$ , dass sich die aus der Stichprobenerhebung vermittelten Daten auch in „Wahrheit“, d.h. in der Gesamtheit, realisierten, wurde für die Analysen dieser Studie das Signifikanzniveau auf  $\alpha = 0,05$  festgelegt.

Per Konvention waren für das Signifikanzniveau  $\alpha$  festgelegt:

$p < 0,01$  hoch signifikant

$p < 0,05$  signifikant

$p > 0,05$  unwahrscheinlich

In dieser Studie wurden Signifikanztests wie t-Test für unabhängige Stichproben, Chi-Quadrat Test für Kreuztabellen, Mann-Whitney Test und Wilcoxon Test für verbundene Stichproben angewendet.

Für sämtliche Berechnungen und Analysen wurde das Statistik-Programm SPSS 12.0 für Windows verwendet, ausgenommen der Poisson-Regressionsanalyse und der logistischen Regressionsanalyse, welche mit dem Statistik-Programm SAS durchgeführt wurden.

### **3.8.1 Kolmogorov-Smirnov Anpassungstest**

Der Kolmogorov-Smirnov Anpassungstest wurde herangezogen, um zu prüfen, ob eine untersuchte Verteilung normalverteilt war. Die Normalverteilung ist eine Verteilung einer stetigen Variablen mit einem Erwartungswert und einer Varianz. Sie ist symmetrisch und glockenförmig verteilt.

Mittels Kolmogorov-Smirnov Anpassungstest wurde für untersuchte Merkmale wie Alter der männlichen und weiblichen Kinder oder Alter der Kinder eines Subtyps geprüft, ob eine Normalverteilung vorlag. Das Vorliegen einer Normalverteilung war Voraussetzung, dass anschließend ein T-Test für unabhängige Stichproben für die Analyse auf Altersunterschiede zwischen den Gruppen angewendet werden konnte.

### 3.8.2 Mittelwert und Median

Bei Vorliegen von Normalverteilungen wurden Häufigkeiten, Prozente und Mittelwerte plus Standardabweichungen berechnet.

#### **Mittelwert:**

Der Mittelwert von Werten  $x_i$  wurde berechnet als 
$$\bar{X} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i .$$

Dies bedeutet, dass die Summe der Einzelwerte  $x_i$  des Datenbündels durch die Zahl  $n$  der Elemente dividiert wurde. Für den Begriff der Standardabweichung wurde das Zeichen  $\pm$  verwendet.

#### **Median:**

Der Median ist der "mittlere" Wert einer Größe nach geordneten Datenbündels. Der Median ist identisch mit dem 50 %-Quantil.

### 3.8.3 T-Test

Der T-Test ist ein Verfahren zur statistischen Hypothesenprüfung, bei dem geprüft wird, ob eine Teststatistik im Ablehnungsbereich der T-Verteilung liegt.

In dieser Studie wurde der T-Test zum Vergleich von Mittelwerten zweier Gruppen angewendet. Mittelwerte unabhängiger Stichproben wurden miteinander verglichen. Es wurde auf geschlechts- und subtypenspezifische Unterschiede beispielsweise des Alters zum Zeitpunkt des Erstgesprächs und der ersten Medikamentengabe geprüft.

### 3.8.4 Chi-Quadrat-Test

In dieser Studie wurde der Chi-Quadrat-Test als Test auf Überzufälligkeit von Zusammenhängen in Kreuztabellen angewendet.

Gruppen mit gleicher Anzahl von Kindern wurden erstellt und auf geschlechts- und subtypenspezifische Unterschiede beispielsweise in der Anzahl komorbider

Störungen getestet. Als p-Wert wurde der Chi-Quadrat Wert nach Pearson verwendet.

Des Weiteren wurde der Chi-Quadrat-Test als nichtparametrischer Test zum Prüfen von gleicher Wahrscheinlichkeit in den Zellen eingesetzt. So wurde geprüft, ob zwei Merkmale mit gleicher Wahrscheinlichkeit auftreten. Beispielsweise wurde getestet, ob komorbide Störungen mit gleicher Wahrscheinlichkeit bei Jungen und Mädchen dieses Patientenpools auftraten. Als p-Wert wurde die Kontinuitätskorrektur(a) verwendet.

### **3.8.5 Mann-Whitney-Test**

Der Mann-Whitney-Test ist ein Signifikanztest und prüft den Unterschied zweier unabhängiger Gruppen, welche nicht normalverteilt sind. Als p-Wert wurde hier die asymptotische Signifikanz gewählt. So wurde beispielsweise geprüft, ob die BMI-Perzentile der Kinder über die ersten zwei Behandlungsjahre gemittelt geschlechts- und subtypenspezifische unterschiedlich waren.

### **3.8.6 Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben**

Der Wilcoxon-Test ist ein nicht parametrischer Test für die Häufigkeitsverteilung gepaarter Stichproben, welche nicht normalverteilt sind. Getestet wurden zwei abhängige Stichproben auf signifikante Unterschiede. So konnten die BMI-Perzentile sowie die Anzahl unerwünschter Ereignisse der verschiedenen Behandlungszeiträume miteinander verglichen werden.

Berechnet wurde beispielsweise, bei wie vielen Kindern die Anzahl unerwünschter Ereignisse von einem zu einem weiteren geprüften Halbjahr abnahm, bei wie vielen Kindern sie zunahm und bei wie vielen sie gleich blieben. Die Anzahl der Kinder N, für die eine Abnahme zutraf, wurde als „Negative Ränge“ bezeichnet, die Anzahl der Kinder N, für die eine Zunahme zutraf, wurde als „Positive Ränge“ bezeichnet und die Anzahl der Kinder N, welche keine Veränderung hatten, als „Bindungen“ bezeichnet. Falls sich im

Test signifikante Unterschiede ergaben, konnte bei Überwiegen „Positiver Ränge“ eine aufwärts gerichtete Veränderung festgestellt werden und somit häufiger unerwünschte Ereignisse in einem nachfolgenden Halbjahr, bei einem Überwiegen der „Negativen Ränge“ eine abwärts gerichtete Veränderung und somit seltener unerwünschte Ereignisse im nachfolgenden Halbjahr.

### **3.8.7 Korrelationsanalyse**

Mit einer Korrelationsanalyse wurden Zusammenhänge zwischen zwei Variablen untersucht. Maße für die Stärke der Korrelation werden als Korrelationskoeffizienten bezeichnet. Es wurde der Spearman`s Korrelationskoeffizient als Zusammenhangsmaß gewählt. So konnte geprüft werden, ob zwischen der kumulativen Dosis (in mg) und der Summe dokumentierter unerwünschter Ereignisse der Kinder dieser Studie ein Zusammenhang bestand.

### **3.8.8 Logistische Regressionsanalyse**

Unter logistischer Regression versteht man ein Verfahren zur multivariaten Analyse binärer abhängiger Variablen.

Nach diesem Verfahren wurde analysiert, ob sich die Medikamente hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Ereignisse und des Auftretens von „günstigen“ und „ungünstigen Verläufen“ voneinander unterschieden.

### **3.8.9 Poisson Regressionsanalyse**

Unter der Poisson Regressionsanalyse versteht man ein Verfahren zur multivariaten Analyse diskreter abhängiger Variablen.

Nach diesem Verfahren wurde analysiert, ob sich die Medikamente hinsichtlich der Anzahl aufgetretener unerwünschter Ereignisse voneinander unterschieden.

Die Episoden der Kinder wurden den verschiedenen Medikamenten und Medikamentenkombinationen zugeordnet. In den Poisson- sowie Logistischen Regressionsanalysen wurde berücksichtigt, dass die untersuchten Daten in unterschiedlichem Umfang den Kindern des Patientenpools zugehörig waren. Durch Einbeziehung eines Faktors  $u$ , dem zufälligen Effekt für das Kind, konnte gewährleistet werden, dass jedem Kind ein persönliches Niveau erstellt wurde und in gleichem Maße auf die Bewertung der Fragestellung Einfluss nahm. Berechnet wurden in jeder Fragestellung die Varianz des persönlichen Niveaus und der Mittelwert des persönlichen Niveaus unter Referenzmedikation. Die berechneten p-Werte der Poisson- und Logistischen Regressionsanalysen wiesen bei Werten unter 0,05 signifikante Unterschiede zur Referenzmedikation auf. Zusätzlich aufgeführte Schätzwerte zeigten hierbei an, ob in den Episoden mit einem spezifischen Medikament ein untersuchtes Phänomen seltener oder häufiger auftrat. Die Standardfehler sowie die unteren und oberen Bereiche der 95%-Konfidenzintervalle wurden berechnet und sind aus den Ergebnistabellen zu entnehmen.

Um beurteilen zu können, ob die unerwünschten Ereignisse tatsächlich als Nebenwirkungen der Medikamente anzusehen waren, wurden als Referenzwert der Analysen Episoden gewählt, in denen Auslassversuche durchgeführt wurden. Somit konnte beurteilt werden, ob unerwünschte Ereignisse tatsächlich signifikant häufiger bei Einnahme eines spezifischen Medikamentes beschrieben wurden als in Episoden, in denen kein Medikament eingenommen wurde.

Es war zu berücksichtigen, dass die Episodendauer zwischen den verschiedenen Medikamenten und deren Episoden variieren konnte. Daher wurden die Analysen in zweifacher Form durchgeführt. Im ersten Schritt der Analyse wurde die Episodendauer mit tagesgenauer Rechnung berücksichtigt. Im zweiten Schritt wurde die Episodendauer nicht berücksichtigt. Anhand eines statistischen Kriteriums, dem Akaiikes Informationskriterium (AIC), konnte im Anschluss ermittelt werden, welche der beiden Analyseformen ein genaueres

Ergebnis erzielte und zu berücksichtigen war. Da das AIC-Kriterium ein Maß einer Anpassungsgüte ist, welches die minimale Varianz der Residuen einer Regressionsanalyse formuliert, war die jeweilige Analyseform mit dem niedrigeren AIC-Wert die Geeignete für die Fragestellung und musste berücksichtigt werden.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Analyse des Patientenpools**

#### **4.1.1. Ärztliche Behandlung**

Die Behandlung der beobachteten Kinder und Jugendlichen erfolgte jeweils durch einen der drei in der Praxis tätigen Ärzte und Ärztinnen. 73 Kinder (70,9%) wurden durch eine Ärztin versorgt, 18 Kinder (17,5%) durch die weitere Ärztin und 12 Kinder (11,7%) durch einen Arzt der Praxis.

#### **4.1.2 Zusammensetzung des Patientenpools**

103 Kinder und Jugendliche erfüllten die Einschlusskriterien für diese Studie. Die Auswertungen und Analysen erfolgten anhand des in der Praxis vorliegenden Datenmaterials. Wenn nicht besonders vermerkt, wurde im Folgenden für Kinder und Jugendliche einheitlich der Begriff „Kinder“ verwendet.

Im Patientenpool befanden sich Jungen und Mädchen. Diese hatten entweder die Diagnosen Aufmerksamkeitsstörung oder die Diagnose Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens erhalten. Mit 89,3% Jungen und 10,7% Mädchen betrug das Verhältnis Jungen zu Mädchen 8,4: 1. Mit 68,9% der Kinder mit der Diagnose Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens und 31,1% der Kinder mit einer Aufmerksamkeitsstörung betrug das Verhältnis 2,2: 1 zugunsten der Kinder mit einer Hyperkinetischen Störung des Sozialverhaltens. Unter den Kindern mit einer Hyperkinetischen Störung des Sozialverhaltens lag das Verhältnis Jungen zu Mädchen bei 13,2: 1, unter den Kindern mit einer Aufmerksamkeitsstörung bei 4,3: 1 zugunsten der Jungen des Patientenpools.

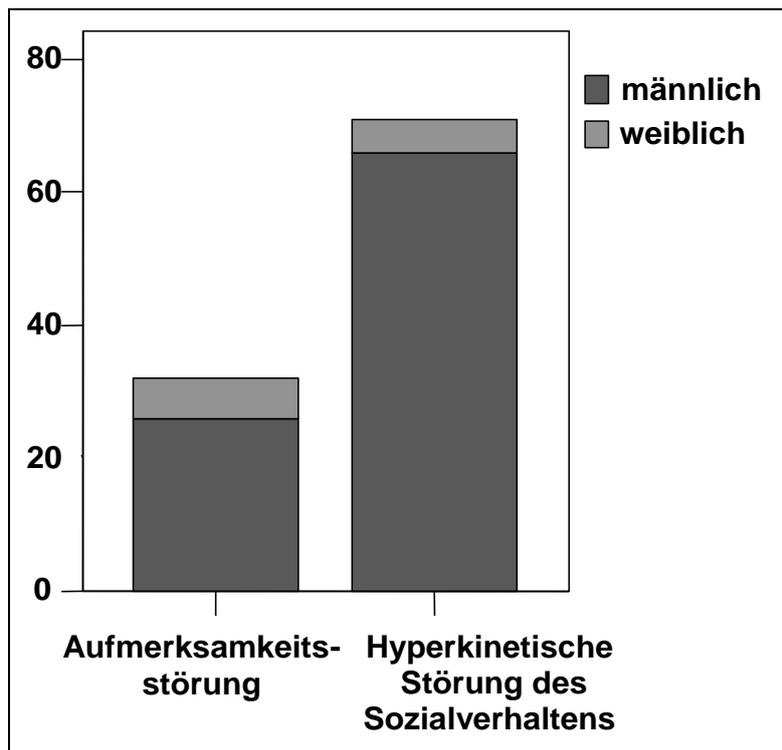


Abbildung 1: Anzahl der Kinder des Patientenpools, geschlechts- und subtypenspezifische Verteilung

Tabelle 1: Kinder des Patientenpools in Prozentangaben, geschlechts- und subtypenspezifische Verteilung

	Aufmerksamkeits- Störung	Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens	Gesamt
Männliche Kinder	28,3%	71,7%	100%
Weibliche Kinder	54,5%	45,5%	100%
Gesamt	31,1%	68,9%	100%

### **4.1.3 Vor dem ersten Praxisbesuch medikamentös eingestellte Kinder**

Bei 20 Kindern des Patientenpools (19,42%) war vor dem ersten Praxisbesuch bereits die Diagnose ADHS gestellt worden. Unter ihnen befanden sich 16 Jungen und 4 Mädchen. 14 Kinder hatten die Diagnose Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens erhalten, unter ihnen waren 12 Jungen und 2 Mädchen. 6 Kinder hatten die Diagnose Aufmerksamkeitsstörung erhalten, unter ihnen waren 4 Jungen und 2 Mädchen.

### **4.1.4 Geschlecht und ADHS-Subtypen**

In einem ersten Schritt wurde mittels Chi-Quadrat Test (Test auf gleiche Wahrscheinlichkeit in den Zellen) geprüft, ob aus dem höheren Jungenanteil im untersuchten Patientenpool auf eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit geschlossen werden konnte, häufiger als Mädchen an ADHS zu erkranken.

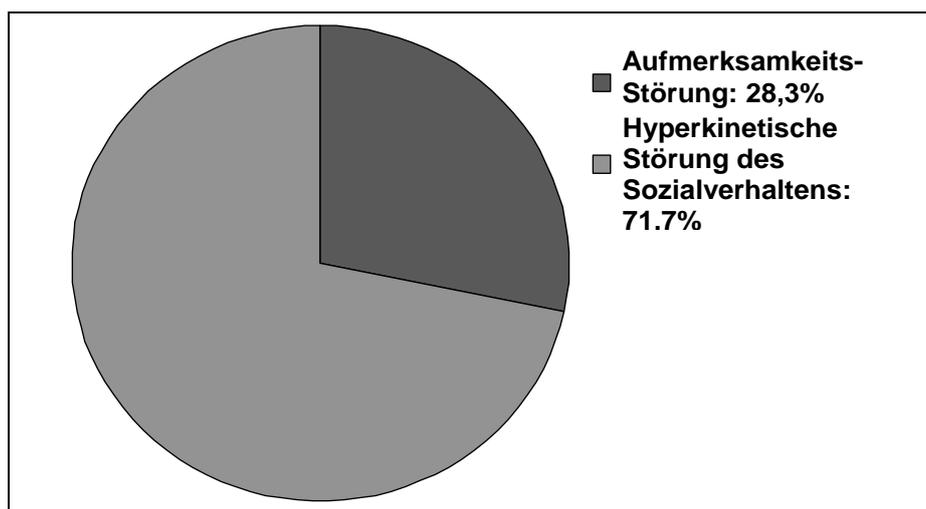
Die Nullhypothese besagte, dass das Auftreten beider Geschlechter gleich wahrscheinlich war und die Alternative, dass der Anteil der Geschlechter nicht 50% betrug. Das Testergebnis war hoch signifikant mit der Aussage, dass das Auftreten von Jungen und Mädchen nicht gleich wahrscheinlich war und der höhere Anteil der Jungen nicht als Zufall erklärt werden konnte ( $p < 0,001$ ).

Im zweiten Schritt wurde mittels Chi-Quadrat Test (Test auf gleiche Wahrscheinlichkeit in den Zellen) geprüft, ob Jungen und Mädchen mit signifikant unterschiedlichen Wahrscheinlichkeiten an einer der beiden Subtypen erkrankten.

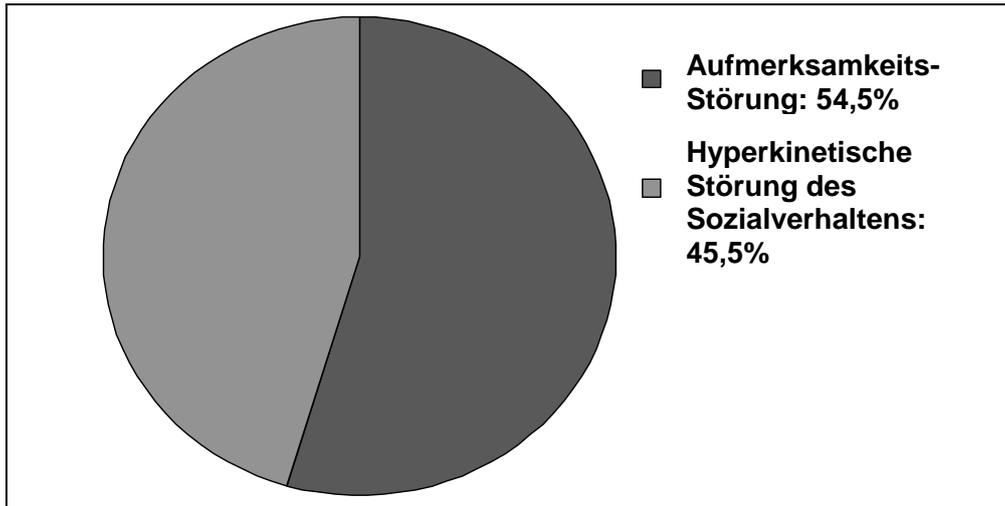
Die Nullhypothese besagte, dass das Auftreten beider Subtypen unter den Jungen gleich wahrscheinlich war und die Alternative, dass der Anteil der Subtypen nicht 50% betrug. Das Testergebnis war hoch signifikant mit der Aussage, dass das Auftreten des Subtyps Aufmerksamkeitsstörung und des Subtyps Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens unter den Jungen nicht

gleich wahrscheinlich war und der höhere Anteil an Jungen mit einer Hyperkinetischen Störung des Sozialverhaltens nicht als Zufall erklärt werden konnte ( $p < 0,001$ ).

Die weitere Nullhypothese besagte, dass das Auftreten beider Subtypen unter den Mädchen gleich wahrscheinlich war und die Alternative, dass der Anteil der Subtypen nicht 50% betrug. Das Testergebnis war nicht signifikant mit der Aussage, dass das Auftreten des Subtyps Aufmerksamkeitsstörung und des Subtyps Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens unter den Mädchen gleich wahrscheinlich war ( $p = 0,763$ ). Der etwas höhere Anteil an Mädchen mit einer Aufmerksamkeitsstörung wurde als Zufall erklärt.



**Abbildung 2: Verteilung der Subtypen bei den männlichen Kindern des Patientenpool**



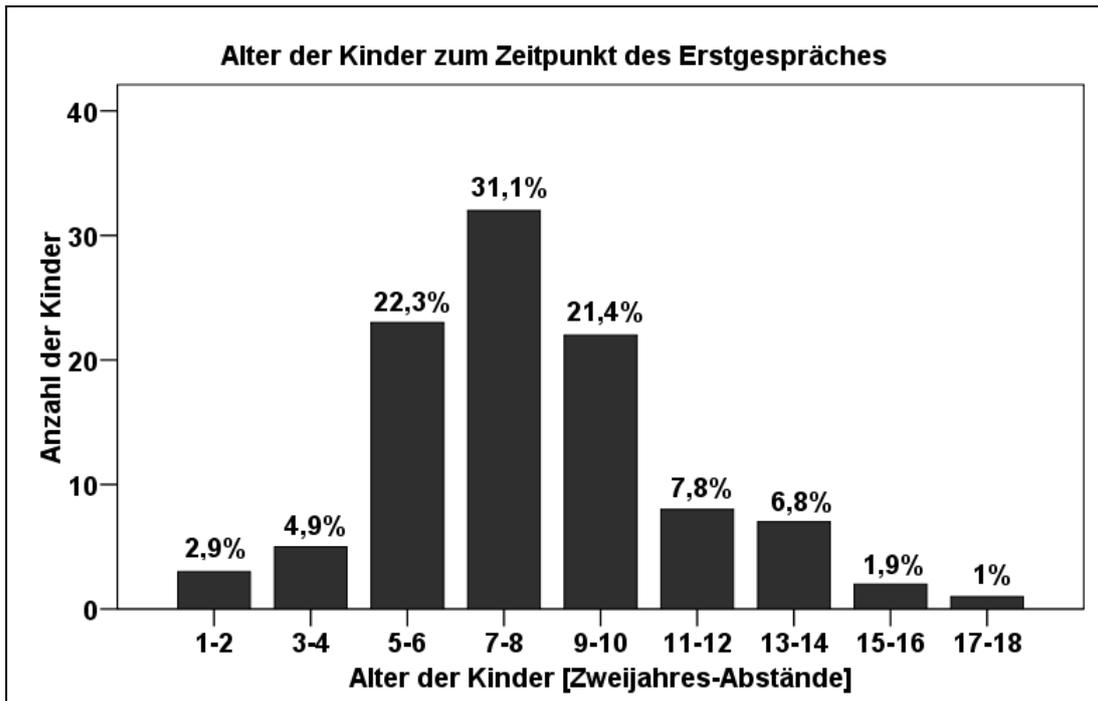
**Abbildung 3: Verteilung der Subtypen bei den weiblichen Kindern des Patientenpools**

#### **4.1.5 Alter der Kinder**

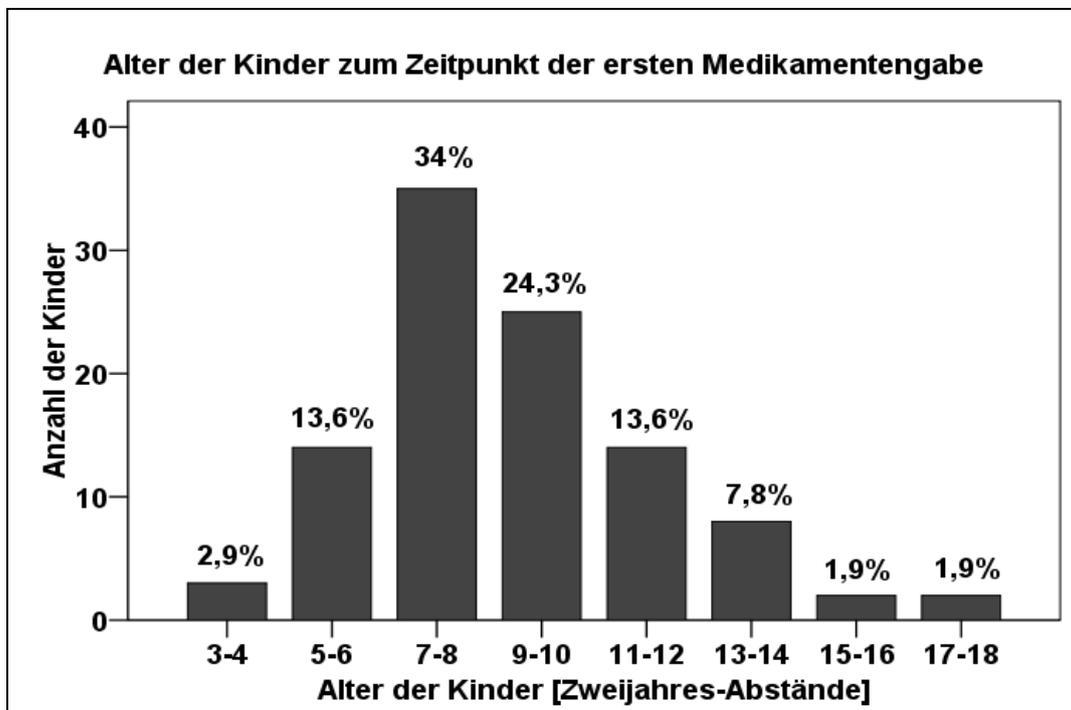
Zum Zeitpunkt des Erstgespräches lag das Alter der Kinder zwischen 2 und 17 Jahren mit durchschnittlich  $8,6 \pm 2,9$  Jahren.

Die ersten Medikamentengaben aller Kinder umspannten die Jahre 1997 bis 2005. Das Alter lag bei erster Medikamentengabe zwischen 4 und 18 Jahren mit durchschnittlich  $9,5 \pm 2,7$  Jahren.

Die Zeitspanne zwischen Erstgespräch und erster Medikamentengabe lag im Mittel bei  $1 \pm 1,5$  Jahren.



**Abbildung 4: Alter der Kinder des Patientenpools zum Zeitpunkt des Erstgesprächs**



**Abbildung 5: Alter der Kinder des Patientenpools zum Zeitpunkt der ersten Medikamentengabe**

Die Altersverteilung der Mädchen und Jungen sowie der Kinder unterschiedlicher Subtypen dieses Patientenpools wurde mittels Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest auf Normalverteilung geprüft. Danach lagen für alle Altersverteilungen Normalverteilungen vor. Ob Altersunterschiede im Zeitpunkt des Erstgesprächs, der ersten Medikamentengabe und des Abstandes zwischen Erstgespräch und erster Medikamentengabe zwischen den untersuchten Gruppen zu finden waren, konnte somit im Folgenden mittels T-Test für unabhängige Stichproben geprüft werden.

Zu dieser Fragestellung wurden die Kinder der Studie, welche bereits zum Zeitpunkt des Erstgesprächs mit einer bestehenden Diagnose ADHS medikamentös eingestellt waren, aus der Analyse ausgeschlossen.

Das durchschnittliche Alter der Jungen des Patientenpools lag zum Zeitpunkt des Erstgesprächs mit  $8,2 \pm 2,7$  Jahren geringfügig über dem durchschnittlichen Alter der Mädchen mit  $7,7 \pm 3,5$  Jahren, jedoch ohne signifikanten Altersunterschied ( $p= 0,648$ ).

Das mittlere Alter der Jungen lag zum Zeitpunkt der ersten Medikamentengabe mit  $9,3 \pm 2,6$  Jahren ebenfalls geringfügig über dem durchschnittlichen Alter der Mädchen mit  $8,9 \pm 3,0$  Jahren, jedoch ohne signifikanten Altersunterschied ( $p= 0,679$ ).

Die Zeitspanne zwischen Erstgespräch und erster Medikamentengabe lag für die Jungen durchschnittlich bei  $1,0 \pm 1,6$  Jahren und für die Mädchen bei  $1,2 \pm 0,7$  Jahren. Auch hierbei lag kein signifikanter Unterschied vor ( $p= 0,905$ ).

Das mittlere Alter der Kinder mit der Diagnose Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens lag bei Erstgespräch mit  $7,8 \pm 2,6$  Jahren geringfügig unter dem durchschnittlichen Alter der Kinder mit der Diagnose Aufmerksamkeitsstörung mit  $9,0 \pm 3,0$  Jahren, jedoch ohne signifikanten Altersunterschied ( $p= 0,090$ ).

Zum Zeitpunkt der ersten Medikamentengabe lag das mittlere Alter der Kinder mit der Diagnose Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens mit  $9,0 \pm 2,3$  Jahren ebenfalls geringfügig unter dem durchschnittlichen Alter der Kinder mit der Diagnose Aufmerksamkeitsstörung mit  $10,0 \pm 3,2$  Jahren, jedoch ohne signifikanten Altersunterschied ( $p= 0,112$ ).

Die Zeitspanne zwischen Erstgespräch und erster Medikamentengabe lag für die Kinder mit der Diagnose Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens durchschnittlich bei  $1,2 \pm 1,6$  Jahren und für die Kinder mit der Diagnose Aufmerksamkeitsstörung bei  $1,0 \pm 1,5$  Jahren, jedoch auch hier ohne signifikanten Altersunterschied ( $p= 0,700$ ).

#### **4.1.6 Komorbide Störungen**

Seit einigen Jahren findet der Aspekt des gemeinsamen Auftretens verschiedener psychiatrischer Erkrankungen eine zunehmende Beachtung.

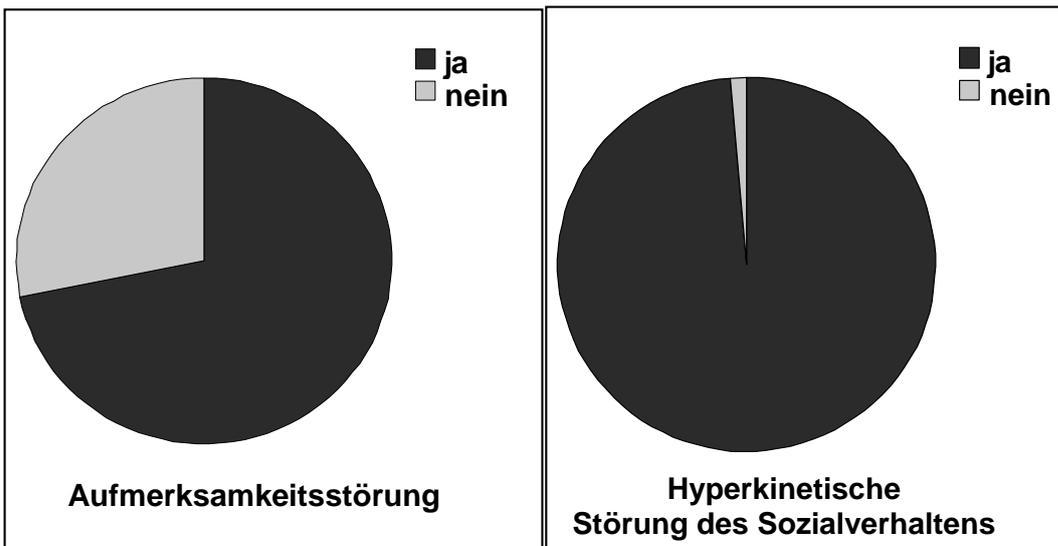
Es sollte auch in dieser Studie auf das Auftreten komorbider Störungen im Patientenpool eingegangen werden und dieses auf geschlechts- und subtypenspezifische Unterschiede untersucht werden. Zusätzlich wurde die Anzahl komorbider Störungen pro Kind ermittelt und geprüft, ob komorbide Störungen bei Mädchen und Jungen oder bei Kindern mit der Diagnose Aufmerksamkeitsstörung und Kindern mit der Diagnose Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens in unterschiedlicher Anzahl auftraten.

##### **4.1.6.1 Auftreten komorbider Störungen**

Bei 93 Kindern (90,3 %) wurden komorbide Störungen laut Definition (siehe Seite S.33) beobachtet. Die weiteren 10 Kinder (9,7%) wiesen keine Komorbiditäten auf. Für insgesamt 83 Jungen (90,2 % des Jungenanteils) und 10 Mädchen (90,9 % des Mädchenanteils) wurden komorbide Störungen dokumentiert.

Ein Chi-Quadrat Test mit der Nullhypothese, dass die Kinder mit komorbiden Störungen mit gleicher Wahrscheinlichkeit Jungen oder Mädchen waren und der Alternative, dass das Auftreten beider Geschlechter unter den Kindern mit komorbiden Störungen nicht 50% betrug, zeigte ein Bestätigen der Nullhypothese ( $p= 1,000$ ).

70 Kinder mit der Diagnose Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens (98,6%) hatten komorbide Störungen, 1 Kind mit der Diagnose Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens (1,4%) wies keine Komorbiditäten auf. 23 Kinder mit der Diagnose Aufmerksamkeitsstörung (71,9%) hatten komorbide Störungen, jedoch 9 Kinder mit der Diagnose Aufmerksamkeitsstörung (28,1%) wiesen keine Komorbiditäten auf.



**Abbildung 6:**  
**Auftreten komorbider Störungen bei Kindern mit der Diagnose Aufmerksamkeitsstörung**

**Abbildung 7:**  
**Auftreten komorbider Störungen bei Kindern mit der Diagnose Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens**

Ein Chi-Quadrat Test mit der Nullhypothese, dass die Kinder mit komorbiden Störungen mit gleicher Wahrscheinlichkeit eine Aufmerksamkeitsstörung oder eine Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens haben und der Alternative, dass das Auftreten beider Subtypen unter den Kindern mit komorbiden Störungen nicht 50% betrug, zeigte ein Abweichen von der Nullhypothese, mit der Aussage, dass der höhere Anteil des Subtyps Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens unter den Kindern mit komorbiden Störungen nicht als Zufall erklärt werden konnte ( $p < 0,001$ ).

#### **4.1.6.2 Anzahl komorbider Störungen**

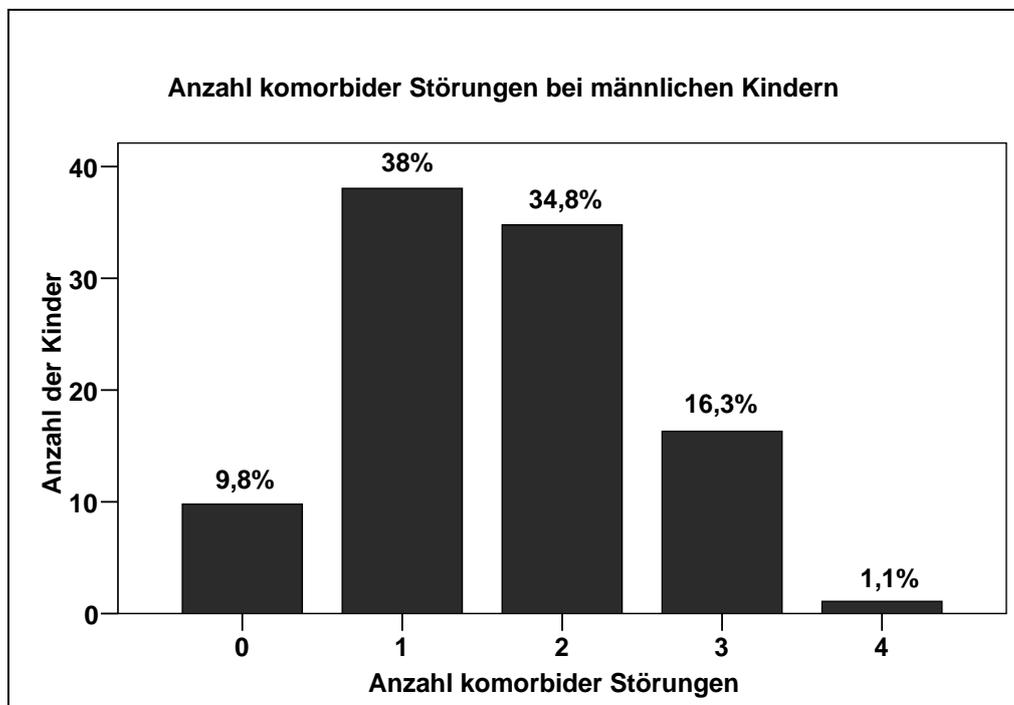
- Keine Komorbiditäten: 10 Kinder (9,7%)
- 1 komorbide Störung: 39 Kinder (37,9%)
- 2 komorbide Störungen: 36 Kinder (35%)
- 3 komorbide Störungen: 17 Kinder (16,5%)
- 4 komorbide Störungen: 1 Kind (1%)

Durchschnittlich wiesen die 103 untersuchten Kinder  $1,61 \pm 0,91$  komorbide Störungen auf.

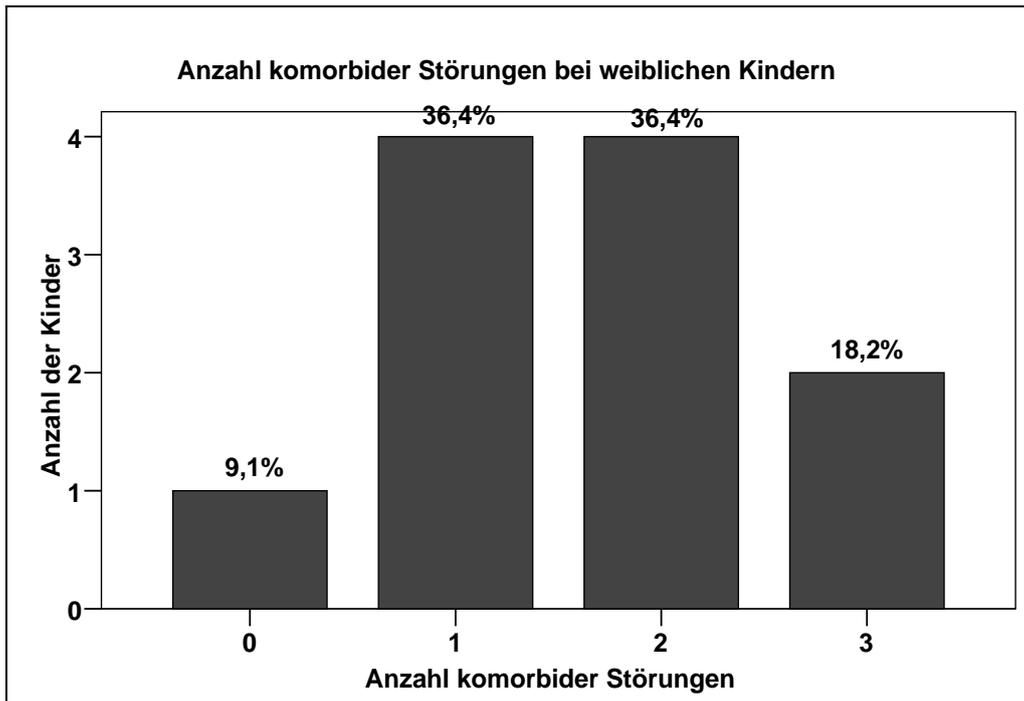
Es musste beachtet werden, dass für die Analyse der Anzahl komorbider Störungen die Behandlungsdauer eines Kindes eine Rolle spielte. Je länger der Behandlungszeitraum eines Kindes in der Praxis war, desto höher war die Wahrscheinlichkeit, bei diesem Kind komorbide Störungen festzustellen. Um Vergleiche zwischen Kindern unterschiedlicher Behandlungszeiträume ziehen zu können, wurde daher die Anzahl komorbider Störungen jedes Kindes pro Jahr berechnet (siehe Tabelle 3 des Anhangs). Zur statistischen Bewertung wurden willkürlich drei gleich große Gruppen gebildet (Gruppe 1,2,3). In Gruppe 1 waren die 33% der Kinder mit der geringsten Anzahl komorbider Störungen (0 - 0,75 komorbide Störungen pro Jahr), in Gruppe 2 die Kinder mit mittlerer Anzahl komorbider Störungen (0,75 - 1,50 komorbide Störungen pro Jahr) und in Gruppe 3 die 33% mit der größten Anzahl komorbider Störungen (1,50 - 4,96

komorbide Störungen pro Jahr). Durch diese Einteilung konnte anhand der Anteile der Kinder in den jeweiligen Gruppen mittels Chi-Quadrat-Test analysiert werden, ob zwischen männlichen oder weiblichen Kindern bzw. zwischen Kindern der verschiedenen Subtypen signifikante Unterschiede in der Zugehörigkeit der Kinder in den jeweiligen Gruppen vorhanden waren.

Jungen des Patientenpools wiesen im Mittel  $1,61 \pm 0,91$  komorbide Störungen und Mädchen  $1,64 \pm 0,92$  komorbide Störungen ohne signifikanten Unterschied auf ( $p = 0,218$ ).

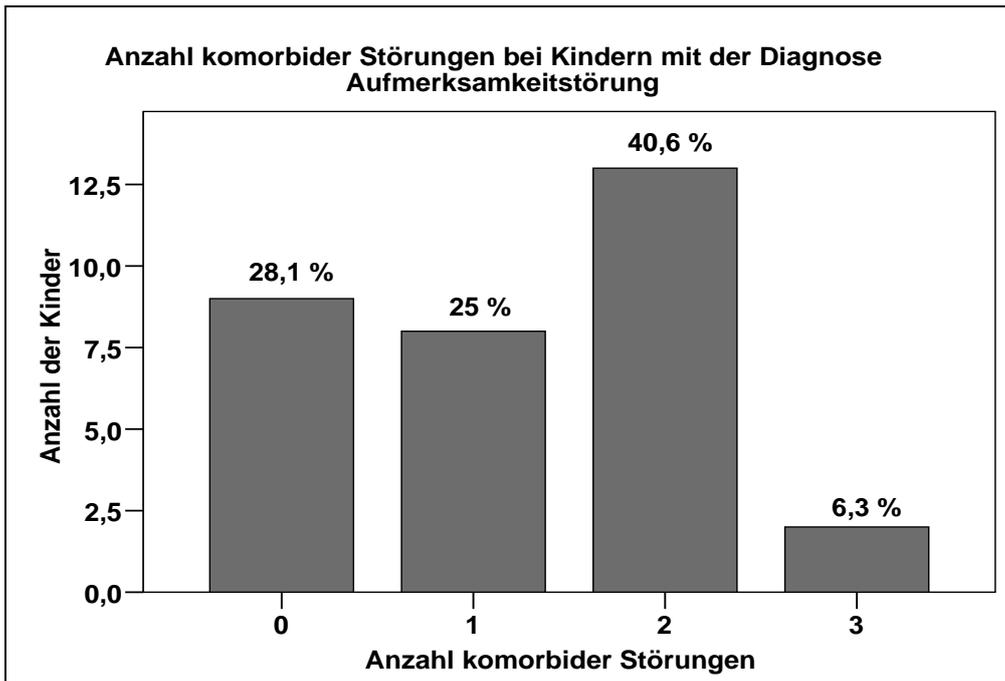


**Abbildung 8: Anzahl komorbider Störungen bei männlichen Kindern**

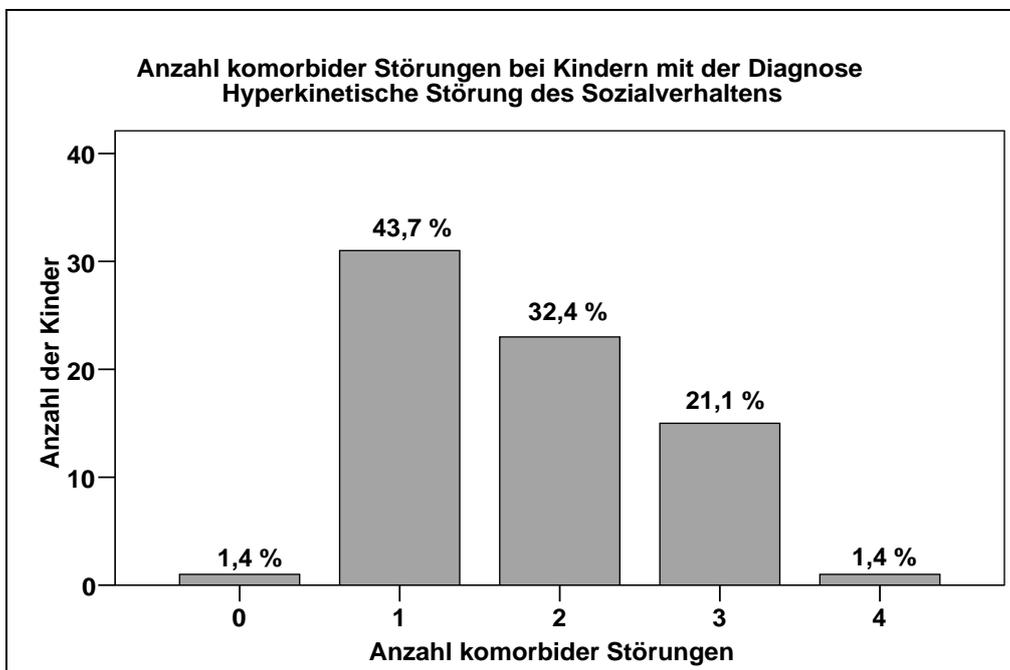


**Abbildung 9: Anzahl komorbider Störungen bei weiblichen Kindern**

Für die Kinder mit einer Aufmerksamkeitsstörung wurden im Mittel  $1,25 \pm 0,95$  komorbide Störungen beschrieben. Die Kinder mit einer Hyperkinetischen Störung des Sozialverhaltens wiesen jedoch mit durchschnittlich  $1,77 \pm 0,85$  komorbiden Störungen eine signifikant höhere Anzahl Komorbiditäten auf ( $p < 0,037$ ).



**Abbildung 10: Anzahl komorbider Störungen bei Kindern mit der Diagnose Aufmerksamkeitsstörung**



**Abbildung 11: Anzahl komorbider Störungen bei Kindern mit der Diagnose Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens**

#### 4.1.6.3 Art der komorbiden Störungen

Die einzelnen komorbiden Störungen kamen in unterschiedlicher Häufigkeit im Patientenpool vor, insbesondere auch mit unterschiedlicher Verteilung innerhalb der beiden Subtypen:

- **Störung des Sozialverhaltens:**  
Vorkommen bei 68% aller Kinder
  - Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens: 98,6%
  - Aufmerksamkeitsstörung: 1,4%
- **Lern- und Teilleistungsschwächen:**  
Vorkommen bei 29,1% aller Kinder
  - Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens: 56,7%
  - Aufmerksamkeitsstörung: 43,3%
- **Entwicklungsstörung (motorisch, sprachlich oder umfassend):**  
Vorkommen bei 25,2% aller Kinder
  - motorische Entwicklungsstörung 4,9%:
    - Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens: 60%
    - Aufmerksamkeitsstörung: 40%
  - umfassende Entwicklungsstörung 20,4%:
    - Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens: 76,2%
    - Aufmerksamkeitsstörung: 23,8%
  - sprachliche Entwicklungsstörung 0%
- **Anpassungsstörung:**  
Vorkommen bei 18,3% aller Kinder
  - Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens: 52,6%
  - Aufmerksamkeitsstörung: 47,4%
- **Emotionale Störung:**  
Vorkommen bei 6,8% aller Kinder
  - Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens: 28,6%
  - Aufmerksamkeitsstörung: 71,4%

- **Ticstörung:**  
Vorkommen bei 6,8% aller Kinder
  - Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens: 57,1%
  - Aufmerksamkeitsstörung: 42,9%
- **Angststörung:**  
Vorkommen bei 2,9% aller Kinder
  - Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens: 66,7%
  - Aufmerksamkeitsstörung: 33,3%
- **Tourette-Störung:**  
2,9% aller Kinder
  - Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens: 66,7%
  - Aufmerksamkeitsstörung: 33,3%
- **Zwangsstörung:**  
1% aller Kinder
  - Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens: 100%
  - Aufmerksamkeitsstörung: 0%
- **Aggressive Verhaltensstörung:**  
0% aller Kinder
- **Depressionen:**  
0% aller Kinder

#### 4.1.7 Weitere zusätzliche Diagnosen

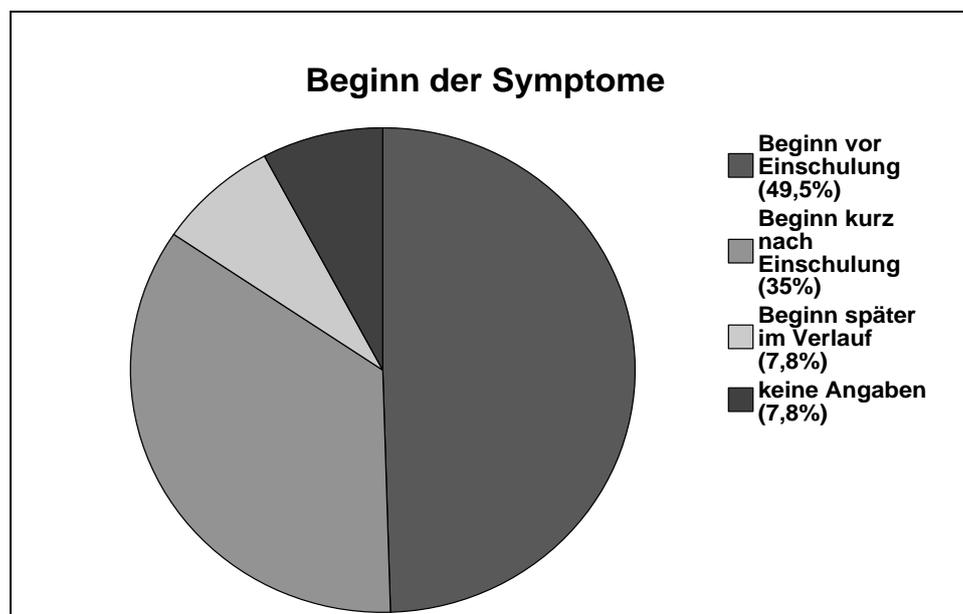
Bei 19 Kindern (18,4%) wurden weitere Diagnosen neben der Erkrankung ADHS und den oben aufgeführten Komorbiditäten dokumentiert. Unter ihnen waren 16 Kinder (84,2%) männlich und 3 Kinder (15,8%) weiblich. 14 dieser Kinder (73,7%) hatten die Diagnose Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens und 5 dieser Kinder (26,3%) die Diagnose Aufmerksamkeitsstörung. Die weiteren zusätzlichen Diagnosen waren:

- Enuresis (plus teilweise Enkopresis): 7 Kinder
- Intelligenzminderung: 4 Kinder

- Schlafstörungen: 2 Kinder
- Epilepsie: 2 Kinder
- Bindungsstörung mit Enthemmung: 1 Kind
- Adipositas: 1 Kind
- Stottern: 1 Kind
- Nägelkauen: 1 Kind
- Schädlicher Alkoholgebrauch: 1 Kind
- Artikulationsstörung: 1 Kind

#### 4.1.8 Zeitpunkt des Auftretens von Symptomen

Daten in den Patientenakten lieferten für 95 Patienten (92,2%) des Patientenpools Angaben zu den Zeitpunkten des ersten Auftretens von ADHS-spezifischen Symptomen. Akten von 8 Patienten enthielten diesbezüglich keine Information. Für 51 Kinder wurde berichtet, dass Symptome der ADHS vor Einschulung und somit vor dem 6. Lebensjahr begannen. Für 36 Kinder wurde ein Beginn kurz nach Einschulung beschrieben und nur 8 Kinder wurden erst einige Jahre nach Einschulung auffällig.



**Abbildung 12: Zeitpunkt des Auftretens von Symptomen im Patientenpool**

## 4.2 Analyse des Behandlungsverlaufes

### 4.2.1. Auswertung der Praxisbesuche

Relevante Daten aus den Praxisbesuchen beobachteter Kinder wurden anhand des Studien-Protokolls dokumentiert. Medikationen wurden mit Datumsangaben und Dosierungen festgehalten. Zusätzlich wurde festgehalten, ob die Wirkung der verordneten Medikation als „allgemein günstiger Verlauf“ oder „allgemein ungünstiger Verlauf“ eingeschätzt wurde. Des Weiteren wurde dokumentiert, ob bei Medikation unerwünschte Ereignisse auftraten.

Insgesamt wurden 2208 Praxisbesuche dokumentiert. Pro Kind fanden sich im Mittel  $13,56 \pm 10,17$  Praxisbesuche. Das Minimum an Praxisbesuchen bis zum Beginn der Studie im Februar 2007 stellte zwei Kinder mit 7 Besuchen, das Maximum stellte ein Kind mit 63 Besuchen dar.

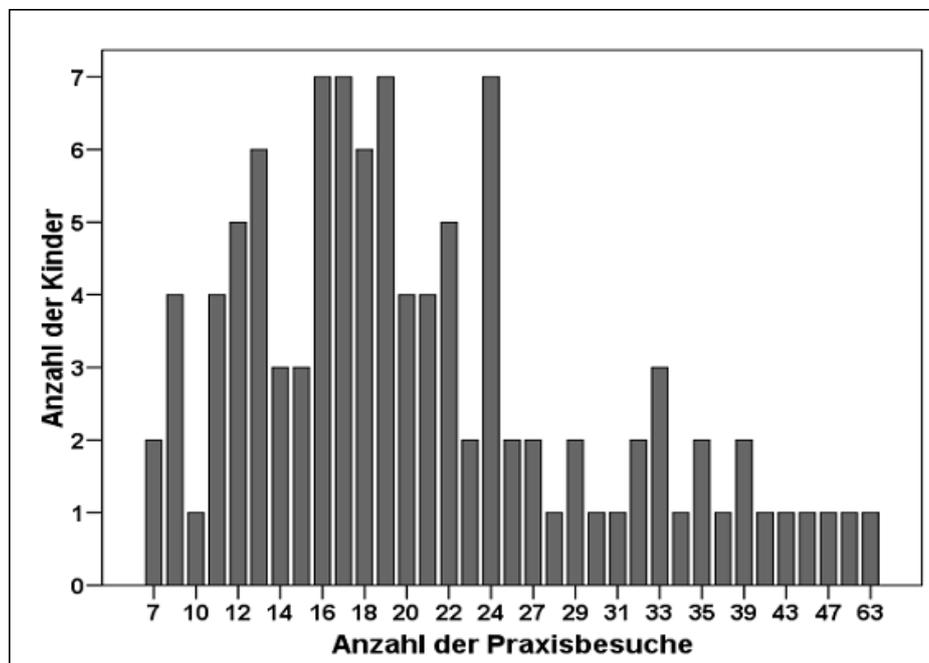


Abbildung 13: Häufigkeit der Praxisbesuche pro Kind

Die mittlere Episodendauer des Patientenpools, d.h. die Zeitspanne zwischen zwei Praxisbesuchen, betrug  $1,94 \pm 1,89$  Monate.

Die mittlere Episodendauer der Jungen mit  $1,95 \pm 1,92$  Monaten und der Mädchen mit  $1,81 \pm 1,45$  Monaten zeigte keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,370$ ). Ebenfalls wies die mittlere Episodendauer der Kinder mit der Diagnose Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens mit  $1,98 \pm 2,01$  Monaten und der Kinder mit der Diagnose Aufmerksamkeitsstörung mit  $1,82 \pm 1,44$  Monaten keinen signifikanten Unterschied auf ( $p=0,05$ ).

#### 4.2.2 Alter der Kinder in den Episoden

In 69,5% der Episoden lag das Alter der Kinder dieses Patientenpools zwischen 7 und 12 Jahren.

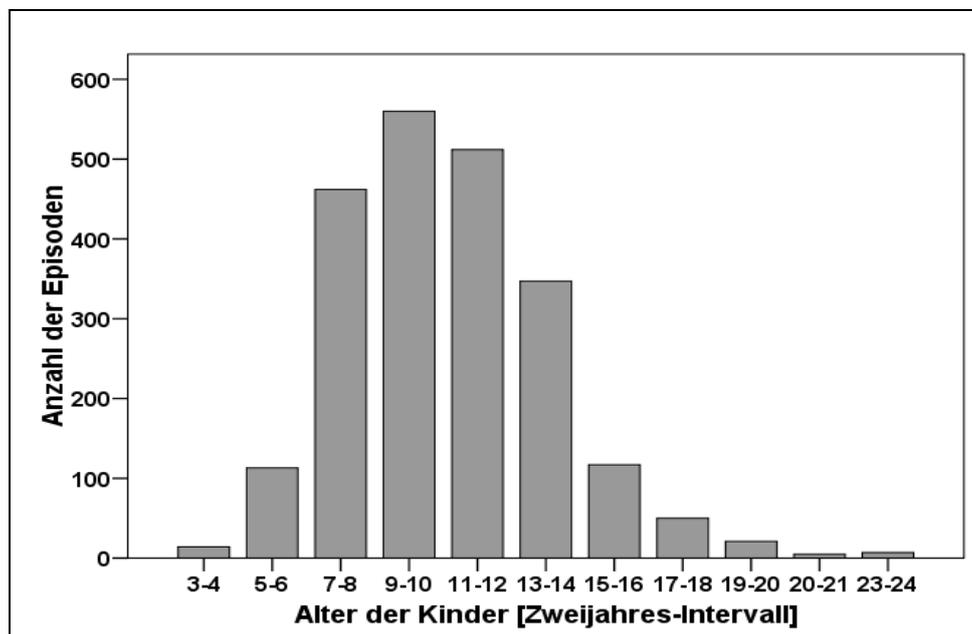


Abbildung 14: Alter der Kinder in den untersuchten Episoden

**Tabelle 2: Episodenanzahl für Kinder unterschiedlichen Alters**

<b>Alter der Kinder [Jahre]</b>	<b>Prozent- Angaben</b>
3 - 4	0,6
5 - 6	5,1
7 - 8	20,9
9 – 10	25,4
11 - 12	23,2
13 - 14	15,7
15 - 16	5,3
17 - 18	2,3
19 - 20	1,0
20 - 21	0,2
23 - 24	0,3
Gesamt	100

#### **4.2.3. Dauer der Therapie bis Studienbeginn**

Die mittlere Behandlungsdauer der beobachteten Kinder lag bei  $3,4 \pm 2,10$  Jahren mit einem Minimum von 2 Jahren und einem Maximum von 9,9 Jahren.

Bis zum Zeitpunkt der Studie war die durchschnittliche Behandlungsdauer der Jungen mit  $3,53 \pm 2,16$  Jahren länger als die mittlere Dauer der Mädchen mit  $2,10 \pm 0,70$  Jahren. Die mittlere Behandlungsdauer der Kinder mit einer Hyperkinetischen Störung des Sozialverhaltens war mit  $3,86 \pm 2,28$  Jahren ebenfalls länger als die Dauer der Kinder mit einer Aufmerksamkeitsstörung mit durchschnittlich  $2,33 \pm 1,09$  Jahren.

Da die Behandlungen der Kinder jedoch bei Start der Studie nicht beendet waren, ist nicht bekannt, wie lange die Gesamtdauer der Therapien der Kinder sein wird, wenn die Therapien später abgeschlossen werden. Demnach

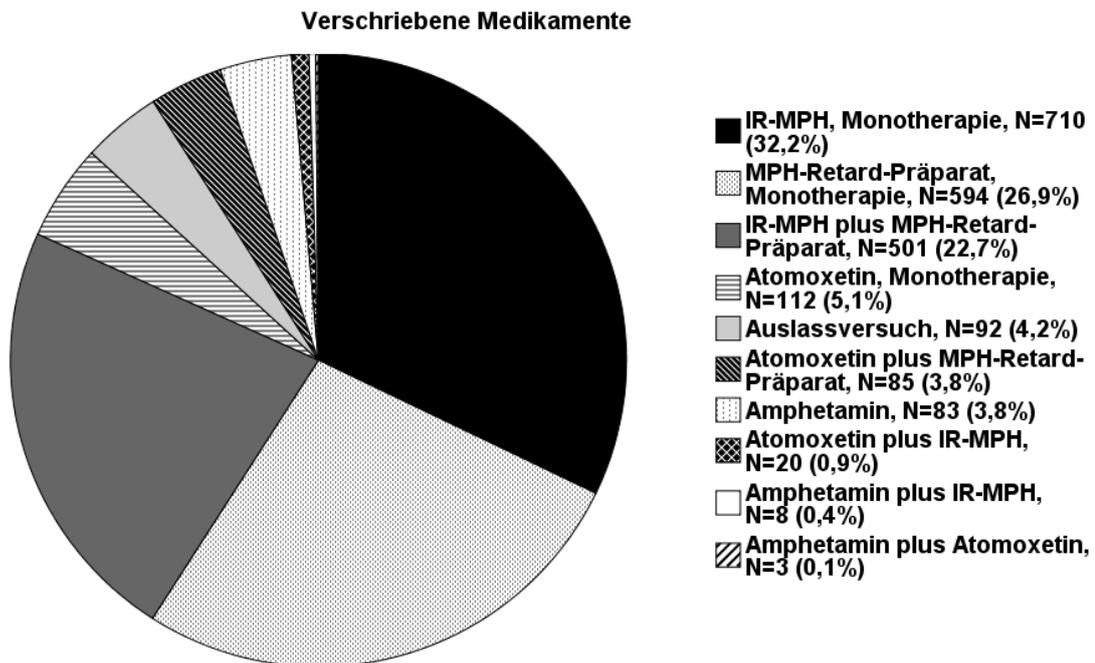
konnten aus den Angaben der Therapiedauer keine Rückschlüsse über die Gesamtdauer der Therapie gezogen werden und keine Aussagen darüber getroffen werden, ob in diesem Patientenpool Mädchen oder Jungen bzw. Kinder mit einer Aufmerksamkeitsstörung oder Kinder mit einer Hyperkinetischen Störung des Sozialverhaltens unterschiedlich lange Behandlungsdauern haben werden.

#### **4.2.4 Medikamente**

Jede Behandlungsepisode stellt eine Zeitperiode dar, in welcher ein Kind des Patientenpools mit einem spezifischen Medikament bzw. einer spezifischen Medikamentenkombination behandelt wurde.

Den Kindern dieser Studie wurden in 2116 Episoden Medikamente zur Behandlung der ADHS verschrieben. In weiteren 92 Episoden wurden Auslassversuche durchgeführt. Die Abbildung 15 lieferte einen Überblick über die Anzahl der Medikamentenverschreibungen, spezifisch für jedes Medikament oder Medikamentenkombination.

Am Häufigsten wurden kurzwirksame Methylphenidat-Präparate verschrieben, gefolgt von MPH-Retard-Präparaten. Auch die Kombination eines kurzwirksamen und langwirksamen Methylphenidat-Präparates wurde in ähnlichem Umfang verabreicht. Atomoxetin wurde als Monotherapie, in Kombination mit einem MPH-Retard-Präparat oder in Kombination mit einem kurzwirksamen Methylphenidat seltener verordnet. Ebenfalls wurde Amphetamin als Monotherapie, in Kombination mit einem kurzwirksamen Methylphenidat oder in Kombination mit Atomoxetin in geringer Anzahl verschrieben.



**Abbildung 15: Häufigkeit der in dem untersuchten Kollektiv eingesetzten ADHS-Arzneimittel. Legende siehe Graphik.**

#### 4.2.4.1 Tagesdosierungen, medikamentenspezifisch

In der Literatur wird für kurzwirksame Methylphenidat-Präparate eine Tagesdosis von 0,8 mg/kg KG/d empfohlen. Für MPH-Retard-Präparate wird eine Tagesdosis von 1 mg/kg KG/d und für Atomoxetin eine Dosis von 1,2 mg/kg KG/d angegeben. Auch im Rahmen dieser Studie wurden die mittleren Tagesdosierungen der verschriebenen Medikamente berechnet und geprüft, ob diese den empfohlenen Dosierungen entsprechen.

Die Dosierungen der Medikamente wurden in Einheiten mg/kg KG errechnet. Aus den Werten wurden Mittelwerte für jedes Kind erstellt und anschließend mittlere Tagesdosierungen der Medikamente aus diesen Dosierungen erstellt. So konnte gewährleistet werden, dass jedes Kind trotz unterschiedlicher Behandlungslängen der Kinder gleichermaßen in der Bewertung berücksichtigt wurde. Für Amphetamin wurden keine mittleren Tagesdosierungen ermittelt, da keine vollständigen Dosierungsangaben hierfür vorlagen.

**Tabelle 3: Mittlere Tagesdosis der Medikamente als Monotherapien und in Kombinationstherapien**

<b>Präparat</b>	<b>Mittelwert [mg/kg KG/d]</b>	<b>Standardab- weichung [mg/kg KG/d]</b>
<b>Monotherapien</b>		
IR-Methylphenidat	0,6	0,2
MPH-Retard-Präparat	0,8	0,2
Atomoxetin	1,1	0,3
<b>Kombinationen</b>		
IR-MPH plus Retard-Präparat, Dosisanteil des IR-MPH	0,2	0,1
IR-MPH plus Retard-Präparat, Dosisanteil des Retard-Präparates	0,7	0,2
Atomoxetin plus IR-MPH, Dosisanteil des Atomoxetin	1,0	0,3
Atomoxetin plus IR-MPH, Dosisanteil des IR-MPH	0,4	0,2
Atomoxetin plus MPH-Retard- Präparat, Dosisanteil des Atomoxetin	1,0	0,3
Atomoxetin plus MPH-Retard- Präparat, Dosisanteil des MPH- Retard-Präparates	0,7	0,3

Die mittleren Tagesdosierungen von IR-MPH sowie der MPH-Retard-Präparate lagen knapp unterhalb den Empfehlungen. Die mittlere Gesamtdosis der Kombination von kurz- und langwirksamen Methylphenidat-Präparaten entsprach in diesem Patientenpool in etwa den empfohlenen Tagesdosierungen dieser Medikamente bei Monotherapie. Die mittlere Tagesdosis von Atomoxetin befand sich ebenfalls knapp unterhalb der empfohlenen Tagesdosis. In

Kombination mit einem kurzwirksamen Methylphenidat lag die mittlere Tagesdosis insgesamt nur geringfügig über der mittleren empfohlenen Dosis von ATX als Monotherapie. In Kombination mit einem langwirksamen Präparat wurden im Mittel jedoch höhere Gesamt-Tagesdosierungen verordnet.

#### **4.2.4.2 Tagesdosierungen, medikamentenunspezifisch**

Im folgenden Abschnitt wurde geprüft, ob im beobachteten Patientenpool geschlechts- oder subtypenspezifische Unterschiede in den mittleren Tagesdosierungen der Kinder vorlagen. Dies war insbesondere deshalb von Bedeutung, da Studien vorliegen, in denen signifikante Unterschiede in den täglichen Dosierungen der Medikamente zwischen Jungen und Mädchen festgestellt wurden. Oftmals wurden jedoch für diese Analysen mg-Dosierungsangaben verwendet, sodass die Resultate der Studien durch Gewichtsunterschiede zwischen Jungen und Mädchen gleichen Alters beeinflussbar waren. Um für den vorliegenden Patientenpool eine Aussage bezüglich der Dosierungen treffen zu können, welche nicht von Gewichtsunterschieden beeinflusst sind, wurden die Tagesdosierungen in mg/kg KG-Angaben berechnet.

Die mittlere Tagesdosierung des gesamten Patientenpools betrug  $0,36 \pm 0,23$  mg/kg KG/d (N= 103, Angaben aus 935 Episoden). Mädchen wiesen im Mittel mit  $0,28 \pm 0,21$  mg/kg KG/d eine etwas geringere tägliche Dosis als Jungen mit einer Tagesdosis von  $0,37 \pm 0,23$  mg/kg KG/d auf (Jungen: N= 92, Angaben aus 878 Episoden; Mädchen N= 11, Angaben aus 60 Episoden), jedoch ohne Signifikanz ( $p = 0,241$ ).

Die Kinder mit einer Aufmerksamkeitsstörung wiesen im Mittel mit  $0,35 \pm 0,21$  mg/kg KG/d eine etwas geringere tägliche Dosis auf als die Kinder mit einer Hyperkinetischen Störung des Sozialverhaltens mit durchschnittlich  $0,37 \pm 0,24$  mg/kg KG/d, jedoch ohne Signifikanz ( $p = 0,784$ ).

#### 4.2.5 Medikamentenwechsel

In der untersuchten Kinder- und Jugendpsychiatrischen Praxis wurden die Medikamente zur Behandlung der ADHS als Mono- oder Kombinationstherapien eingesetzt. Hierdurch war ein breites Angebot an Therapieoptionen gegeben, welches ein Wechseln zwischen den Medikamenten und Kombinationen ermöglichte. Ein Wechsel fand statt, wenn unerwünschte Ereignisse eintraten oder die Wirkung auf die Kernsymptome der ADHS nicht zufriedenstellend war.

Daher ist von Interesse, wie oft zwischen Medikamenten und Medikamentenkombinationen in den beobachteten Behandlungsverläufen gewechselt wurde. Als kein Medikamentenwechsel wurde in dieser Analyse ein Wechsel zwischen Präparaten einer „Kategorie“ verstanden, d.h. zwischen verschiedenen Fertigarzneimitteln eines kurzwirksamen oder langwirksamen Methylphenidats.

Bis zum Zeitpunkt der Dokumentation wurden lediglich 7 Kinder kontinuierlich mit einem Medikament behandelt, ohne dass ein Medikamentenwechsel im Verlauf der Therapie vorkam. 96 Kinder des Patientenpools erhielten mindestens einen Medikamentenwechsel. Im Mittel wurde im Patientenpool  $4 \pm 2,9$ -malig das Medikament gewechselt. Das Minimum lag bei keinem Medikamentenwechsel, das Maximum bei 13-maligem Wechseln von Medikamenten im Therapieverlauf.

Um zu prüfen, ob geschlechts- oder subtypenspezifische Unterschiede bezüglich der Medikamentenwechsel vorlagen, wurde die Anzahl der Medikamentenwechsel jedes Kindes pro Jahr berechnet (Tabelle 4 des Anhanges). Denn es gilt, je länger der Behandlungszeitraum eines Kindes in der Praxis war, desto höher war die Wahrscheinlichkeit bei diesem Kind Medikamentenwechsel festzustellen.

Zur statistischen Bewertung wurden willkürlich drei gleichgroße Gruppen gebildet (Gruppe 1,2,3). In Gruppe 1 waren die 33% der Kinder mit der

geringsten Anzahl der Medikamentenwechsel (0 - 0,70 Medikamentenwechsel pro Jahr), in Gruppe 2 die Kinder mit mittlerer Anzahl der Medikamentenwechsel (0,71 - 1,47 Medikamentenwechsel pro Jahr) und in Gruppe 3 die 33% mit der größten Anzahl der Medikamentenwechsel (1,48 - 6,50 Medikamentenwechsel pro Jahr). Mittels Chi-Quadrat-Test (Anhang, Tabelle 5 und Anhang, Tabelle 6) zeigten sich jedoch in der Anzahl der Medikamentenwechsel keine geschlechtsspezifischen ( $p = 0,649$ ) oder subtypenspezifischen Unterschiede ( $p = 0,767$ ).

#### **4.2.6 Behandlungsdauer einer Medikation**

Für den Vergleich der in diesem Patientenpool verschriebenen Medikamente ist von Interesse, über welchen Zeitraum ein spezifisches Medikament oder eine spezifische Medikamentenkombination bei Angebot aller zur Verfügung stehenden Medikamente beibehalten wurde. Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurden die Zeiträume vor dem Jahr 2003 ausgeschlossen, da in Deutschland die in der Praxis verschriebenen MPH-Retard-Medikamente und Atomoxetin-Präparate in den Jahren zuvor nicht erhältlich waren.

**Tabelle 4: Mittlere Behandlungsdauer in Monaten mit Medikamenten als Mono- oder Kombinationstherapie bis zum folgenden Wechsel auf ein anderes Medikament**

<b>Präparat</b>	<b>Anzahl der Einnahmen</b>	<b>Minimum [Monate]</b>	<b>Maximum [Monate]</b>	<b>Mittelwert [Monate]</b>	<b>Standardabweichung [Monate]</b>
<b>Monotherapien</b>					
Kurzwirksames Methylphenidat	69	0,9	32,3	<b>9,2</b>	7,9
MPH-Retard-Präparat	154	0,3	29,3	<b>7,3</b>	7,0
Atomoxetin	34	0,4	27,6	<b>4,7</b>	6,2
Amphetamin	16	0,1	31,3	<b>7,3</b>	10,1
<b>Kombinationen</b>					
Kurzw. MPH plus MPH Retard-Präp.	103	0,4	45,3	<b>9,5</b>	8,8
Atomoxetin plus MPH-Retard-Präp.	19	0,3	20,3	<b>5,5</b>	5,5
Atomoxetin plus kurzwirksames Methylphenidat	8	0,5	9,2	<b>2,6</b>	2,8
Amphetamin plus Atomoxetin	3	0,2	1,2	<b>0,8</b>	0,5
Amphetamin plus IR-MPH	1	5,1	5,1	<b>5,1</b>	
Auslassversuch	60	0,2	17,2	<b>2,3</b>	2,6

Anhand der Tabelle 4 wurde ersichtlich, dass die mittlere Zeitspanne, in der ein Medikament ohne Unterbrechung verschrieben wurde, zwischen den Medikamenten und Medikamentenkombinationen variierte.

Die längsten mittleren Behandlungszeiträume ohne Wechsel konnten für kurzwirksame Methylphenidat-Präparate als Monotherapie sowie für Kombinationen von kurzwirksamen und langwirksamen Methylphenidat-Präparaten beobachtet werden. Ihnen folgten MPH-Retard-Präparate sowie Amphetamin. Die kürzeste mittlere Behandlungsdauer lag für die Kombination von Atomoxetin mit einem kurzwirksamen MPH vor.

Durch die geringe Anzahl an Verschreibungen der Kombinationen Amphetamin mit Atomoxetin sowie Amphetamin mit IR-MPH waren keine repräsentativen Aussagen über die Behandlungsdauer dieser Kombinationen möglich.

#### **4.2.7 Unerwünschte Ereignisse**

Im Behandlungsverlauf von nur 10 Kindern (9,7 %) wurden keine unerwünschten Ereignisse dokumentiert. Im Verlauf von 93 Kindern (90,3 %) wurden zu mindestens einem Zeitpunkt der Behandlung unerwünschte Ereignisse beschrieben.

Von den insgesamt 2208 Praxisbesuchen wurden für 369 Besuche (16,7%) unerwünschte Ereignisse festgehalten. In diesen Arztbesuchen wurden durchschnittlich  $1,25 \pm 0,50$  unerwünschte Ereignisse beschrieben.

Die Anzahl unerwünschter Ereignisse über die 2208 Arztbesuche gemittelt ergaben unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Behandlungsdauer der Kinder  $0,21 \pm 0,16$  unerwünschte Ereignisse. Somit gilt für die 103 beobachteten Kinder, dass im Mittel bei jedem fünften Arztbesuch ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert wurde.

10 Kinder berichteten nicht über unerwünschte Ereignisse im Therapieverlauf. Diese waren männlich. 2 Kinder von ihnen hatten die Diagnose Aufmerksamkeitsstörung (6,3%), 7 Kinder die Diagnose Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens (9,9%), ohne dass ein signifikanter Unterschied bestand ( $p = 0,206$ ; Chi-Quadrat Test).

30 Kinder mit der Diagnose Aufmerksamkeitsstörung (93,8%) berichteten über unerwünschte Ereignisse im Therapieverlauf und 64 Kinder mit der Diagnose Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens (90,1%), ohne dass ein signifikanter Unterschied bestand ( $p = 1,000$ ; Chi-Quadrat Test).

83 Jungen (90,2%) und 11 Mädchen (100%) berichteten im Therapieverlauf über unerwünschte Ereignisse, ohne dass ein signifikanter Unterschied bestand ( $p = 0,541$ ; Chi-Quadrat Test).

Das Alter der Kinder ohne unerwünschte Ereignisse lag bei  $11,9 \pm 1,9$  Jahren, das Alter der Kinder mit unerwünschten Ereignissen bei  $11,1 \pm 2,7$  Jahren, ohne dass ein signifikanter Unterschied bestand ( $p = 0,386$ ; T- Test für unabhängige Stichproben).

Die Behandlungsdauer der Kinder ohne unerwünschte Ereignisse lag bei  $3,44 \pm 0,92$  Jahren, die Behandlungsdauer der Kinder mit unerwünschten Ereignissen lag bei  $3,37 \pm 0,21$  Jahren, ohne dass ein signifikanter Unterschied bestand ( $p = 0,925$ ; T- Test für unabhängige Stichproben).

#### **4.2.8 Unerwünschte Ereignisse und kumulative Dosis der Medikamente**

Im Folgenden wurde geprüft, ob das Auftreten unerwünschter Ereignisse mit der Höhe der kumulativen Dosis eingenommener Medikamente korrelierte. Hierzu wurde die kumulative Dosis der Kinder über die ersten zwei Behandlungsjahre berechnet und eine Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt. Es lag jedoch keine Korrelation zwischen dem Auftreten und der Anzahl unerwünschter Ereignisse und der kumulativen Dosis der Medikamente über die ersten zwei Behandlungsjahre vor (Korrelationsanalyse; Korrelationskoeffizient:  $- 0,153$ ;  $p = 0,158$ ).



Behandlungsverläufe derjenigen Kinder gewertet, welche vor Therapiebeginn nicht medikamentös eingestellt worden waren.

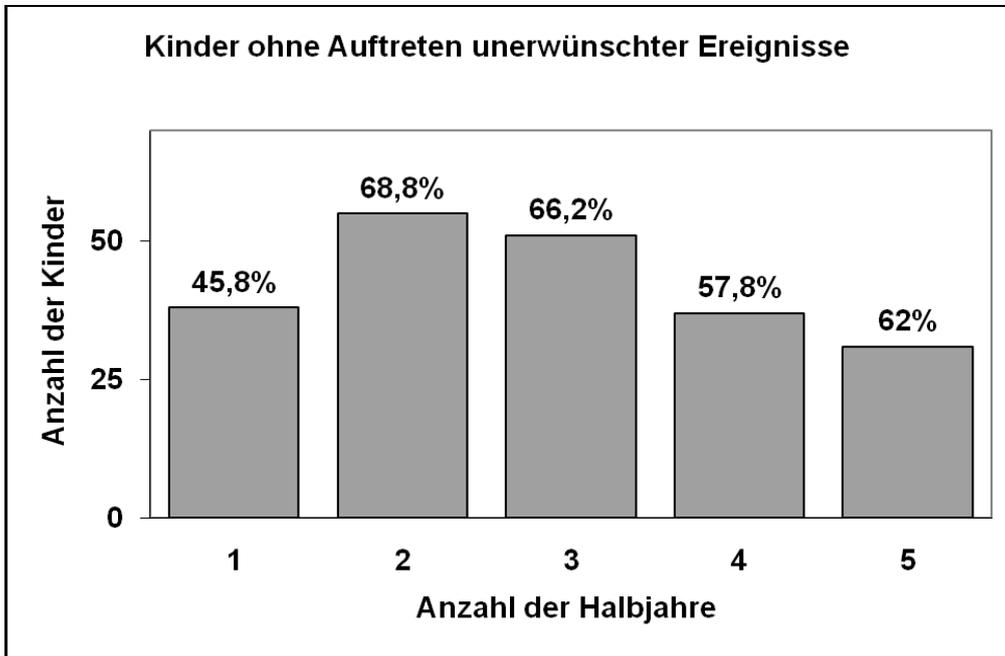


Abbildung 17: Anteil der Kinder ohne Auftreten unerwünschter Ereignisse, eingeteilt in Halbjahres-Intervallen nach Therapiebeginn

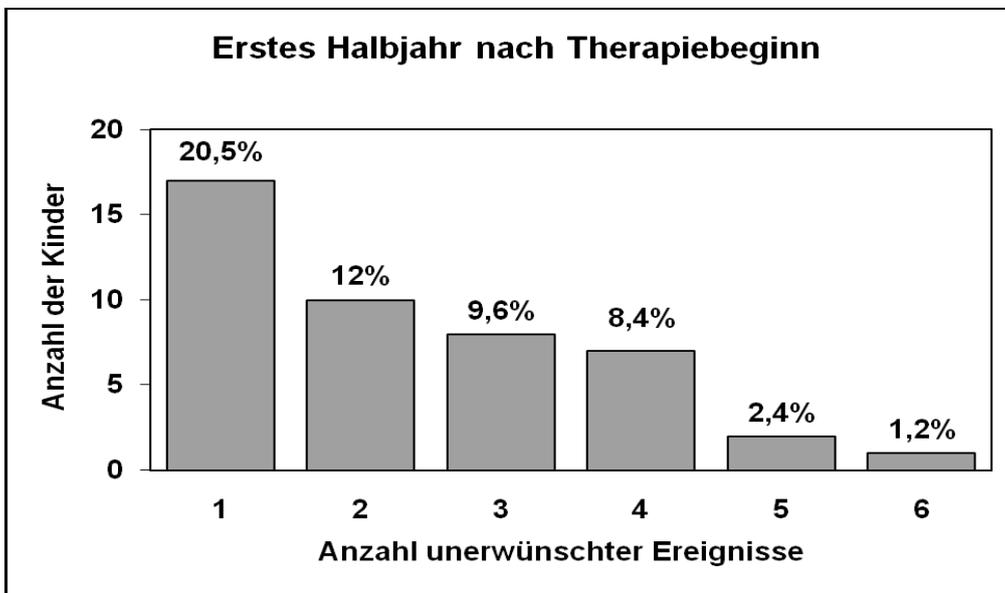
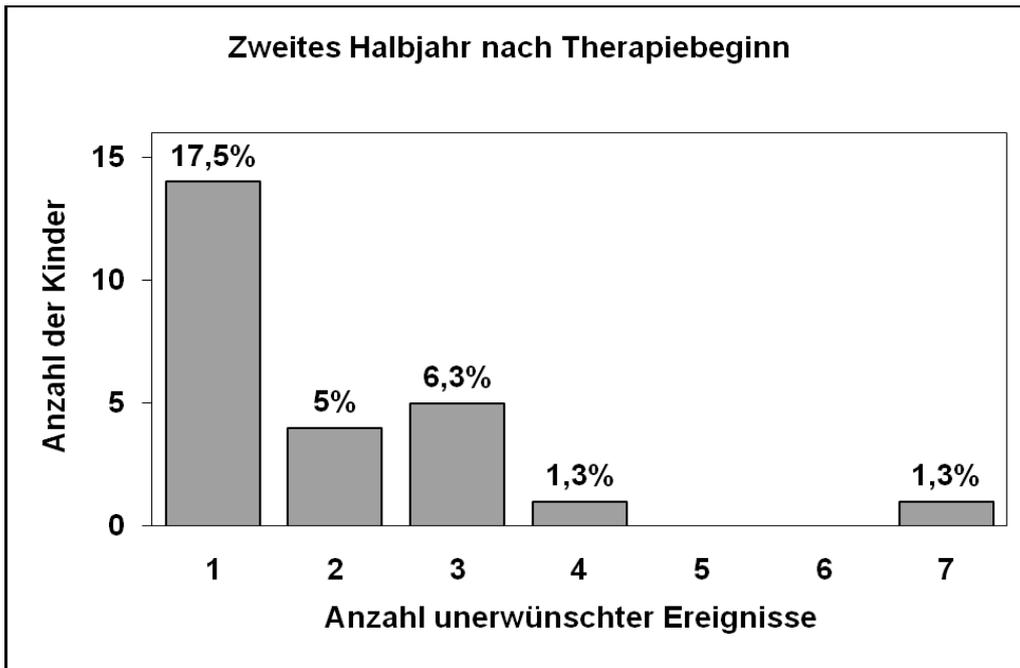
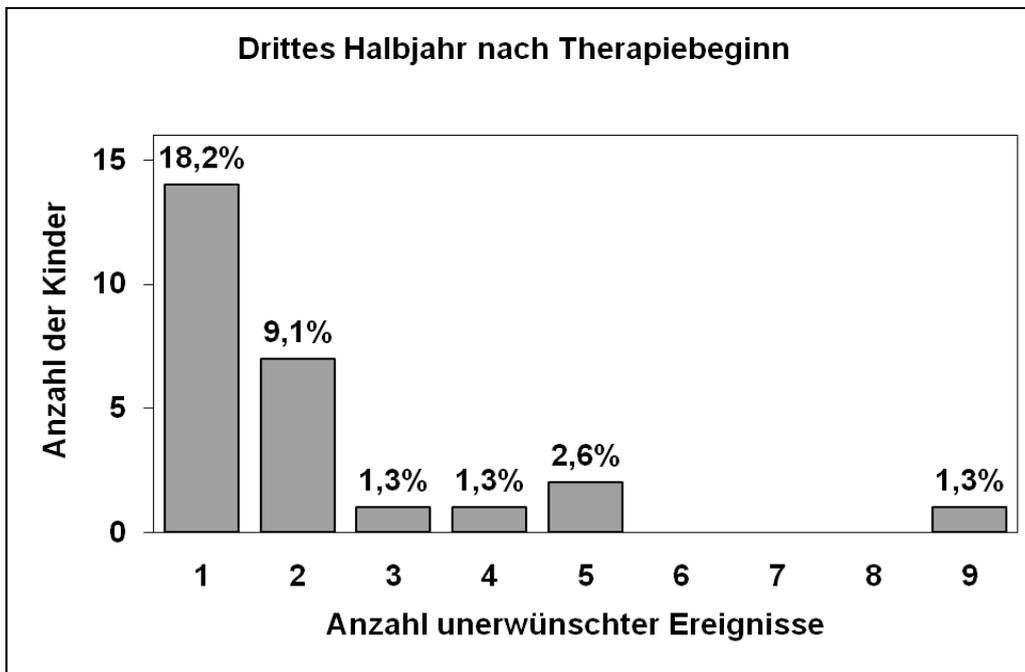


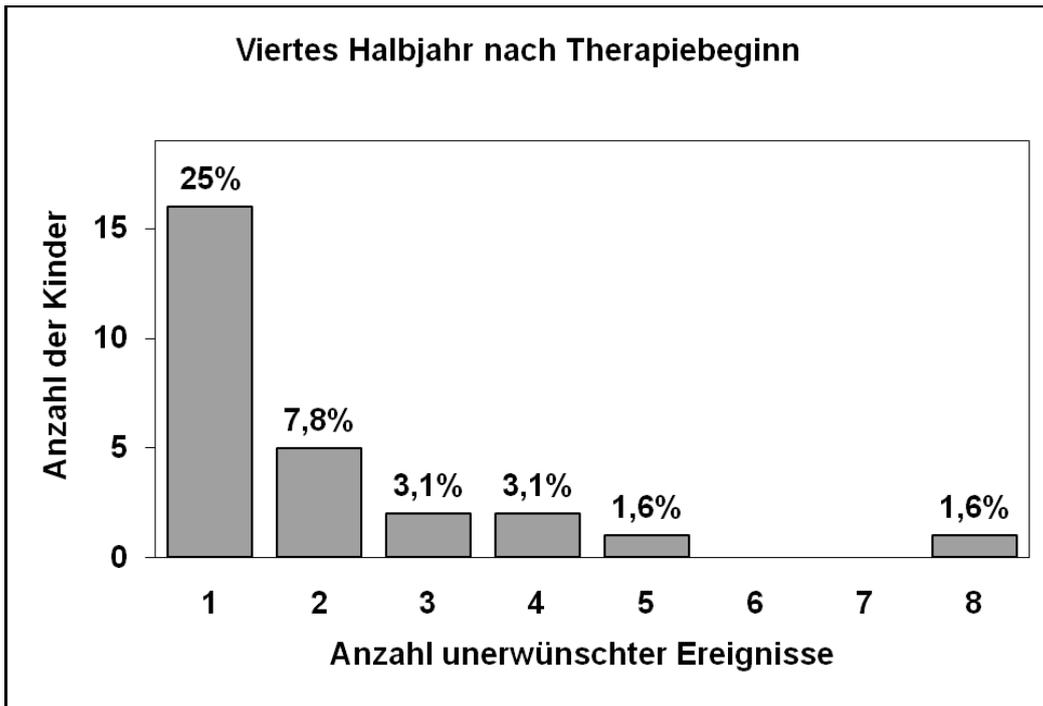
Abbildung 18: Häufigkeit unerwünschter Ereignisse im ersten Halbjahr nach Therapiebeginn



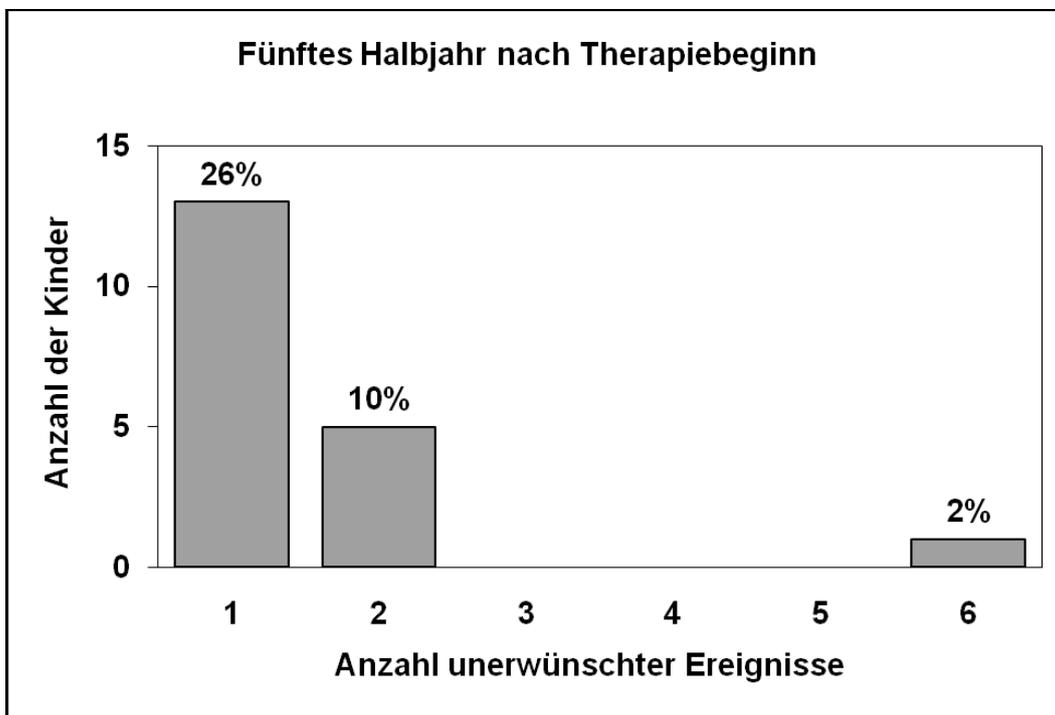
**Abbildung 19: Häufigkeit unerwünschter Ereignisse im zweiten Halbjahr nach Therapiebeginn**



**Abbildung 20: Häufigkeit unerwünschter Ereignisse im dritten Halbjahr nach Therapiebeginn**



**Abbildung 21: Häufigkeit unerwünschter Ereignisse im vierten Halbjahr nach Therapiebeginn**



**Abbildung 22: Häufigkeit unerwünschter Ereignisse im fünften Halbjahr nach Therapiebeginn**

Anhand des Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben wurde analysiert, ob die Anzahl unerwünschter Ereignisse in den Halbjahres-Intervallen statistisch signifikante Unterschiede aufwies. Hierbei wurde im ersten Schritt geprüft, ob Unterschiede in der Anzahl unerwünschter Ereignisse zwischen dem ersten Halbjahr und den kommenden Halbjahren vorlagen und im zweiten Schritt, ob sich die darauf folgenden Halbjahre signifikant voneinander unterschieden.

### **Anzahl unerwünschter Ereignisse, erster Schritt**

Im 1. Behandlungshalbjahr (0 - ½ Jahr nach Therapiebeginn) wurden 105 unerwünschte Ereignisse von insgesamt 83 untersuchten Kindern beschrieben.

Verglichen mit dem 2. Behandlungshalbjahr (½ - 1 Jahr nach Therapiebeginn) mit 48 unerwünschten Ereignissen von insgesamt 80 untersuchten Kindern wurde im ersten Halbjahr der Behandlung signifikant häufiger ein Auftreten unerwünschter Ereignisse vermerkt ( $p = 0,001$ ; abwärts gerichtete Veränderung; Anhang, Tabelle 7).

Verglichen mit dem 3. Behandlungshalbjahr (1 - 1½ Jahre nach Therapiebeginn) mit 54 unerwünschten Ereignissen von insgesamt 77 untersuchten Kindern wurde im ersten Halbjahr der Behandlung ebenfalls signifikant häufiger ein Auftreten unerwünschter Ereignisse beschrieben ( $p = 0,005$ ; abwärts gerichtete Veränderung; Anhang, Tabelle 8).

Im Vergleich zum 4. Behandlungshalbjahr (1½ - 2 Jahre nach Therapiebeginn) mit 53 unerwünschten Ereignissen von insgesamt 64 untersuchten Kindern zeigte sich keine statistische Signifikanz ( $p = 0,146$ ). Jedoch wurden 21 negative Ränge und 13 positive Ränge berechnet. Somit war auch hier eine abwärtsgerichtete Veränderung zu verzeichnen (Anhang, Tabelle 9).

Verglichen mit dem 5. Behandlungshalbjahr (2 - 2½ Jahre nach Therapiebeginn) mit 29 unerwünschten Ereignissen von insgesamt 50 untersuchten Kindern wurde im ersten Halbjahr der Behandlung ebenfalls signifikant häufiger

ein Auftreten unerwünschter Ereignisse beschrieben ( $p = 0,014$ ; abwärts gerichtete Veränderung; Anhang, Tabelle 10).

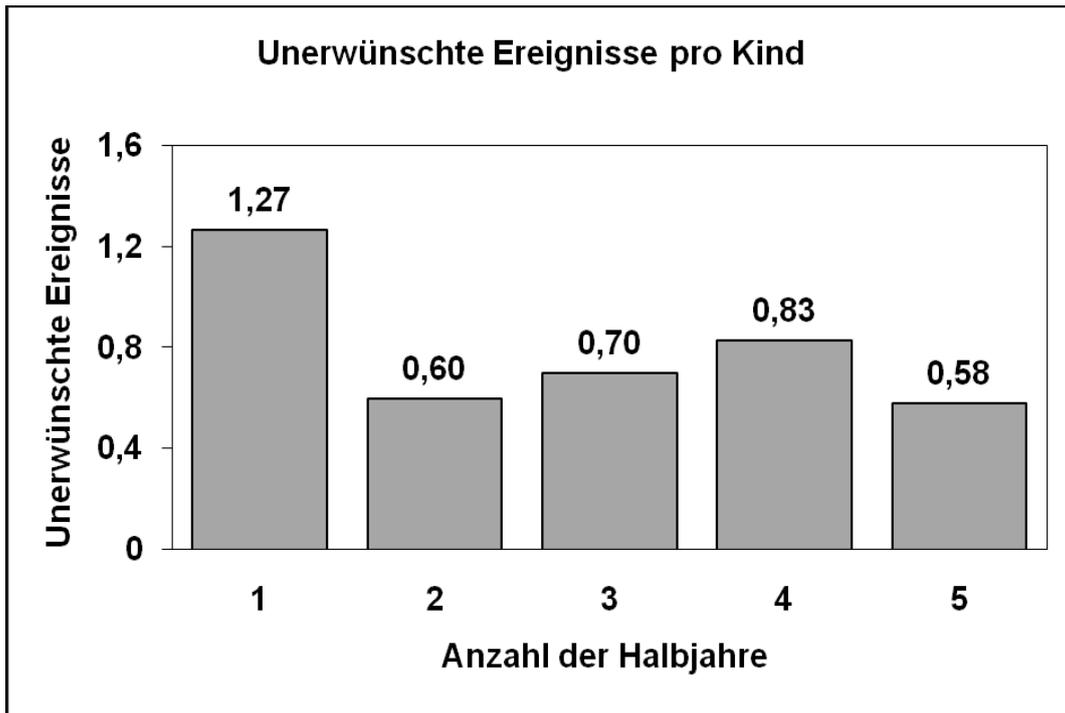
### **Anzahl unerwünschter Ereignisse, zweiter Schritt**

Ein Vergleich des dritten Halbjahres nach Therapiebeginn mit dem zweiten Behandlungshalbjahr zeigte keinen signifikanten Unterschied im Auftreten unerwünschter Ereignisse ( $p = 0,409$ ; Anhang, Tabelle 11). Ebenso wiesen ein Vergleich des vierten Halbjahres nach Therapiebeginn mit dem zweiten Behandlungshalbjahr ( $p = 0,081$ ; Anhang, Tabelle 12) und ein Vergleich des fünften Halbjahres nach Therapiebeginn mit dem zweiten Behandlungshalbjahr ( $p = 0,525$ ; Anhang, Tabelle 13) keine signifikanten Unterschiede im Auftreten unerwünschter Ereignisse auf.

Ein Vergleich des vierten Halbjahres nach Therapiebeginn mit dem dritten Behandlungshalbjahr zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied im Auftreten unerwünschter Ereignisse ( $p = 0,110$ ; Anhang, Tabelle 14). Auch ein Vergleich des fünften Halbjahres nach Therapiebeginn mit dem dritten Behandlungshalbjahr wies keinen signifikanten Unterschied auf ( $p = 0,937$ ; Anhang, Tabelle 15).

Ein Vergleich des fünften Halbjahres nach Therapiebeginn mit dem vierten Behandlungshalbjahr zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied im Auftreten unerwünschter Ereignisse ( $p = 0,108$ ; Anhang, Tabelle 16).

Im ersten Halbjahr der Behandlung wurde im Mittel pro Kind mehr als ein unerwünschtes Ereignis festgestellt, in den darauffolgenden Halbjahren durchgehend weniger (Abbildung 23).



**Abbildung 23: Mittelwert unerwünschter Ereignisse pro Kind, eingeteilt in Halbjahres-Intervallen nach Therapiebeginn**

Die Analyse bestätigte also die Wahrnehmung aus der Praxis, dass im ersten Halbjahr der Behandlung nach Beginn der medikamentösen Therapie die meisten unerwünschten Ereignisse auftraten.

#### **4.2.10 Art der unerwünschten Ereignisse**

Neben dem Vorhandensein oder Fehlen unerwünschter Ereignisse wurde gemäß des Auswerte-Protokolls dieser Studie dokumentiert, um welche dieser Ereignisse es sich in den verschiedenen Episoden handelte.

Im Folgenden wurde dargestellt, in wie vielen aller Episoden die spezifischen unerwünschten Ereignisse auftraten. Zusätzlich wurde aufgeführt, bei wie vielen Kindern des Patientenpools die spezifischen unerwünschten Ereignisse mindestens einmal während des Therapieverlaufes beschrieben wurden.

### **Auftreten in den Episoden:**

- Schlafstörung in 148 der 2208 Episoden (6,7%)
- Appetitstörung in 105 der 2208 Episoden (4,8%)
- Ticstörung in 73 der 2208 Episoden (3,3%)
- Bauchschmerzen in 47 der 2208 Episoden (2,1%)
- Kopfschmerzen in 34 der 2208 Episoden (1,5%)
- Angststörung in 26 der 2208 Episoden (1,2%)
- Übelkeit in 20 der 2208 Episoden (0,9%)
- Zwangsstörung in 8 der 2208 Episoden (0,4%)

### **Auftreten pro Kind (mindestens 1 Auftreten während der Therapie):**

- Schlafstörung bei 61,2 % der Kinder (63 Kinder)
- Appetitstörung bei 55,3% der Kinder (57 Kinder)
- Bauchschmerzen bei 32 % der Kinder (33 Kinder)
- Ticstörung bei 29,1% der Kinder (30 Kinder)
- Kopfschmerzen bei 21,4 % der Kinder (22 Kinder)
- Angststörung bei 16,5 % der Kinder (17 Kinder)
- Übelkeit bei 12,6 % der Kinder (13 Kinder)
- Zwangsstörung bei 4,9 % der Kinder (5 Kinder)

### **4.2.11 Auftreten unerwünschter Ereignisse und Medikamente**

Die Anzahl der Episoden, in denen unerwünschte Ereignisse dokumentiert wurden, variierte stark zwischen den verschiedenen Medikationen. Folgende Abbildungen 24 und 25 lieferten diesbezüglich einen Überblick.

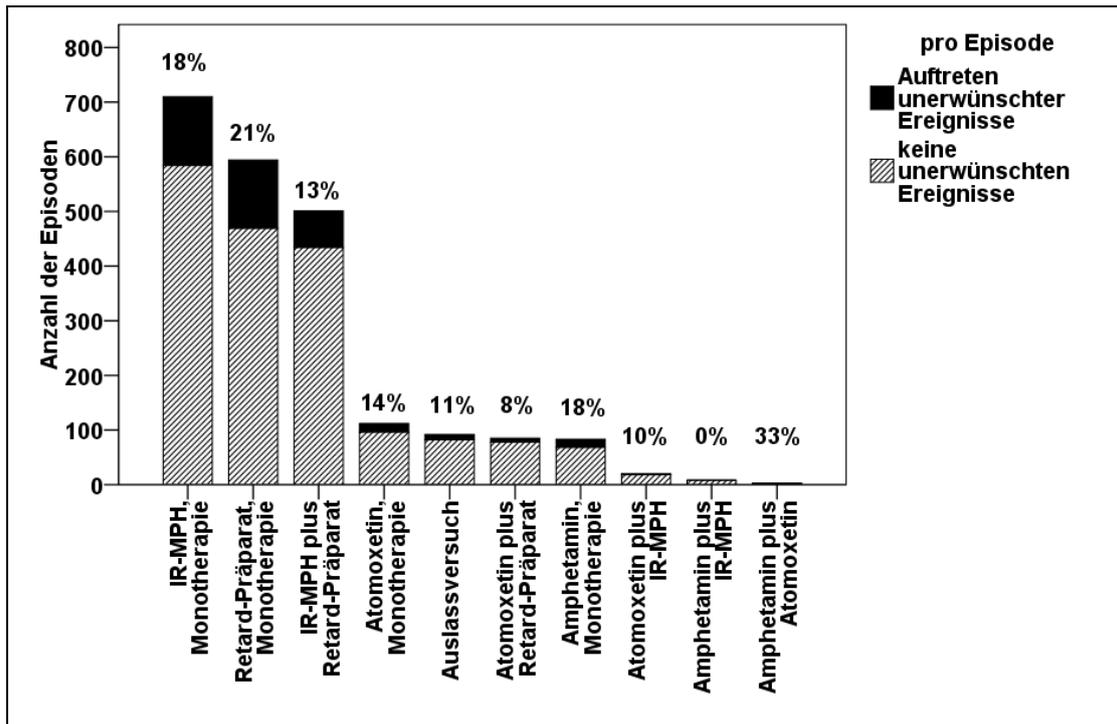


Abbildung 24: Auftreten unerwünschter Ereignisse in den Episoden der verschriebenen Medikament

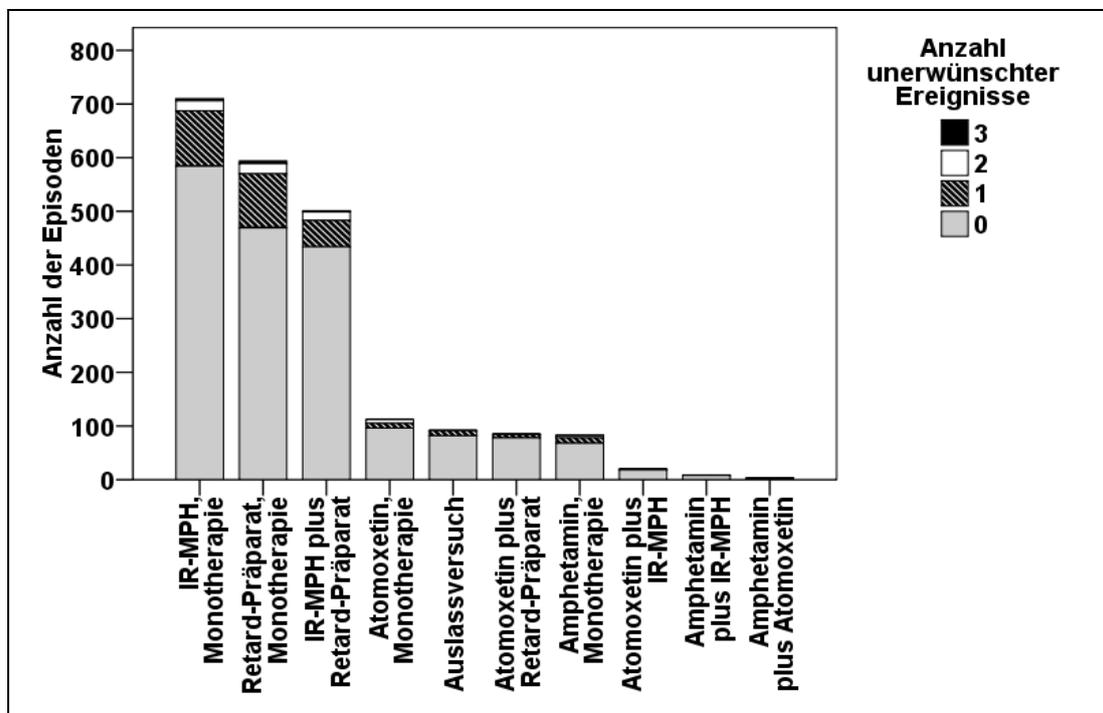


Abbildung 25: Anzahl unerwünschter Ereignisse in den Episoden der verschriebenen Medikament

Insbesondere zu beachten war, dass bei Einnahme von kurzwirksamen Methylphenidatpräparaten in 82% der Episoden keine unerwünschten Ereignisse auftraten. Unter den Episoden, in denen unerwünschte Ereignisse vermerkt wurden, wurde in 14,5% nur ein unerwünschtes Ereignis beschrieben, in 2,7% zwei unerwünschte Ereignisse und in 0,6% drei unerwünschte Ereignisse pro Episode. Ebenfalls bei Einnahme der Kombination eines kurz- und langwirksamen Methylphenidats wurden in 86,6% der Episoden keine unerwünschten Ereignisse beschrieben. Unter den Episoden, in denen unerwünschte Ereignisse auftraten, wurde in 9,8% lediglich ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert, in 3,2% jeweils zwei unerwünschte Ereignisse und in 0,4% der Episoden drei unerwünschte Ereignisse.

Anders verteilte es sich in Episoden, in denen langwirksame Methylphenidatpräparate eingenommen wurden. Lediglich in 69% der Episoden wurde kein Auftreten unerwünschter Ereignisse vermerkt. Unter den Episoden, in denen unerwünschte Ereignisse auftraten, wurden in 17% nur ein unerwünschtes Ereignis beschrieben, in 13,2% jeweils zwei unerwünschte Ereignisse und in 0,8% drei unerwünschte Ereignisse.

Wichtig anzumerken ist, dass auch während der Auslassversuche unerwünschte Ereignisse beschrieben wurden. In 9,8% der Episoden wurde jeweils ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert, in 1,1% jeweils zwei unerwünschte Ereignisse.

Weiterhin interessierte, ob ein Auftreten unerwünschter Ereignisse insbesondere bei längerer Behandlung mit einem Medikament dokumentiert wurde oder ob die Behandlungsdauer durch ein Auftreten von Ereignissen verkürzt wurde. Medikamentenspezifisch wurde daher ein Überblick über die mittlere Behandlungsdauer mit und ohne unerwünschte Ereignisse in den Episoden geliefert (Tabelle 5). Die Kombinationen Amphetamin mit Atomoxetin und Amphetamin mit IR-MPH wurden durch eine zu geringe Anzahl der Verschreibungen nicht in die Bewertung hinzu genommen.

**Tabelle 5: Episodendauer mit / ohne unerwünschte Ereignisse,  
medikamentenspezifisch**

<b>Präparat</b>	<b>Ohne unerwünschte Ereignisse - Mittelwert [Monate]</b>	<b>Stand. – abw.</b>	<b>Mit unerwünschten Ereignissen - Mittelwert [Monate]</b>	<b>Stand. – abw.</b>
<b>Monotherapien</b>				
Kurzwirksames Methylphenidat	<b>1,9</b>	2,25	<b>1,6</b>	1,68
MPH-Retard-Präparat	<b>2,09</b>	1,69	<b>1,87</b>	1,52
Atomoxetin	<b>1,47</b>	1,26	<b>1,20</b>	1,56
Amphetamin	<b>1,86</b>	1,26	<b>1,26</b>	0,99
<b>Kombinationen</b>				
Kurzw. MPH plus MPH-Retard-Präp.	<b>2,20</b>	2,12	<b>2,16</b>	1,38
Atomoxetin plus MPH-Retard-Präparat	<b>1,26</b>	0,99	<b>0,92</b>	1,45
Atomoxetin plus kurzwirksames Methylphenidat	<b>1,08</b>	0,88	<b>0,76</b>	0,33

Anhand der Tabelle 5 wurde ersichtlich, dass unabhängig vom spezifischen Medikament die Episodendauer im Mittel kürzer war, wenn unerwünschte Ereignisse beschrieben wurden.

#### **4.2.12 Regressionsanalysen und unerwünschte Ereignisse**

Wie oben erläutert, variierte die Anzahl der Episoden, in denen unerwünschte Ereignisse dokumentiert wurden, zwischen den verschiedenen Medikationen. Nun wurde im Folgenden analysiert, ob das Auftreten und die Anzahl unerwünschter Ereignisse medikamentenspezifisch signifikant unterschiedlich waren.

#### **4.2.12.1 Regressionsanalyse, Anzahl unerwünschter Ereignisse**

Im Folgenden wurden die Ergebnisse der Poisson Regressionsanalyse dargestellt, in welcher die Anzahl unerwünschter Ereignisse bei spezifischen Medikationen auf signifikante Unterschiede untersucht wurde. Im ersten Schritt der Analyse, Tabelle 6, wurde die Episodendauer mit tagesgenauer Rechnung berücksichtigt. Im zweiten Schritt, Tabelle 7, wurde die Episodendauer nicht berücksichtigt. Anhand der Größe des ermittelten AIC Wertes konnte im Anschluss ausgesagt werden, welche der beiden Analyseformen die Geeignere für die Fragestellung war. Wie unter 3.8.9 erläutert, erzielt eine Analyse mit dem kleineren AIC Wert das genauere Ergebnis und ist der Analyse mit dem größeren AIC Wert vorzuziehen.

**Tabelle 6: Anzahl unerwünschter Ereignisse,  
mit Berücksichtigung der Episodendauer,  
Akaikes Informationskriterium (AIC) = 2634,6  
(smaller is better / kleiner ist besser)**

<b>Anzahl unerwünschter Ereignisse</b>	<b>Schätzwert</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Unterer Bereich (Konf.-Intervall)</b>	<b>Oberer Bereich (Konf.-Intervall)</b>
<b>Mittelwert des persönlichen Niveaus unter Referenzmedikation</b>	-2.68	0.33	<.0001	-3.32	-2.03
<b>IR-MPH</b>	0.26	0.33	0.4295	-0.39	0.91
<b>MPH-Retard Präparat</b>	0.48	0.33	0.1490	0.17	1.12
<b>IR-MPH + MPH-Retard Präparat</b>	0.02	0.34	0.9654	-0.66	0.68
<b>ATX</b>	0.52	0.39	0.1823	-0.25	1.28
<b>ATX + MPH-Retard Präparat</b>	-0.05	0.50	0.9169	-1.05	0.95
<b>ATX + IR-MPH</b>	-0.00	0.72	0.9996	-1.42	1.42
<b>Amphetamin</b>	0.01	0.42	0.9862	-0.83	0.84
<b>Varianz des persönlichen Niveaus</b>	-0.46	0.23	0.0483	-0.92	-0.00

Tabelle 7: Anzahl unerwünschter Ereignisse,  
ohne Berücksichtigung der Episodendauer,  
Akaikes Informationskriterium (AIC) = 2266,4  
(smaller is better / kleiner ist besser)

Anzahl unerwünschter Ereignisse	Schätzwert	Standardfehler	p-Wert	Unterer Bereich (Konf.-Intervall)	Oberer Bereich (Konf.-Intervall)
Mittelwert des persönlichen Niveaus unter Referenzmedikation	-2.15	0.31	<.0001	-2.77	-1.53
IR-MPH	0.36	0.32	0.2530	-0.26	1.00
MPH-Retard Präparat	<b>0.66</b>	0.31	<b>0.0383</b>	0.036	1.30
IR-MPH + MPH-Retard Präparat	0.29	0.32	0.3739	-0.35	0.94
ATX	0.30	0.3	0.4138	-0.43	1.05
ATX + MPH-Retard Präparat	-0.35	0.48	0.4623	-1.31	0.60
ATX + IR-MPH	-0.07	0.68	0.9165	-1.42	1.27
Amphetamin	0.28	0.40	0.4885	-0.51	1.07
Varianz des persönlichen Niveaus	-1.12	0.28	0.0001	-1.68	-0.56

Das Akaikes Informationskriterium war in den beiden Analyseformen verschieden groß (AIC-Wert: 2634,6 mit Berücksichtigung der Episodendauer; AIC-Wert: 2266,4 ohne Berücksichtigung der Episodendauer). Somit konnte geschlossen werden, dass bei kleinerem AIC Wert die Analyse ohne Berücksichtigung der Episodendauer für die Fragestellung die Geeignere war. Es zeigte sich, dass die Anzahl dokumentierter unerwünschter Ereignisse bei Einnahme von MPH-Retardpräparaten signifikant höher war als während der Referenzepisoden, den Auslassversuchen ( $p = 0,038$ ; Schätzwert  $> \text{null}$ ). Ebenso ließ sich schließen, dass diese Anzahl auch im Vergleich zu allen weiteren Medikamenten und Medikamentenkombinationen höher lag, welche sich nicht signifikant von den Referenzepisoden unterschieden (stets  $p > 0,05$ ). Dem entsprechend zeigte sich, dass sich die Medikamente und Medikamentenkombinationen, ausgenommen der MPH-Retardpräparate, in der Anzahl unerwünschter Ereignisse nicht signifikant voneinander unterschieden (stets  $p > 0,05$ ).

Die aufgrund eines größeren AIC-Wertes zu verwerfende Analyse mit Berücksichtigung der Episodendauer ergab einschließlich der MPH-Retard-Präparate keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl unerwünschter Ereignisse zwischen den Medikamenten sowie im Vergleich zu den Auslassversuchen (stets  $p\text{-Wert} > 0,05$ ).

#### **4.2.12.2 Regressionsanalyse, Auftreten unerwünschter Ereignisse**

Ebenfalls wurde geprüft, ob, unabhängig von der Anzahl unerwünschter Ereignisse in den Episoden, das alleinige Auftreten unerwünschter Ereignisse bei Einnahme der verschiedenen Medikationen unterschiedlich war. Die Analyse erfolgte mittels der Logistischen Regressionsanalyse. Auch diese wurde mit und ohne Berücksichtigung der Episodendauer durchgeführt.

**Tabelle 8: Auftreten unerwünschter Ereignisse,  
mit Berücksichtigung der Episodendauer,  
Akaikes Informationskriterium (AIC) = 955,0  
(smaller is better / kleiner ist besser)**

<b>Auftreten unerwünschter Ereignisse</b>	<b>Schätzwert</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Unterer Bereich (Konf.-Intervall)</b>	<b>Oberer Bereich (Konf.-Intervall)</b>
<b>Mittelwert des persönlichen Niveaus unter Referenzmedikation</b>	-1.86	0.38	<.0001	-2.62	-1.10
<b>IR-MPH</b>	<b>1.30</b>	0.39	<b>0.0011</b>	0.54	2.07
<b>MPH-Retard Präparat</b>	<b>1.74</b>	0.39	<b>&lt;.0001</b>	0.97	2.52
<b>IR-MPH + MPH-Retard Präparat</b>	<b>1.18</b>	0.40	<b>0.0044</b>	0.38	1.98
<b>ATX</b>	0.26	0.48	0.5045	-0.69	1.20
<b>ATX + MPH-Retard Präparat</b>	0.05	0.57	0.9369	-1.08	0.17
<b>ATX + IR-MPH</b>	-0.17	0.87	0.8424	-1.90	1.55
<b>Amphetamin</b>	0.84	0.51	0.1057	-0.18	1.86
<b>Varianz des persönlichen Niveaus</b>	-0.54	0.26	0.0445	-1.06	-0.01

**Tabelle 9: Auftreten unerwünschter Ereignisse,  
ohne Berücksichtigung der Episodendauer,  
Akaikes Informationskriterium (AIC) = 885,7  
(smaller is better / kleiner ist besser)**

<b>Auftreten unerwünschter Ereignisse</b>	<b>Schätzwert</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Unterer Bereich (Konf.-Intervall)</b>	<b>Oberer Bereich (Konf.-Intervall)</b>
<b>Mittelwert des persönlichen Niveaus unter Referenzmedikation</b>	-2.25	0.36	<.0001	-2.96	-1.54
<b>IR-MPH</b>	0.57	0.37	0.1215	-0.15	1.30
<b>MPH-Retard Präparat</b>	<b>0.85</b>	0.37	<b>0.0212</b>	0.13	1.59
<b>IR-MPH + MPH-Retard Präparat</b>	0.24	0.38	0.5322	-0.73	0.99
<b>ATX</b>	0.17	0.46	0.7041	-0.69	1.08
<b>ATX + MPH-Retard Präparat</b>	-0.29	0.56	0.6040	-1.38	0.81
<b>ATX + IR-MPH</b>	-0.22	0.87	0.8016	-1.94	1.50
<b>Amphetamin</b>	0.19	0.49	0.7045	-0.78	1.16
<b>Varianz des persönlichen Niveaus</b>	-0.74	0.28	0.0090	-1.30	-0.19

Das Akaikes Informationskriterium war in den beiden Analyseformen verschieden groß (AIC-Wert: 955,0 mit Berücksichtigung der Episodendauer; AIC-Wert: 885,7 ohne Berücksichtigung der Episodendauer). Somit konnte bei kleinerem AIC Wert geschlossen werden, dass die Analyse ohne Berücksichtigung der Episodendauer für die Fragestellung die Geeignetere war. Es zeigte sich, dass die Anzahl dokumentierter unerwünschter Ereignisse bei Einnahme von MPH-Retardpräparaten signifikant höher war als während der Referenzepisoden, den Auslassversuchen ( $p = 0,021$ ; Schätzwert  $> \text{null}$ ). Ebenso ließ sich schließen, dass das Auftreten auch im Vergleich zu allen weiteren Medikamenten und Medikamentenkombinationen höher lag, welche sich nicht signifikant von den Referenzepisoden unterschieden (stets  $p > 0,05$ ). Dem entsprechend zeigte sich, dass sich die Medikamente und Medikamentenkombinationen, ausgenommen der MPH-Retardpräparate, im Auftreten unerwünschter Ereignisse nicht signifikant voneinander unterschieden (stets  $p > 0,05$ ).

Die aufgrund eines größeren AIC-Wertes zu verwerfende Analyse mit Berücksichtigung der Episodendauer ergab für kurzwirksame MPH-Präparate, MPH-Retardpräparate und die Kombination von kurz- und langwirksamen MPH-Präparaten ein häufigeres Auftreten unerwünschter Ereignisse ( $p < 0,05$ ; Schätzwert  $> \text{null}$ ) als während des Durchführens von Auslassversuchen sowie während der Einnahme aller weiteren Medikamente und Medikamentenkombinationen.

#### **4.2.12.3 Regressionsanalyse, spezifische unerwünschte Ereignisse**

Im Folgenden wurden die in dieser Studie häufig beobachteten unerwünschten Ereignisse Schlafstörungen, Appetitstörungen, Bauchschmerzen und Ticstörungen im Einzelnen betrachtet. Analysiert wurde, ob das Auftreten dieser Ereignisse bei Einnahme der verschiedenen Medikationen signifikant unterschiedlich war und ob ein Unterschied zu den Episoden der Auslassversuche bestand. Die zugehörigen Ergebnistabellen jeweils mit und ohne Berücksichtigung der Episodendauer finden sich im Anhang der Arbeit.

### **Auftreten von Schlafstörungen**

Die Ergebnisse der Analyse wurden in Tabelle 17 und Tabelle 18 des Anhangs dargestellt. Die Regressionsanalyse, in welcher die Episodendauer nicht berücksichtigt wurde, war für die Fragestellung die Geeignete (AIC-Wert: 587,8 mit Berücksichtigung der Episodendauer; AIC-Wert: 549,6 ohne Berücksichtigung der Episodendauer). Hier zeigte sich, dass sich die untersuchten Medikamente und Medikamentenkombinationen nicht signifikant im Auftreten von Schlafstörungen voneinander unterschieden (stets  $p > 0,05$ ). Ebenfalls bestand kein signifikanter Unterschied zu den Referenzepisoden, den Auslassversuchen. Nur die weniger geeignete Analyse mit Berücksichtigung der Episodendauer wies signifikant häufiger Schlafstörungen unter Einnahme von Methylphenidat-Retardpräparaten auf ( $p < 0,05$ ; Schätzwert  $> \text{null}$ ).

### **Auftreten von Appetitstörungen**

Die Ergebnisse der Analyse wurden in Tabelle 19 und Tabelle 20 des Anhangs dargestellt. Die Regressionsanalyse, in welcher die Episodendauer nicht berücksichtigt wurde, war für die Fragestellung die Geeignete (AIC-Wert: 476,5 mit Berücksichtigung der Episodendauer; AIC-Wert: 449,2 ohne Berücksichtigung der Episodendauer). Es zeigte sich, dass sich die untersuchten Medikamente und Medikamentenkombinationen nicht signifikant im Auftreten von Appetitstörungen voneinander unterschieden (stets  $p > 0,05$ ). Ebenfalls bestand kein signifikanter Unterschied zu den Episoden der Auslassversuche. Nur die weniger geeignete Analyse mit Berücksichtigung der Episodendauer wies signifikant häufiger Appetitstörungen unter Einnahme von kurz- und langwirksamen Methylphenidatpräparaten sowie deren Kombination auf ( $p < 0,05$ ; Schätzwert  $> \text{null}$ ).

### **Auftreten von Bauchschmerzen**

Die Ergebnisse der Analyse wurden in Tabelle 21 und Tabelle 22 des Anhangs dargestellt. Die Regressionsanalysen besaßen mit einer

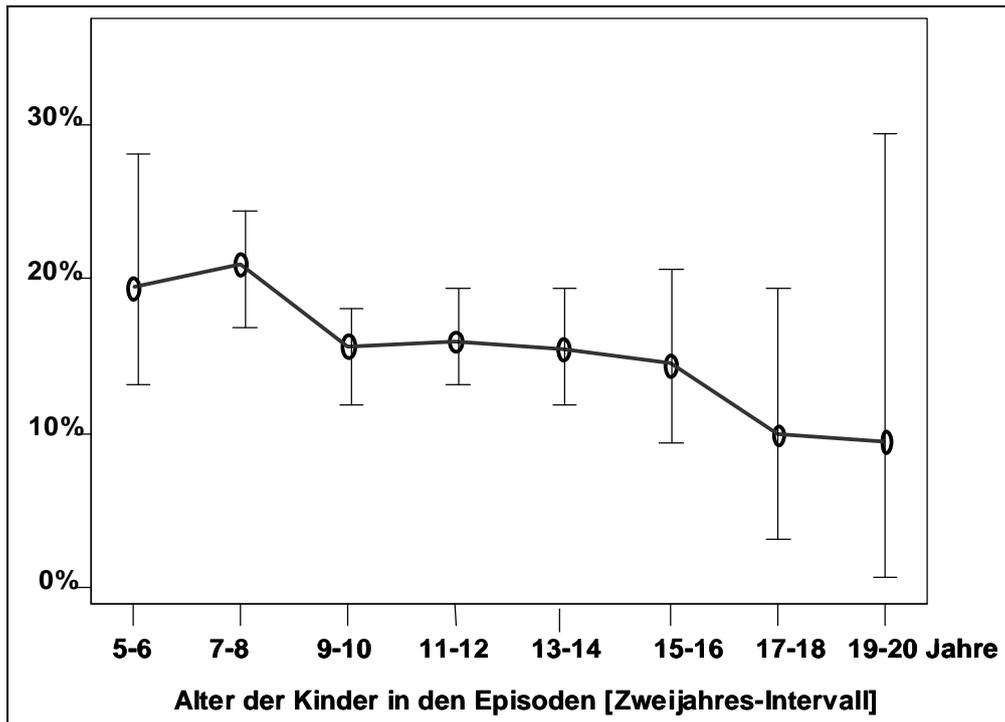
standardisierten Differenz  $< 3,84$  keinen unterschiedlichen AIC-Wert und waren somit gleich geeignet (AIC-Wert: 285,4 mit Berücksichtigung der Episodendauer; AIC-Wert: 286,4 ohne Berücksichtigung der Episodendauer). Beide Analysen zeigten für die untersuchten Medikamente und Medikamentenkombinationen keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von Bauchschmerzen (stets  $p$ -Wert  $> 0,05$ ). Ebenfalls bestand kein signifikanter Unterschied zu den Referenzepisoden, den Auslassversuchen.

### **Auftreten von Ticstörungen**

Die Ergebnisse der Analyse wurden in Tabelle 23 und Tabelle 24 des Anhangs dargestellt. Die Regressionsanalyse, in welcher die Episodendauer nicht berücksichtigt wurde, war für die Fragestellung die Geeignere (AIC-Wert: 347,4 mit Berücksichtigung der Episodendauer; AIC-Wert: 342,1 ohne Berücksichtigung der Episodendauer). Es zeigte sich, dass sich die untersuchten Medikamente und Medikamentenkombinationen nicht signifikant im Auftreten von Ticstörungen voneinander unterschieden (stets  $p > 0,05$ ). Ebenfalls bestand kein signifikanter Unterschied zu den Episoden der Auslassversuche. Nur die weniger geeignete Analyse mit Berücksichtigung der Episodendauer wies signifikant häufiger Ticstörungen bei Einnahme von kurz- und langwirksamen Methylphenidatpräparaten auf ( $p < 0,05$ ; Schätzwert  $> \text{null}$ ).

#### **4.2.12.4 Unerwünschte Ereignisse und Alter der Kinder**

Ob ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten unerwünschter Ereignisse und dem Alter der Kinder bestand, wurde im Folgenden geprüft.



**Abbildung 26: Episoden mit unerwünschten Ereignissen der Kinder unterschiedlichen Alters**

Die Abbildung 26 legte die Vermutung nahe, dass unerwünschte Ereignisse mit einem höheren Alter der Kinder seltener auftraten. Hierbei musste jedoch beachtet werden, dass die Gesamtzahl der Episoden, aus welchen die Prozentangaben berechnet wurden, stark variierte und an den Altersgrenzen der Kinder abnahm. Einen Überblick verschaffte die Tabelle 10.

Ob das Auftreten unerwünschter Ereignisse jedoch tatsächlich mit dem Alter der Kinder korrelierte, wurde im Anschluss durch eine Logistische Regressionsanalyse geprüft.

**Tabelle 10: Episoden mit unerwünschten Ereignissen der Kinder unterschiedlichen Alters**

<b>Alter [Jahre]</b>	<b>Episodenzahl</b>		
	<b>Mit unerwünschten Ereignissen</b>	<b>Ohne unerwünschten Ereignissen</b>	<b>Gesamt</b>
<b>3 – 4</b>	1	13	14
<b>5 – 6</b>	22	91	113
<b>7 – 8</b>	97	365	462
<b>9 – 10</b>	88	472	560
<b>11 – 12</b>	82	430	512
<b>13 – 14</b>	54	293	347
<b>15 – 16</b>	17	100	117
<b>17 – 18</b>	5	45	50
<b>19 – 20</b>	2	19	21
<b>20 – 21</b>	1	4	5
<b>23 – 24</b>	0	7	7
<b>Gesamt</b>	369	1839	2208

**Tabelle 11: Alter der Kinder und Auftreten „unerwünschter Ereignisse“,  
Logistische Regressionsanalyse,  
ohne Berücksichtigung der Episodendauer**

<b>Auftreten unerwünschter Ereignisse und Alter der Kinder</b>	<b>Schätzwert</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Unterer Bereich (Konf.-Intervall)</b>	<b>Oberer Bereich (Konf.-Intervall)</b>
<b>Mittelwert des persönlichen Niveaus unter Referenzmedikation</b>	-1.71	0.49	0.0006	-2.67	-0.75
<b>IR-MPH</b>	0.41	0.37	0.2673	-0.32	1.15
<b>MPH-Retard Präparat</b>	0.85	0.37	0.0253	0.11	1.59
<b>IR-MPH + MPH-Retard Präparat</b>	0.24	0.39	0.5339	-0.53	1.01
<b>ATX</b>	0.18	0.46	0.6972	-0.73	1.09
<b>ATX + MPH-Retard Präparat</b>	-0.25	0.56	0.6511	-1.37	0.86
<b>ATX + IR-MPH</b>	-0.30	0.87	0.7328	-2.02	1.42
<b>Amphetamin</b>	0.06	0.50	0.8994	-0.93	1.05
<b>Alter der Kinder</b>	<b>-0.05</b>	0.03	<b>0.1524</b>	0.11	0.02
<b>Varianz des persönlichen Niveaus</b>	-0.77	0.29	0.0094	-1.35	-0.19

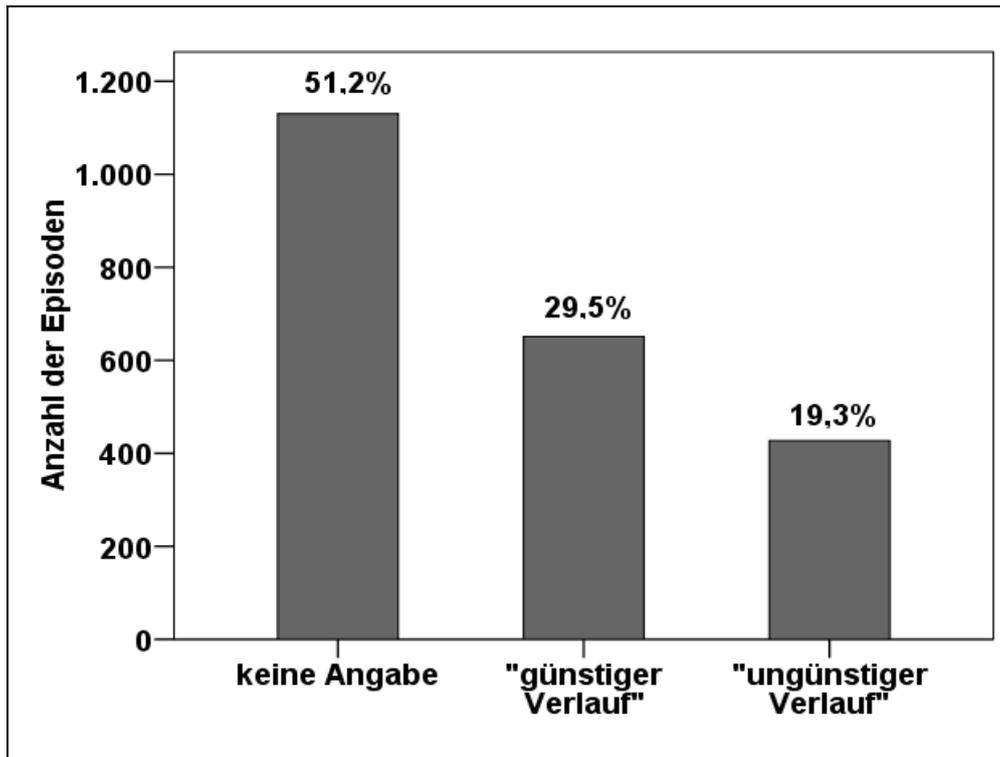
Die Analyse bezüglich des Alters der Kinder und dem Auftreten unerwünschter Ereignisse zeigte keine Korrelation bezüglich des Alters ( $p > 0,05$ ). Jedoch lag der Schätzwert im negativen Bereich, sodass eine abnehmende Tendenz dokumentierter unerwünschter Ereignisse mit Zunahme des Alters der Kinder zu verzeichnen war.

#### **4.2.13 Kinder mit und ohne Ticstörungen, Altersvergleich**

Studien bezüglich Ticstörungen und medikamentöser Behandlung der ADHS beschrieben, dass Kinder, welche in ihren Therapien Ticstörungen entwickelten, signifikant jünger waren als Kinder ohne Entwicklungen von Ticstörungen in ihren Therapieerläufen. Auch in der vorliegenden Studie waren die Kinder, in deren Therapieepisoden Ticstörungen auftraten, mit durchschnittlich  $10,2 \pm 2,4$  Jahren signifikant jünger als die Kinder, welche keine Ticstörungen entwickelten, mit einem durchschnittlichen Alter von  $11,2 \pm 2,6$  Jahren ( T-Test;  $p= 0,016$ ).

#### **4.2.14 Einschätzung des Behandlungserfolges**

Globale günstige Veränderungen bezüglich der ADHS-Symptomatik wurden für 29,5% der Episoden beschrieben, keine Besserungen bezüglich der ADHS-Symptomatik für 19,3% der Episoden. Für 51,2% der Episoden waren keine Angaben diesbezüglich vorhanden.



**Abbildung 27: Anzahl günstiger und ungünstiger Verläufe innerhalb der untersuchten Episoden**

Im Folgenden wurde untersucht, ob in diesem Patientenpool bezüglich der „günstigen Verläufe“ und „ungünstigen Verläufe“ geschlechts- oder subtypenspezifische Unterschiede vorlagen. Um alle Kinder trotz unterschiedlicher Behandlungsdauern gleichermaßen in die Bewertung einzubeziehen, wurde die Anzahl der „günstigen Verläufe“ und „ungünstigen Verläufe“ für jedes Kind pro Jahr berechnet (Tabellen 25 und 26 des Anhanges). Zur statistischen Bewertung wurden willkürlich drei gleich große Gruppen gebildet. In Gruppe 1 waren die 33% der Kinder mit der geringsten Anzahl „günstigen Verläufe“ bzw. „ungünstigen Verläufe“ pro Jahr (0 - 1,62 „günstige Verläufe“, 0 - 0,78 „ungünstige Verläufe“), in Gruppe 2 die Kinder mit mittlerer Anzahl „günstigen Verläufe“ bzw. „ungünstigen Verläufe“ (1,63 - 2,54 „günstige Verläufe“, 1,79 - 1,69 „ungünstige Verläufe“) und in Gruppe 3 die 33% mit der größten Anzahl „günstigen Verläufe“ bzw. „ungünstigen Verläufe“ pro Jahr (2,55 - 11,38 „günstige Verläufe“, 1,70 - 8,94 „ungünstige Verläufe“ pro Jahr). Es zeigten sich zwischen beiden Geschlechtern (Chi-Quadrat-Test

„günstige Verläufe“,  $p = 0,557$ ; Chi-Quadrat-Test „ungünstige Verläufe“,  $p = 0,601$ ) sowie zwischen den Kindern beider Subtypen (Chi-Quadrat-Test „günstige Verläufe“,  $p = 0,113$ ; Chi-Quadrat-Test „ungünstige Verläufe“,  $p = 0,203$ ) keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl „günstiger Verläufe“ und „ungünstiger Verläufe“.

#### **4.2.15 Behandlungsübergänge zwischen den Episoden**

Die Häufigkeit, mit der die einzelnen Medikamente und Medikamentenkombinationen in den jeweils folgenden Episoden fortgeführt wurden, variierte zwischen den Medikationen. Es wurde im Folgenden geprüft, zu welchen der möglichen Medikamente oder Kombinationen in welchem Umfang gewechselt wurde, falls eine spezifische Behandlung nicht fortgeführt wurde. Nicht weiter eingegangen wurde auf die Episoden, in denen die Kombination Amphetamin mit einem kurzwirksamen MPH oder die Kombination Amphetamin mit Atomoxetin eingenommen wurden, da die geringe Anzahl an Verschreibungen dieser Medikamente keine repräsentative Aussage für die Fragestellung zuließ.

Tabelle 12: Behandlungsübergänge zwischen Episoden

		Nachfolgende Episode										Gesamtzahl der Episoden
		IR-MPH Monotherapie	MPH-Ret.-P. Monotherapie	IR-MPH plus Retard-Präp.	Auslassversuch	ATX Monotherapie	ATX plus MPH-Retard-Präp.	ATX Plus IR-MPH	Amphetamin Monotherapie	Amphetamin plus ATX	Amphetamin plus IR-MPH	
Vorhergehende Episode	IR-MPH, Monotherapie	560	64	41	22	1	1	3	6	1	0	699
		<b>80,1%</b>	9,2%	5,9%	3,1%	0,1%	0,1%	0,4%	0,9%	0,1%	0%	100%
	MPH-Ret.-P. Monotherapie	25	430	59	21	9	8	0	4	0	0	556
		4,5%	<b>77,3%</b>	10,6%	3,8%	1,6%	1,4%	0%	0,7%	0%	0%	100%
	IR-MPH plus MPH-Retard-P.	18	55	387	8	9	2	0	0	0	0	479
		3,8%	11,5%	<b>80,8%</b>	1,7%	1,9%	0,4%	0%	0%	0%	0%	100%
	Auslassversuch	21	26	4	27	3	1	1	1	4	0	87
		24,1%	29,9%	4,6%	<b>31,0%</b>	3,4%	1,1%	1,1%	4,6%	0%	0%	100%
	ATX, Monotherapie	2	3	2	3	78	6	3	3	2	1	100
		2,0%	3,0%	2,0%	3,0%	<b>78,0%</b>	6,0%	3,0%	2,0%	1,0%	0%	100%
	ATX plus MPH-Retard-P.	0	2	0	1	6	66	1	0	0	0	76
	0%	2,6%	0%	1,3%	7,9%	<b>86,8%</b>	1,3%	0%	0%	0%	100%	
ATX plus IR-MPH	0	1	0	0	4	1	12	0	0	0	18	
	0%	5,6%	0%	0%	22,2%	5,6%	<b>66,7%</b>	0%	0%	0%	100%	
Amphetamin Monotherapie	4	5	0	5	0	0	0	64	1	1	80	
	5,0%	6,3%	0%	6,3%	0%	0%	0%	<b>80,0%</b>	1,3%	1,3%	100%	
Gesamtzahl der Episoden	630	586	493	87	110	85	20	80	3	1	2095	
	30,1%	28,0%	23,5%	4,2%	5,3%	4,1%	1,0%	3,8%	0,1%	0,0%	100%	

Die spezifischen Medikamente und Medikamentenkombinationen wurden unabhängig vom Medikament in mehr als zwei Drittel der Arztbesuche erneut verschrieben. Es zeigten sich bei einem Wechsel der Medikation je nach Ausgangsmedikament jedoch deutliche Unterschiede in der Auswahl der nachfolgenden Medikamente und Kombinationen.

Zu einem MPH-Retard-Präparat wurde bei Monotherapie mit einem kurzwirksamen Methylphenidat in 9,2% gewechselt und in 5,9% zu der Kombination eines kurzwirksamen und langwirksamen Methylphenidat-Präparates. Alle weiteren Medikamente und Kombinationen wurden seltener verschrieben.

Zu einem MPH-Retard-Präparat wurde bei Einnahme der Kombination eines kurzwirksamen und langwirksamen Methylphenidat-Präparates in 11,5% gewechselt, nur in 3,8% auf ein kurzwirksames MPH. Ebenfalls hier wurden alle weiteren Medikamente und Kombinationen seltener verschrieben.

Auffallend war, dass unter den drei am häufigsten verordneten Medikationen die Monotherapie mit einem MPH-Retard-Präparat etwas seltener fortgeführt wurde als die Monotherapie mit einem kurzwirksamen Methylphenidat oder die Kombination eines kurz- und langwirksamen Methylphenidats.

Für Atomoxetin galt, dass es in Kombination mit einem MPH-Retard-Präparat häufiger fortgeführt wurde als in Monotherapie oder in Kombination mit einem kurzwirksamen MPH.

Auslassversuche wurden bei Durchführung in einem Drittel der Arztbesuche fortgeführt. Falls eine erneute Medikamentengabe erforderlich war, so wurde gleichermaßen entweder ein MPH-Retard-Präparat oder ein kurzwirksames MPH verordnet. Alle weiteren Medikamente und Medikamentenkombinationen wurden selten nach einem Auslassversuch verschrieben.

#### 4.2.16 Regressionsanalysen und Behandlungserfolg

Anhand der Logistischen Regressionsanalyse wurde geprüft, ob sich die verschiedenen Medikamente und Medikamentenkombinationen hinsichtlich des Auftretens „günstiger Verläufe“ und „ungünstiger Verläufe“ signifikant voneinander unterscheiden und ebenfalls ob „günstige Verläufe“ oder „ungünstige Verläufe“ signifikant häufiger bei Einnahme der Medikamente beschrieben wurden als während des Durchführens von Auslassversuchen.

Die Ergebnisse der Analyse bezüglich des Auftretens „günstiger Verläufe“ sind in Tabellen 27 und 28 des Anhanges dargestellt. Die Regressionsanalyse, in welcher die Episodendauer nicht berücksichtigt wurde, war für die Fragestellung die geeignetere (AIC-Wert: 1224,5 mit Berücksichtigung der Episodendauer; AIC-Wert: 990,2 ohne Berücksichtigung der Episodendauer). Die untersuchten Medikamente und Medikamentenkombinationen unterschieden sich jedoch nicht signifikant im Auftreten „günstiger Verläufe“ voneinander (stets  $p$ -Wert  $> 0,05$ ). Ebenfalls bestand kein signifikanter Unterschied zu den Referenzepisoden, den Auslassversuche. Nur die zu verwerfende Analyse mit Berücksichtigung der Episodendauer wies signifikant häufiger „günstige Verläufe“ unter Einnahme der Kombinationstherapien mit kurz- und langwirksamen Methylphenidatpräparaten ( $p$ -Wert  $< 0,05$ ; Schätzwert  $> \text{null}$ ) und seltener „günstige Verläufe“ unter Einnahme der Kombinationstherapien mit Atomoxetin und kurzwirksamen Methylphenidatpräparaten auf ( $p$ -Wert  $< 0,05$ ; Schätzwert  $< \text{null}$ ).

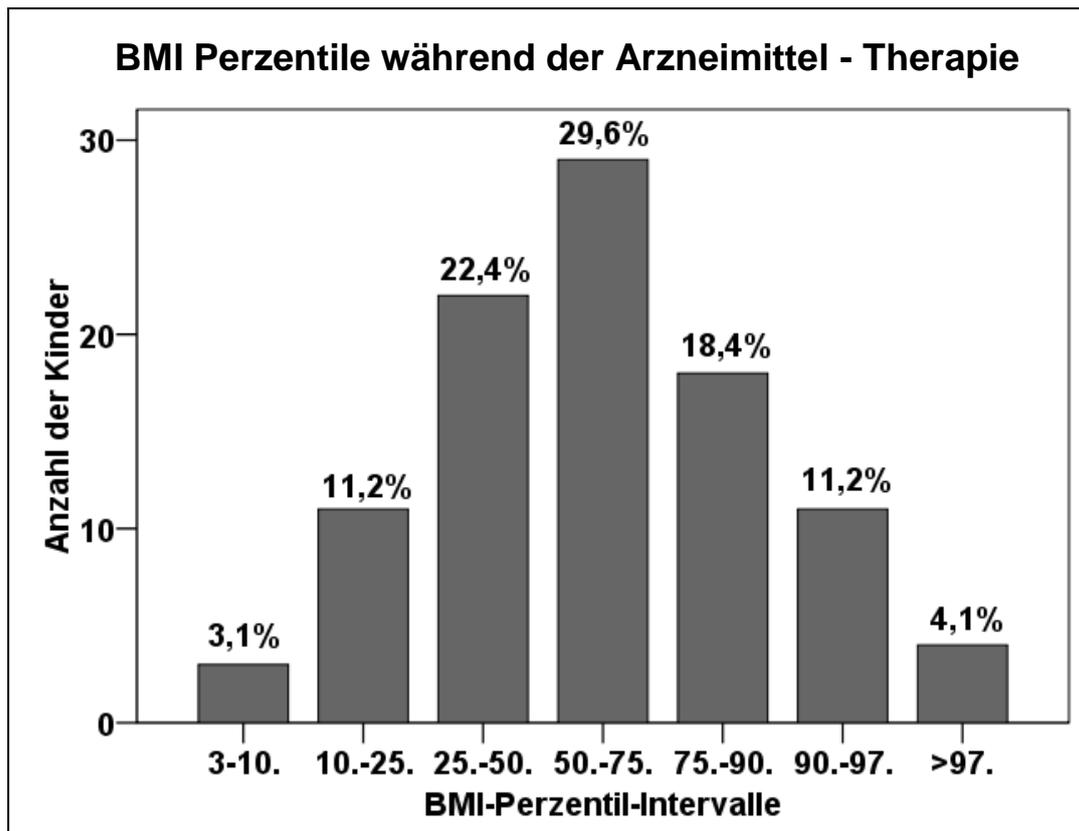
Die Ergebnisse der Analyse bezüglich des Auftretens „ungünstiger Verläufe“ sind in Tabellen 29 und 30 des Anhanges dargestellt. Die Regressionsanalyse, in welcher die Episodendauer nicht berücksichtigt wurde, war für die Fragestellung die Geeigneteren (AIC-Wert: 994,1 mit Berücksichtigung der Episodendauer; AIC-Wert: 834,1 ohne Berücksichtigung der Episodendauer). Hierbei war bei Einnahme der Kombinationstherapie Atomoxetin mit kurzwirksamen Methylphenidatpräparaten ein signifikant häufigeres Auftreten „ungünstiger Verläufe“ festzustellen als bei Einnahme aller weiteren

Medikamente und Medikamentenkombinationen ( $p = 0,017$ ; Schätzwert  $> \text{null}$ ). Dem entsprechend war auch ein häufigeres Auftreten zu verzeichnen als bei Durchführung von Auslassversuchen. Alle weiteren untersuchten Medikamente und Medikamentenkombinationen unterschieden sich nicht signifikant im Auftreten „ungünstiger Verläufe“ voneinander, ebenfalls bestand kein signifikanter Unterschied zu den Referenzepisoden, den Episoden der Auslassversuche (stets  $p > 0,05$ ). Die zu verwerfende Analyse mit Berücksichtigung der Episodendauer wies signifikant häufiger „ungünstige Verläufe“ bei Einnahme von Methylphenidat-Retardpräparaten, Amphetamin und der Kombinationen von kurz- und langwirksamen Methylphenidatpräparaten auf ( $p < 0,05$ ; Schätzwert  $> \text{null}$ ).

#### **4.2.17 Body-Mass-Index und BMI-Perzentile**

Die beobachteten Kinder erhielten durch kontinuierliche Größen- und Gewichtsbestimmungen eine Reihe von Messwerten ihrer BMI-Perzentilen im Therapiezeitraum.

Pro Kind wurde der Median dieser Werte ermittelt. Die Abbildung 28 zeigte die Verteilung der BMI-Perzentilen-Mediane der beobachteten Kinder über den gesamten Beobachtungszeitraum gemittelt. Für 5 Kinder lagen keine Größen- und Gewichtsangaben vor. Somit wurden insgesamt 98 Kinder eingeschlossen.



**Abbildung 28: Mediane der BMI-Perzentile der Kinder, gemittelt über den Beobachtungszeitraum**

Anhand des Mann-Whitney-Tests zeigte sich, dass Mädchen und Jungen sowie Kinder mit der Diagnose Aufmerksamkeitsstörung und Kinder mit der Diagnose Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens in den Medianen ihrer BMI-Perzentilen keine signifikanten Unterschiede aufwiesen (89 Jungen, 9 Mädchen:  $p = 0,186$ ; 29 Kinder mit Aufmerksamkeitsstörung, 69 Kinder mit Hyperkinetischer Störung des Sozialverhaltens:  $p = 0,246$ ).

#### **4.2.17.1 BMI-Perzentile in Halbjahresintervallen**

Um zu analysieren, wie die Langzeiteffekte der Medikamente auf Größe und Gewicht der Kinder dieser Studie waren, wurden Halbjahres-Intervalle nach Therapiebeginn erstellt. Nach über 2½ Jahren Therapie wurde aufgrund einer zu geringen Anzahl an Größen- und Gewichtsangaben der Kinder kein Halbjahres-Intervall erstellt, sondern die Zeit nach 2½ Jahren Therapie als ein

weiteres Intervall betrachtet. Für jedes Intervall wurden pro Kind Mediane der alters- und geschlechtsangepassten Perzentile ermittelt. Anhand des Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben wurde analysiert, ob sich die Mediane der BMI-Perzentile der unterschiedlichen Halbjahre signifikant voneinander unterscheiden.

Hierbei wurde im ersten Schritt geprüft, ob zwischen dem ersten Halbjahr und den kommenden Halbjahren Unterschiede in den Medianen der alters- und geschlechtsangepassten Perzentile vorlagen und im zweiten Schritt, ob sich die darauf folgenden Halbjahre diesbezüglich signifikant voneinander unterscheiden.

Körpergrößen- und Gewichtsangaben waren in den verschiedenen Halbjahren nicht für alle Kinder vorhanden. Die Analyse erfolgte daher mit einer jeweils vorhandenen Anzahl von Kindern. Ausgeschlossen für diese Analyse waren die Kinder des Patientenpools, welche schon vor Beginn der medikamentösen Therapie in der Kinder- und Jugendpsychiatrischen Praxis medikamentös eingestellt waren.

### **BMI-Perzentile in Halbjahren, erster Schritt**

Wie die Ergebnisse der Tabelle 31 des Anhangs zeigten, wurde vom 1. Halbjahr (0 - ½ Jahr) zum 2. Halbjahr (½ - 1 Jahr) nach Therapiebeginn ein signifikanter Abfall der BMI-Perzentile nachgewiesen (N = 54 Kinder,  $p = 0,016$ , abwärts gerichtete Veränderung).

Vom 1. Halbjahr (0 - ½ Jahr) zum 3. Halbjahr (1 - 1½ Jahre) nach Therapiebeginn lag kein signifikanter Abfall der BMI-Perzentile vor (Tabelle 32 des Anhangs, N = 53 Kinder,  $p = 0,154$ ). Auch konnte vom 1. Halbjahr (0 - ½ Jahr) zum 4. Halbjahr (1½ - 2 Jahre) nach Therapiebeginn kein signifikanter Abfall der BMI-Perzentile festgestellt werden (Tabelle 33 des Anhangs, N = 41 Kinder,  $p = 0,063$ ).

Vom 1. Halbjahr (0 - ½ Jahr) zum 5. Halbjahr (2 - 2½ Jahre) nach Therapiebeginn sowie vom 1. Halbjahr (0 - ½ Jahr) zum Zeitraum über 2½ Jahre nach Therapiebeginn zeigte sich jedoch erneut ein signifikanter Abfall der BMI-Perzentile (Tabelle 34 des Anhanges, N = 30 Kinder, p = 0,043, abwärts gerichtete Veränderung; Tabelle 35 des Anhanges, N = 25 Kinder, p = 0,020, abwärts gerichtete Veränderung).

### **BMI-Perzentile in Halbjahren, zweiter Schritt**

Vom 2. Halbjahr (½ - 1 Jahr) zum 3. Halbjahr (1 - 1½ Jahre) nach Therapiebeginn lag kein signifikanter Abfall der BMI-Perzentile vor (Tabelle 36 des Anhanges, N = 59 Kinder, p = 0,853).

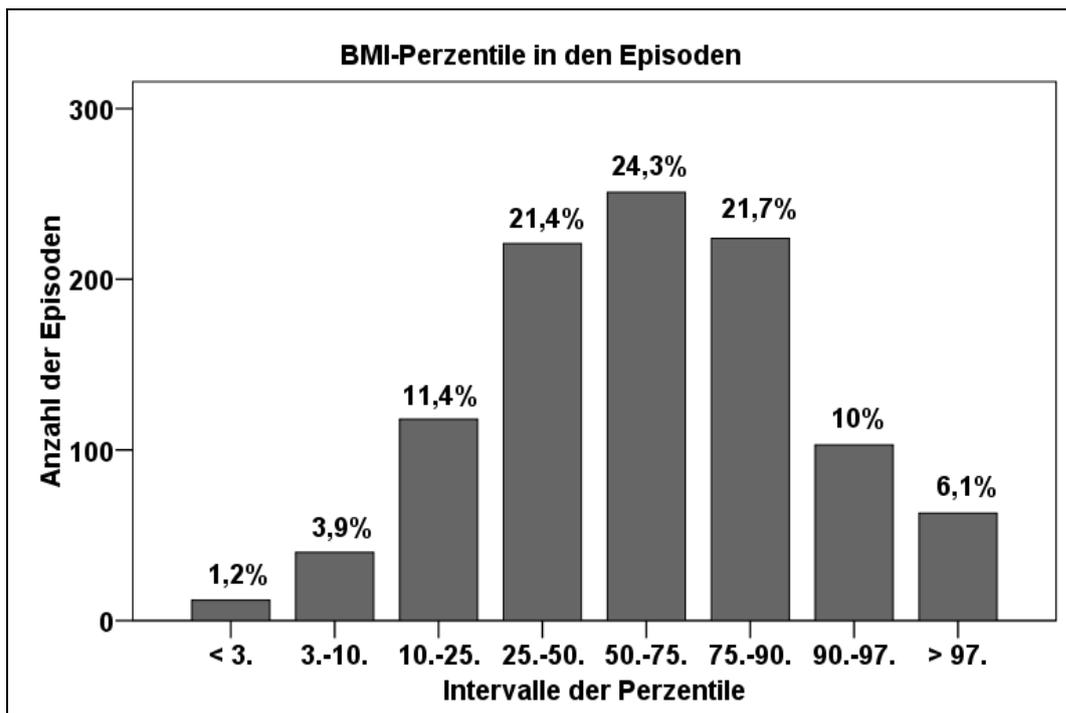
Ebenfalls zeigte sich 2. Halbjahr (½ - 1 Jahr) zum 4. Halbjahr (1½ - 2 Jahre) nach Therapiebeginn kein signifikanter Abfall der BMI-Perzentile (Tabelle 37 des Anhanges, N = 45 Kinder, p = 0,088).

Auch lagen für die weiteren Halbjahresvergleiche vom 2. Halbjahr (½ - 1 Jahr) zum 5. Halbjahr (2 - 2½ Jahre) nach Therapiebeginn (Tabelle 38 des Anhanges, N = 35 Kinder, p = 0,064), vom 2. Halbjahr (½ - 1 Jahr) zum Zeitraum über 2½ Jahre nach Therapiebeginn (Tabelle 39 des Anhanges, N = 27 Kinder, p = 0,143), vom 3. Halbjahr (1 - 1½ Jahre) zum 4. Halbjahr (1½ - 2 Jahre) nach Therapiebeginn (Tabelle 40 des Anhanges, N = 50 Kinder, p = 0,513), vom 3. Halbjahr (1 - 1½) Jahre zum 5. Halbjahr (2 - 2 ½ Jahre) nach Therapiebeginn (Tabelle 41 des Anhanges, N = 39 Kinder, p = 0,432), vom 3. Halbjahr (1 - 1½ Jahre) zum Zeitraum über 2½ Jahre nach Therapiebeginn (Tabelle 42 des Anhanges, N = 30 Kinder, p = 0,396) keine signifikanten Abweichungen der BMI-Perzentile vor.

### **4.2.17.2 BMI-Perzentile und Episoden**

Im ersten Schritt der vorangegangenen Analyse wurden Retardierungen des Body-Mass-Index der Kinder festgestellt; jedoch stellte sich die Frage, in

wieweit diese eine klinische Relevanz hatten. Anhand der folgenden Abbildung 29 sollte zunächst ein Überblick über die Verteilung der BMI-Werte aller Episoden entstehen. Für 1032 der 2208 Episoden lagen Körpergröße und Gewicht der Kinder vor, so dass hieraus BMI-Perzentile berechnet werden konnten.



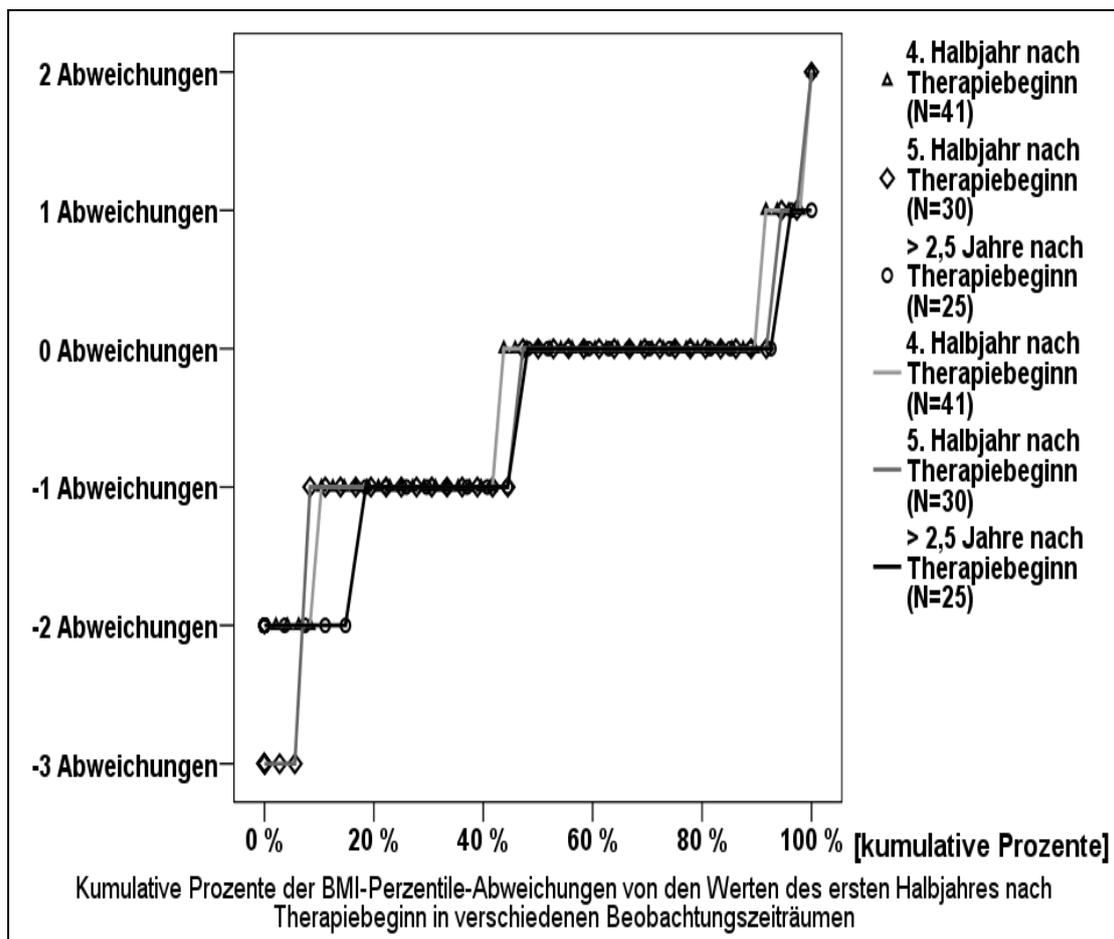
**Abbildung 29: Verteilung der BMI-Werte aller untersuchten Episoden in Perzentile**

Es zeigte sich, dass in 1,2% der Episoden der Body-Mass-Index unter der 3. Perzentile lag und somit einen kritischen Wert annahm. Es wurde ersichtlich, dass die Mehrzahl der BMI-Werte in Perzentile einzuordnen war, welche den Normalbereich darstellten.

#### 4.2.17.3 Abweichungen der BMI-Perzentile im Verlauf

Im Folgenden wurde prozentual dargestellt, wie stark die BMI-Perzentile nach 1,5 Jahren Behandlung und in den darauf folgenden Zeiträumen von den

Werten des ersten Halbjahres abwichen. Hierzu wurde eine Graphik erstellt, welche die Abweichungen nach 1,5-2 Jahre Behandlung (4. Halbjahr), nach 2-2,5 Jahre Behandlung (5. Halbjahr) und nach über 2,5 Jahre Behandlung sichtbar machte. Es wurden kumulative Prozente der Kinder berechnet, da die Gesamtzahl der Kinder, für welche BMI-Werte vorlagen, zwischen den verschiedenen Beobachtungszeiträumen variierte.



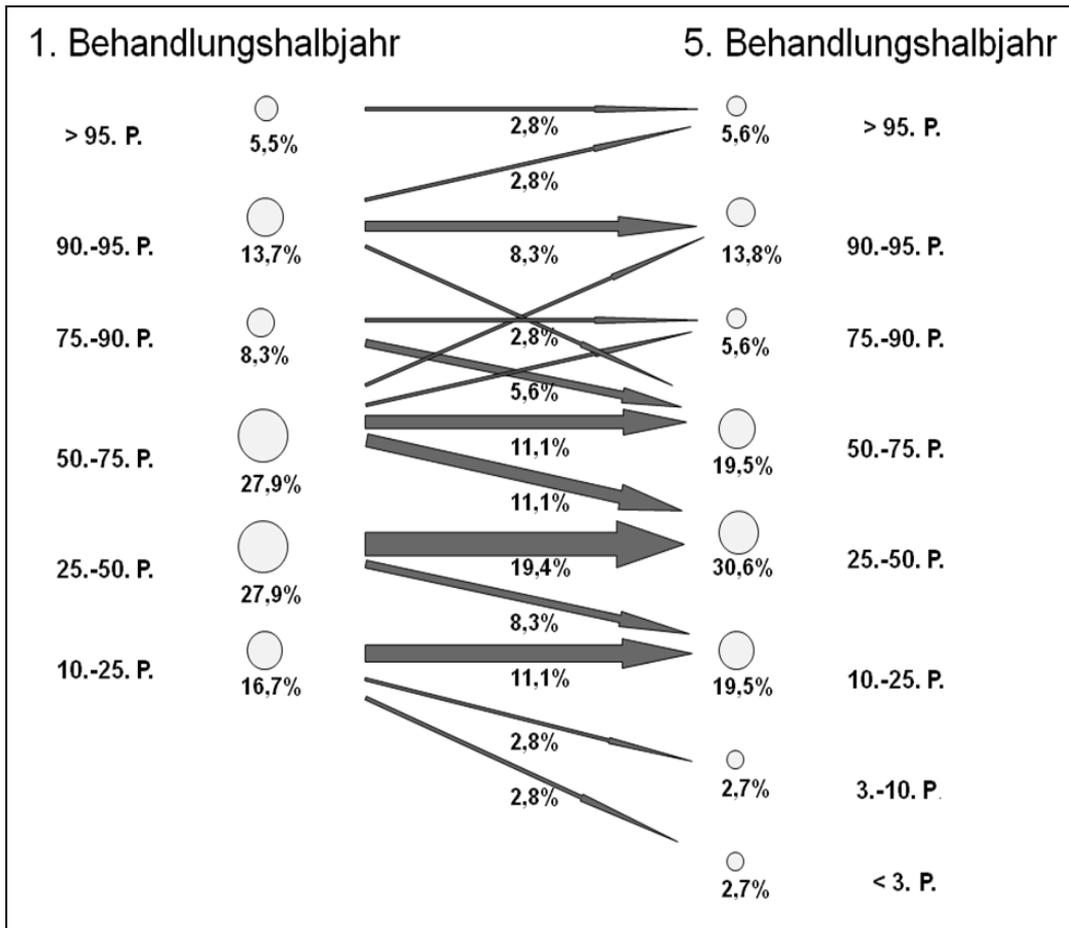
**Abbildung 30: Perzentile-Abweichungen bei den untersuchten Kindern für verschiedene Beobachtungs-Zeiträume nach Behandlungsbeginn bezogen auf die Werte des ersten Halbjahres der Behandlung**

Die Abbildung 30 demonstriert die Abweichungen der BMI-Perzentile von den BMI-Werten der Kinder im 1. Halbjahr der Behandlung zu den Werten des 4. und 5. Behandlungshalbjahr und des folgenden Therapiezeitraumes. Es zeigte

sich, dass nach über 2,5 Jahren Behandlung 14,9% der Kinder zwei abwärtsgerichteten Abweichungen aufwiesen. Im Vergleich hierzu hatten im 4. Halbjahr nach Therapiebeginn nur 8,3% der Kinder zwei abwärtsgerichtete Abweichungen der Werte. Im 5. Halbjahr lagen keine zwei abwärtsgerichtete Veränderungen vor, jedoch bei 5,6% der Kinder drei abwärtsgerichtete Abweichungen. Somit hatten prozentual nach über 2,5 Jahren Behandlung deutlich mehr Kinder mindestens zwei abwärtsgerichtete Abweichungen ihrer BMI-Perzentile als in den Behandlungshalbjahren zuvor. Mit 29,6% der Kinder mit nur einer abwärtsgerichteten Abweichung nach über zweieinhalb Jahren lag dieser Wert deutlich unter der prozentualen Anzahl der Kinder mit nur einer abwärtsgerichteten Abweichung im 4. Halbjahr der Behandlung mit 38,9% der Kinder und im 5. Halbjahr der Behandlung mit 33,3% der Kinder. Die prozentualen Anteile der Kinder ohne Abweichungen im Therapieverlauf und mit aufwärtsgerichteten Abweichungen unterschieden sich in den Beobachtungs-Intervallen nur geringfügig voneinander.

#### **4.2.17.4 Individuelle Perzentilenverläufe**

Da aus den vorhergegangenen Abschnitten nicht hervorging, von welchen Ausgangsperzentilen die BMI-Werte der einzelnen Kinder im Laufe der Therapie abwichen, wurden anhand der folgenden Abbildung 31 die individuellen BMI-Perzentile-Abweichungen vom 1. zum 5. Behandlungshalbjahr beispielhaft dargestellt. Die Kreise auf der linken Seite der Abbildung stellten die Häufigkeiten in Prozenten dar, zu welchen die BMI-Werte der Kinder im ersten Halbjahr der Behandlung (0-0,5 Jahre) in die jeweiligen BMI-Perzentile einzuordnen waren. Die Kreise auf der rechten Seite der Abbildung stellten die Häufigkeiten in Prozente dar, zu welchen die BMI-Werte der Kinder im 5. Halbjahr der Behandlung (2-2,5 Jahre) in die jeweiligen BMI-Perzentile einzuordnen waren. Die Pfeile der Abbildung gaben an, wohin die BMI-Werte der einzelnen Kinder vom ersten Halbjahr der Behandlung zum 5. Halbjahr der Behandlung abwichen. Zur Veranschaulichung korrelierte die Pfeildicke mit den Prozentangaben. Hierbei entsprach 1 cm Pfeildicke der höchsten Prozentzahl der Pfeile (1 cm → 19,4%).



**Abbildung 31: Individuelle Perzentile-Verläufe vom 1. zum 5. Halbjahr nach Behandlungsbeginn**

Die Mediane der BMI-Werte der beobachteten Kinder lagen im ersten Halbjahr der Behandlung nicht unter der 3. Perzentile und ebenfalls nicht in der 3. - 10. Perzentile. Im fünften Behandlungshalbjahr musste für einen geringfügigen Teil der Kinder jedoch ein Abweichen auf Werte unter die 3. Perzentile verzeichnet werden, für einen weiteren Teil der Kinder ein Abweichen in die 3.-10. Perzentile. Keines der Kinder, deren Werte zunächst in der 10.-25. Perzentile oder in der 25.-50. Perzentile lagen, konnte mit ihren Werten nach den 2-2,5 Jahren Behandlung in höhere Perzentile eingestuft werden. Der kleine Anteil der Kinder mit BMI-Werten, welche zunächst in die 75.-90. Perzentile oder höher einzustufen waren, blieb größtenteils auch nach 2-2,5 Jahren Behandlung in den Ausgangs-Perzentilen.

## **5. Diskussion**

Anhand des Datenmaterials einer Kinder- und Jugendpsychiatrischen Praxis in Bremerhaven wurde in dieser Arbeit für die Jahre 1997 - 2007 eine Analyse der medikamentösen Behandlungsverläufe von 103 Kindern und Jugendlichen mit gesicherter Diagnose ADHS durchgeführt. Die vorliegende Datenerhebung umfasste medikamentöse Behandlungen aus einem Zeitraum von mindestens 2 Jahren. Sie beinhaltet daher Erkenntnisse zu Langzeit-Effekten der medikamentösen Therapien von Kindern und Jugendlichen mit ADHS.

Die Behandlungen der 103 Kinder waren auf drei Ärzte aufgeteilt, beide Geschlechter waren unter den Behandelnden vertreten. Es ist nicht anzunehmen, dass die Ergebnisse dieser Erhebung von unterschiedlichen Behandlungsplänen des einzelnen Arztes oder von seinem Geschlecht beeinflusst wurden.

### **5.1 Geschlechterverteilung im Patientenpool**

In der Literatur wird beschrieben, dass Jungen gegenüber Mädchen deutlich häufiger von ADHS betroffen sind. Das Verhältnis männlich zu weiblich wird zwischen 1,5 : 1 und 12 : 1 angegeben (Brassett-Grundy et al. 2004).

Diese große Spannweite für Prävalenzen der Jungen von fast einer Größenordnung hängt angesichts fehlender nationaler Daten in erster Linie davon ab, welche internationalen Studienergebnisse auf Deutschland übertragen wurden. Beeinflusst wird die Diagnose ADHS und die Einteilung in ihre diagnostischen Subtypen von den angewandten Diagnose-Schemata (DSM IV oder ICD 10), der Art der Erhebungsmethoden und Informationsquellen sowie von kulturellen, ethnischen und sozioökonomischen Gegebenheiten (Huss, 2004). Hierbei sind insbesondere geschlechtsbezogene Effekte als Einflussfaktoren bekannt (Wender 2002). Das gruppenstatistisch über alle Bevölkerungsgruppen und Kulturen hinweg bei Jungen vermehrt nachweisbare

Symptom der motorischen Unruhe darf auch in Kombination mit einer geringeren Aufmerksamkeitsleistung und einer geringeren Impulskontrolle nicht immer mit einer kinderpsychiatrischen Störung gleichgesetzt werden, allenfalls mit einem Risikofaktor für ADHS (Huss 2004).

Das im Patientenpool dieser Studie beobachtete Verhältnis 8: 1 von männlichen zu weiblichen Patienten bestätigte ein Verhältnis im oberen Bereich der diskutierten Spannweite.

Auch für die Subtypen der ADHS sind Prävalenzraten des Verhältnisses männlich zu weiblich bekannt. Ergebnisse aus früheren deutschen Studien (Baumgaertl et al. 1995) zeigen eine Jungen / Mädchen-Relation zwischen 2: 1 beim vorherrschend unaufmerksamen Subtyp und 5: 1 beim hyperaktiv-impulsiven Subtyp.

Im Patientenpool dieser Studie lag das Verhältnis männlich zu weiblich beim Subtyp Aufmerksamkeitsstörung mit 4,3: 1 und beim Subtyp Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens mit 13,2: 1 weitaus deutlicher auf Seiten der männlichen Kinder.

Beschrieben wird in der Literatur, dass Jungen mehr störende, impulsiv-disruptive und damit zu einer Diagnostik führende Symptome aufweisen als Mädchen. Auch in dieser Studie war das Auftreten des Subtyps Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens unter den Jungen signifikant häufiger als das Auftreten des Subtyps Aufmerksamkeitsstörung.

Dass jedoch Mädchen eher den Subtyp Aufmerksamkeitsstörung aufweisen als den Subtyp Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens, wie Barbaresi et al. (2006) und Skrodzki et al. (2007) beschrieben, wurde in dieser Studie nicht festgestellt. Eventuell lag ein anderes Grundkollektiv vor, was durch die unterschiedliche Grundrelation der Subtypen unterstützt wird.

## 5.2 Komorbide Störungen

In den letzten Jahren findet der Aspekt des gemeinsamen Auftretens verschiedener psychiatrischer Erkrankungen eine zunehmende Beachtung. Bis zu zwei Drittel der Kinder mit ADHS sollen komorbide Störungen aufweisen (Döpfner et al. 2000; Spencer et al. 2000).

In der vorliegenden Studie wurden bei 90,3% der Kinder Komorbiditäten festgestellt, somit weitaus häufiger als in der Literatur. Hinsichtlich des Auftretens der Störungen wurden keine geschlechtsspezifischen Unterschiede beobachtet. Kinder mit der Diagnose Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens hatten jedoch ein signifikant höheres Risiko, Komorbiditäten aufzuweisen als Kinder mit der Diagnose Aufmerksamkeitsstörung.

Bei Mitberücksichtigung des Anteils der Kinder, die keine Komorbiditäten Störungen aufwiesen, wurde im untersuchten Pool ein Durchschnittswert von 1,6 Komorbiditäten pro Kind festgestellt, wobei keine geschlechtsspezifischen Unterschiede beobachtet wurden. Jedoch fand sich auch hier eine statistisch signifikant höhere Anzahl komorbider Störungen unter den Kindern mit der Diagnose Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens als unter den Kindern mit der Diagnose Aufmerksamkeitsstörung.

In einer Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie (2003) wird angegeben, dass die Störung des Sozialverhaltens und die Entwicklungsstörung inklusive Lern- und Teilleistungsstörung als häufigste Komorbiditäten gelten. Auch in dieser Studie waren dies die häufigsten komorbiden Störungen. Die Störung des Sozialverhaltens trat mit 98,8% fast ausschließlich bei Kindern mit einer Hyperaktivität auf.

Es wird in den Leitlinien beschrieben, dass Kinder mit einer Aufmerksamkeitsstörung häufiger Ängste, Depressionen und Lernstörungen

haben, als Kinder mit einer Hyperkinetischen Störung des Sozialverhaltens (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie 2003). In der vorliegenden Studie waren unter den Kindern mit der Diagnose Aufmerksamkeitsstörung nur emotionale Störungen inklusive Ängste häufiger als unter den Kindern mit der Diagnose Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens. Alle weiteren Komorbiditäten wurden eher bei Kindern mit der Diagnose Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens beobachtet.

Eine Angststörung wurde in dieser Untersuchung bei 2,9% der untersuchten Kinder beschrieben und somit in einem weitaus geringeren Umfang als Barkley (1998) in seiner Untersuchung festhielt. Ihm zufolge sind in 10-40% der Kinder mit ADHS Angststörungen vorhanden. Depressive Störung fanden sich im untersuchten Patientenpool dieser Studie nicht, wobei nach Barkley (1998) diese Störung in 9 - 32% der Fälle auftritt.

Nach Comings (2000) wird das Tourette-Syndrom in bis zu 85% der Kinder mit ADHS beobachtet. Im Patientenpool dieser Studie jedoch lag bei nur 2,9% der Kinder zusätzlich ein Tourette-Syndrom vor.

Auch die Zwangsstörung war hier als Komorbidität mit 1% der Fälle in weitaus geringerem Umfang vorhanden als in der Literatur beschrieben wird (Brown 2000).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass im Rahmen der Studie Komorbiditäten häufiger auftraten als in der Literatur beschrieben wird. In den Häufigkeitsverteilungen der komorbiden Störungen wurden sowohl geschlechts- als auch subtypenspezifische Unterschiede festgestellt. Die hohe Anzahl der Komorbiditäten im untersuchten Patientenpool ist vermutlich darauf zurück zu führen, dass die Erhebung am Patientenpool einer Kinder- und Jugendpsychiatrischen Praxis erfolgte, in der das Fachpersonal über besondere Kenntnisse begleitender psychiatrischer Erkrankungen verfügte. Begleitende Erkrankungen wurden daher wohl in besonderem Umfang diagnostiziert.

Unterstützt wird diese Annahme auch dadurch, dass im Patientenkollektiv bei 18,4% der Kinder zusätzliche Diagnosen dokumentiert wurden, welche nicht in der Literatur als komorbide Störungen der ADHS aufgeführt werden. Darüberhinaus kann für die hohe Anzahl der Komorbiditäten im untersuchten Patientenpool ein Unterschied zwischen älteren und neueren Untersuchungsmethoden verantwortlich sein, welche eine höhere Vigilanz für Komorbiditäten haben und auch in der kinder- und jugendpsychiatrischen Praxis Verwendung finden können.

Die in der Literatur angegebenen großen Spannweiten der Prävalenz einzelner komorbider Störungen legen nahe, dass weitere Einflussfaktoren, wie beispielsweise das soziale Umfeld des Patientenkollektivs zum Auftreten einzelner Störungen geführt haben könnte. Das würde bedeuten, dass ein Einfluss variabler Grundkollektive auf die Ausprägung kollektiver Störungen nicht ausgeschlossen werden kann und würde auch die in der vorliegenden Studie aufzufindenden Differenzen erklären.

Es ließ sich der Schluss ziehen, dass das Auftreten von Komorbiditäten bei Kindern mit der Diagnose ADHS eine weitreichende Beachtung finden sollte. Die Ergebnisse bestätigten die Relevanz des frühzeitigen Screenings der Kinder auf begleitende psychiatrische Erkrankungen, um frühe therapeutische Interventionen mit individuellen Behandlungsplänen zu ermöglichen (Brassett-Grundy et al. 2004). Wie schon Gillberg et al. (2004) feststellten, scheint es sich bei ADHS um eine komplexe Störung zu handeln, die unterschiedliche Interventionsansätze notwendig macht. Um dies zu ermöglichen sollten Kinder- und Jugendärzte, Neuropädiater, Sozialpädiatrische Zentren, Kinder- und Jugendpsychiater sowie Psychotherapeuten und klinischen Psychologen im Sinne eines multimodalen Therapieansatzes zusammenarbeiten (Skrodzki et al. 2007).

### 5.3 Ticstörungen im Therapieverlauf

Die Ticstörung gilt als eine mögliche Nebenwirkung in der Behandlung der ADHS mit Stimulanzien (Bundesärztekammer 2005). Zwar ist der genaue Einfluss von Stimulanzien auf die Neurotransmitter des zentralen Nervensystems (ZNS) und die Pathogenese der Ticstörung nicht vollständig geklärt, doch der therapeutische Effekt von D2- Antagonisten lässt vermuten, dass eine erhöhte Dopamin-Aktivität im ZNS in der Pathogenese der Ticstörung eine Rolle spielt (Leckmann et Cohen, 1991). Vereinfacht dargestellt, könnte demnach die Gabe von Stimulanzien das Auftreten von Ticstörungen induzieren.

Schon in den 80er Jahren äußerten Denkla et al. (1976) die Vermutung, dass Kinder mit ADHS während der Behandlung mit Stimulanzien Ticstörungen entwickeln können oder sich bestehende Ticstörungen verstärken. In einer retrospektiven Studie von Lipkin et al. (1994) wurde in 9% von medikamentös behandelten Kindern Ticstörungen oder Dyskinesien beobachtet. Weitaus häufiger konnten Borcharding et al. (1990) in einer kontrollierten Studie Auffälligkeiten finden. In ihrer Studie wurden in 79% der Fälle abnorme Bewegungen wie Tremor, buccal-linguale und stereotype Störungen beobachtet. 29,1% der Kinder der vorliegenden Studie wiesen ebenfalls mindestens einmal im Verlauf der Behandlung Ticstörungen auf. Somit lagen diese Ergebnisse im oberen Bereich der diskutierten Angaben.

In einer retrospektiven Studie von Varley et al. (2001) wurden für 555 Kinder in Behandlungen mit Methylphenidat, Dextroamphetamin oder Pemolin analysiert, ob diese je nach Behandlungsform in unterschiedlichem Umfang Ticstörungen entwickelten. 7,8% der Kinder entwickelten Ticstörungen. Es konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede in den Behandlungsformen bezüglich des Auftretens von Ticstörungen gefunden werden. Allen et al. (2005) stellten jedoch in einer Untersuchung fest, dass Ticstörungen seltener unter Atomoxetin als unter MPH auftraten, diese sogar, falls vorhanden, unter Einnahme von

Atomoxetin reduziert wurden. Auch in der hier vorliegenden Studie wurde analysiert, ob zwischen den in der Praxis verordneten Medikamenten und Medikamentenkombinationen signifikante Unterschiede in der Anzahl dokumentierter Ticstörungen vorlagen. Es konnten jedoch zwischen den untersuchten Medikamenten und Medikamentenkombinationen keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von Ticstörungen festgestellt werden.

Bei Überlegungen zum Zusammenhang zwischen ADHS, Ticstörungen und medikamentöser Behandlungen der Erkrankung muss berücksichtigt werden, dass Ticstörungen auch in der Allgemeinbevölkerung, insbesondere bei gesunden Kindern, auftreten können. Zahner et al. (1988) stellten fest, dass 18% aller untersuchten gesunden Jungen und 11% aller untersuchten gesunden Mädchen mindestens einmal in ihrer Kindheit Ticstörungen entwickelten. Das Alter, in welchem diese Störungen insbesondere auftraten, lag zwischen dem 7. und 13. Lebensjahr.

Dies stimmt mit den Daten der hier vorliegenden Studie überein. Mit 10,2 Jahren lag das mittlere Alter der Kinder, welche im Verlauf ihrer Behandlungen Ticstörungen entwickelten, innerhalb jenes Beobachtungszeitraumes von Zahner et al. (1988). Des Weiteren konnte in der vorliegenden Studie festgestellt werden, dass die 30 Kinder dieser Untersuchung, bei welchen Ticstörungen auftraten, signifikant jünger waren, als die 73 Kinder dieser Studie ohne Entwicklung jener Störung. Dies entsprach den Resultaten der Studie von Varley et al. (2001), in welcher die Kinder mit Entwicklung von Ticstörungen signifikant jünger waren, als die übrigen Kinder der Studie ohne eines Auftretens von Ticstörungen.

Zur Prüfung, ob das Auftreten von Ticstörungen im Wesentlichen durch die Medikamenteneinnahme hervorgerufen wird, wurden in einer randomisierten Studie von Law und Schachar (1999) 91 Kinder mit einer Diagnose ADHS untersucht, welche entweder ein Methylphenidat-Präparat oder ein Plazebo einnahmen. Das Ergebnis zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied im

Auftreten von Ticstörungen zwischen den beiden Gruppen, so dass demnach die Medikamenteneinnahme als primäre Ursache für das Auftreten jener Störung in Frage gestellt werden konnte.

Auch im Rahmen der vorliegenden Studie war ein ähnlicher Gruppenvergleich möglich. Anhand der logistischen Regressionsanalyse wurde nicht nur ein Medikamentenvergleich durchgeführt, sondern auch untersucht, ob sich das Auftreten von Ticstörungen bei Einnahme der Medikamente von den Zeiträumen unterschied, in denen ein Auslassversuch durchgeführt wurde. Als Ergebnis zeigte sich, dass Ticstörungen bei Einnahme von Medikamenten nicht signifikant häufiger oder seltener auftraten, als in Zeiträumen, in denen keine Medikamente eingenommen wurden. Auch hier ließ sich also nicht ohne Weiteres die Medikamenteneinnahme als primäre Ursache der Ticstörungen finden. Auffallend war in dieser Studie jedoch, dass das Vorkommen der Ticstörungen mit einem Auftreten bei 29,1% der Kinder den Rahmen überschritt, in der diese Störung in der Allgemeinbevölkerung beschrieben wird. Möglich ist somit, dass Ticstörungen zusätzlich als Komorbidität des ADHS auftreten, wie auch Varley et al. (2001) annehmen.

Da in der vorliegenden Untersuchung keine Daten von Kindern mit ADHS vorlagen, welche durchgehend ohne Medikamente behandelt wurden, war ein Vergleich von Kindern mit und ohne Medikamenteneinnahme bezüglich des Auftretens von Ticstörungen nicht möglich. Daher war für das Kollektiv die Frage nicht vollständig zu klären, ob das Auftreten der Ticstörungen primär medikamentenbedingt oder vor allem als Komorbidität des ADHS aufzufassen war oder ob diese Symptomatik unabhängig von ADHS oder der Medikamenteneinnahme auftrat.

Deutlich wurde in der vorliegenden Studie, dass bei den untersuchten Kindern mit ADHS Ticstörungen gehäuft vorkamen.

## 5.4 Wachstumsretardierung

Safer und Allen (1973) publizierten in den 1970er Jahren erstmals eine statistisch signifikante Größen- und Gewichtsreduktion bei Kindern mit ADHS nach dreijähriger Behandlung mit Stimulanzien. Es wurden daraufhin weitere Studien durchgeführt, die jedoch zu kontroversen Ergebnissen kamen. Lonely et al. (1981) beschrieben eine geringere Größenzunahme als erwartet bei Kindern in langjähriger Behandlung mit Stimulanzien. In einer Studie von Satterfield et al. (1979) konnte zu Beginn der Behandlung ein Größendefizit der Kinder festgestellt werden, welches nach zwei Jahren Behandlung wieder aufgeholt wurde. In einer späteren Studie verglichen Biedermann et al. (2003) Größen- und Gewichtsangaben von Mädchen mit ADHS mit weiblichen Kontrollkindern und konnten keinen Unterschied zwischen den Gruppen feststellen. Im gleichen Jahr publizierte Spencer (2003) eine Studie, in welcher Kinder in Behandlung mit MPH-Retard-Präparaten nach 21 Monaten einen statistisch signifikanten Abfall in der Zunahme von Größe und Gewicht zeigten. Da dieser jedoch im ersten Behandlungsjahr stärker auftrat als im zweiten Jahr der Behandlung, kam die Meinung auf, ein Defizit trete temporär, nicht permanent auf. Dagegen wurde in einer 2004 veröffentlichten Studie der MTA Cooperative Group (MTA Cooperative Group, 2004) mit mehr als 500 beobachteten Kindern festgestellt, dass ein Größendefizit in zwei Jahren Behandlung durchaus kontinuierlich zunahm. Auch nach dreijähriger Behandlung konnte für die gleichen Kinder weiterhin ein Größendefizit verzeichnet werden. Es wurde zwar eine Normalisierung des Wachstums der Kinder im dritten Behandlungsjahr festgestellt, allerdings ohne dass das Defizit der Vorjahre aufgeholt werden konnte (Swanson et al. 2007).

In der vorliegenden Studie wurden daher Analysen zu Größen- und Gewichtszunahmen der Kinder in ihren Therapieverläufen durchgeführt. Größe und Gewicht der Kinder wurden hierzu in Halbjahres-Intervallen paarweise betrachtet. Um den Effekt der medikamentösen Therapie auf Größe und Gewicht bei Ersteinnahme zu sehen, wurden Kinder, welche schon vor

Behandlungsbeginn in der Praxis medikamentös eingestellt worden waren, von der Analyse ausgeschlossen. Da Daten zu Größe- und Gewicht der Kinder nicht in allen Halbjahres-Intervallen vorlagen, wurden maximal 54 Patienten im paarweisen Halbjahresvergleich eingeschlossen.

Über den gesamten Beobachtungszeitraum gemittelt lag der Body-Mass Index der Kinder geschlechts- und subtypenunabhängig durchschnittlich zwischen der 50. und 75. Perzentile. Paarweise Betrachtungen einzelner Halbjahres-Intervalle ergaben signifikant geringere BMI-Perzentile der Kinder im zweiten Halbjahr der Behandlung als im ersten Behandlungshalbjahr (Analyse des Behandlungsverlaufes 4.2.17.1). Der Vergleich der BMI-Perzentile des ersten Halbjahres mit dem dritten und den folgenden Halbjahren zeigte erst nach 2 Jahren Behandlung erneut signifikant geringere BMI-Perzentile der Kinder. Die Betrachtung der BMI-Perzentile der weiteren Halbjahre untereinander wies keine signifikanten Differenzen auf.

Dies deutet darauf hin, dass es nach einer Retardierung in den ersten Monaten der Behandlung zu einer Abflachung der Verzögerung kam, welche dennoch nicht gänzlich kompensiert werden konnte. Bei weiterhin abfallender Tendenz summierten sich die Werte dem entsprechend im Laufe der Behandlung auf, so dass nach einem Beobachtungszeitraum von zwei Jahren erneut signifikant geringere BMI-Werte zu verzeichnen waren als zu Beginn der Behandlung.

Auch Pliszka et al. (2006) stellten in den ersten Behandlungsmonaten eine Wachstums-Retardierung medikamentös behandelter Kinder fest. Sie untersuchten 63 Kinder über drei Behandlungsjahre und fanden einen Abfall von Body Mass Index standard scores, BMI-z-scores, im ersten Jahr der Behandlung. Eine weitere Studie von Spencer et al. (2006a) konnte einen Abfall von BMI-Werten beobachteter Kinder in den ersten Monaten einer medikamentösen Behandlung bestätigen. Paarweise Vergleiche zwischen Dreimonatsabschnitten zeigten dort statistisch signifikante Retardierungen der BMI-z-scores im dritten Dreimonatsabschnitt verglichen mit dem ersten

Dreimonatsabschnitt der Behandlung. In den späteren Dreimonatsabschnitten blieben die BMI-z-scores in der Studie von Spencer et al. (2006a) konstant auf einer Höhe. Die BMI-Werte in der vorliegenden Studie blieben dagegen im Therapieverlauf weder konstant auf einer Höhe, wie in der Studie von Spencer et al. (2006a), noch stiegen sie wieder auf die Ausgangswerte im ersten Halbjahr der Therapie an, wie in der Studie von Pliszka et al. (2006), sondern reduzierten sich geringfügig weiterhin.

Somit stimmen die Ergebnisse dieser Studie weitgehend mit Resultaten einer Untersuchung von Poulton und Cowel (2003) überein, in welcher noch im dritten Behandlungsjahr ein geringfügiger Abfall der BMI-Werte verzeichnet wurde, jedoch die Retardierungen der BMI-Werte in den ersten Monaten der Behandlung am deutlichsten waren.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung unterstützen die später publizierte Hypothese von Poulton (2005), dass medikamentös behandelte Kinder in den ersten Monaten der Behandlung in eine negative Energiebalance geraten, so dass die Größen- und Gewichtszunahme der Kinder reduziert sind. Die negative Energiebalance normalisiert sich nach dieser Hypothese im Laufe der Therapie jedoch wieder durch eine erneute Zunahme von Größe und Gewicht, so dass im späteren Verlauf der Behandlung konstante Größen- und Gewichtszunahmen vorliegen, jedoch auf geringeren Perzentilen liegend, als zu Beginn der Behandlung.

Interessant wäre es zu prüfen, ob es nach Beendigung der Therapie für die Kinder der Studie zu einer erneuten Erhöhung der Größen- und Gewichtsperzentilen auf die Ausgangswerte vor Therapiebeginn kommt, wie in den Studien von Safer et al. (1975) und Gittelmann-Klein und Mannuzza (1988), oder ob die Größe der Kinder permanent verringert sein wird.

Unter Klinikern besteht weitläufig die Meinung, dass der Einfluss der Medikamente auf die Größe und das Gewicht der Kinder vor allem dann klinisch

nicht relevant ist, wenn dieser Einfluss den positiven Effekten der Behandlung auf die ADHS-Symptome gegenüber gestellt wird (Biedermann 2003; Poulton 2005). Da auch in dieser Studie in fast einem Drittel der Behandlung „günstige Verläufe“ festgestellt wurden, seltener jedoch „ungünstige Verläufe“, konnte dies ebenfalls für die untersuchten Kinder festgehalten werden.

Als eine mögliche Ursache der Wachstumsretardierung von Kindern mit ADHS in medikamentöser Behandlung ist Appetitmangel anzunehmen, welcher als Nebenwirkung der Therapie beschrieben wird. In der vorliegenden Untersuchung waren unerwünschte Ereignisse, inklusive des Appetitmangels, signifikant häufiger im ersten Halbjahr der Therapie zu verzeichnen als zu späteren Behandlungszeiträumen. Da auch für die untersuchten Kinder galt, dass insbesondere im ersten Behandlungsjahr eine Wachstumsretardierung vorlag, kann der Appetitmangel als mögliche Ursache der Retardierung von Größen- und Gewichtszunahmen als naheliegendste Ursache angenommen werden.

Die Ergebnisse dieser Studie verdeutlichen die Relevanz der regelmäßigen Größen- und Gewichtskontrollen behandelter Kinder. Nur so kann ein Verlauf dieser Werte beobachtet werden und gewährleistet werden, dass ungewöhnliche Größen- und Wachstumsdefizite früh erkannt werden. Dann besteht die Möglichkeit, der Problematik beispielsweise über Ernährungsberatungen entgegen zu wirken. Wenn dies erfolglos ist, kann zunächst über den Versuch das Medikament zu wechseln eine Behandlung fortgeführt werden, bei Persistenz sollte jedoch über ein Absetzen der Medikation nachgedacht werden.

## **5.5 Behandlungsbeginn**

In dieser Studie betrug das Alter der Kinder zum Zeitpunkt des Erstgespräches geschlechts- oder subtypenunabhängig durchschnittlich 8,6 Jahre. Aus den

Krankenakten wurde jedoch ersichtlich, dass die Hälfte der untersuchten Kinder schon vor dem 6. Lebensjahr ADHS- typische Symptome zeigten und einzelne schon vor dem 6. Lebensjahr medikamentös behandelt wurden. Es stellt sich somit die Frage, ob für Kinder mit ADHS bereits im Vorschulalter ein medikamentöser Behandlungsbedarf besteht. Zur Erkennung von ADHS- typischen Symptomen ist jedoch in Einrichtungen der Kinderbetreuung geschultes Personal notwendig, um betroffene Kinder in genügendem Maße schon im Vorschulalter erkennen zu können.

## **5.6 Behandlungsverläufe, Therapie-Effizienz**

Unter Klinikern stellt sich wiederkehrend die Frage, ob kontrolliert klinische Studien zur Beobachtung der „Effektivität medikamentöser Behandlungen“ mit ihren Ergebnissen den Erfahrungen aus dem Praxisalltag entsprechen. Um der Frage erneut nachzugehen, wurden die vorliegenden Studienergebnisse den Resultaten von Kurzzeit- und Langzeitstudien zur „Effektivität medikamentöser Behandlungen von Kindern mit ADHS“ gegenübergestellt.

Im Rahmen der Studie wurden 2208 Praxisbesuche analysiert. Pro Kind waren dies durchschnittlich 13,56 Besuche. Die Zeitspanne zwischen zwei aufeinander folgenden Praxisbesuchen betrug durchschnittlich 1,94 Monate. Diese kurzen Episodenlängen ließen sich zum Teil darauf zurückführen, dass die Medikamente zur Behandlung der ADHS unter das Betäubungsmittelgesetz fallen und nur in limitierter Anzahl bei einem Praxisbesuch verordnet werden. Es ist des Weiteren anzunehmen, dass auch unerwünschte Ereignisse oder eine mangelnde Wirksamkeit von Medikamenten zu einem Arztbesuch geführt haben. Welcher der beiden Punkte in stärkerem Maße die Arztbesuche herbeiführte, konnte im Rahmen dieser Studie nicht beurteilt werden. In jedem Fall spiegelten die kurzen Zeitspannen zwischen Praxisbesuchen eine geschlechts- oder subtypenunabhängige kontinuierliche Betreuung durch die Fachärzte der Praxis wider.

Barbaresi et al. veröffentlichten 2006 eine umfassende Studie der Mayo Clinic, Rochester USA, in welcher die Wirkungen und Nebenwirkungen von Medikamenten zur Behandlung von ADHS untersucht wurden. Das Datenmaterial lieferten Patientenakten von 283 medikamentös behandelten Kindern der Geburtsjahre 1976-1982 mit der Diagnose ADHS. Das Alter jener Kinder entsprach bei erster Medikamentengabe mit durchschnittlich 9,8 Jahren in etwa dem Alter der Kinder der hier vorliegenden Studie mit durchschnittlich 9,5 Jahren. In beiden Studien waren die Mädchen zum Zeitpunkt der ersten Medikamentengabe durchschnittlich 4 Monate jünger als die Jungen, jedoch ohne dass dieser Unterschied statistisch signifikant war. Der Beobachtungszeitraum der vorliegenden Studie lag bei durchschnittlich 3,38 Jahren. Auch dies entsprach in etwa der Studie von Barbaresi et al. (2006) mit einer Beobachtungsdauer pro Kind von knapp 3 Jahren (33,8 Monate). Da der Zeitraum der Untersuchung und das Alter der Kinder beider Studien stark übereinstimmten, ließen sich im Folgenden zwischen den Studien hinsichtlich „günstiger“ oder „ungünstiger“ Verläufe und des Auftretens unerwünschter Ereignisse bei Medikamenteneinnahme Vergleiche ziehen.

### **Günstige und ungünstige Verläufe**

Inwieweit ein verschriebenes Medikament einen erwünschten Effekt in der Behandlung hervorrief oder dieser ausblieb wurde anhand eines Auswerteprotokolls analysiert. Hierzu diente die Unterteilung des Effektes in „allgemein günstig“, „allgemein ungünstig“ oder falls nicht zu ermitteln in „keine Angabe“. 29,5% aller in dieser Studie untersuchten Episoden enthielten den Vermerk eines „günstigen Verlaufes“, 51,2% waren ohne Vermerk. Bei 19,3% der Episoden wurde ein „ungünstiger Verlauf“ dokumentiert. Ging man davon aus, dass in den Episoden ohne Vermerk keine negativen Effekte auftraten, wurden für 80,7% aller Episoden keine „ungünstigen Verläufe“ festgehalten. Dies entsprach in etwa den Resultaten von Barbaresi et al. (2006), welche für 73,1% der Episoden keine „ungünstigen Verläufe“ feststellten. Ebenfalls war dies mit Ergebnissen von Kurzzeitstudien übereinstimmend, welche in 70% der medikamentösen ADHS-Behandlungen positive Medikamentenwirkungen

beschrieben (Wigal et al. 1999, American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2002).

Bezüglich der Einschätzung eines „günstigen Verlaufes“ oder „ungünstigen Verlaufes“ wurden in der vorliegenden Studie weder zwischen Mädchen und Jungen noch zwischen Kindern mit dem Subtyp Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens und Kindern mit dem Subtyp Aufmerksamkeitsstörung signifikante Unterschiede beobachtet. Dies entsprach ebenfalls den Ergebnissen aus Kurzzeit- und Langzeit-Studien von medikamentösen Behandlungen der ADHS (Barbaresi et al. 2006, American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2002, Jensen PS 2002).

### **Dosierung der Medikamente**

Pliszka et al. (2006) beschrieben eine geringe Korrelation (-0,26) zwischen der kumulativen Dosis von Medikamenten zur Behandlung von ADHS und dem Auftreten von Nebenwirkungen am Beispiel der Wachstumsretardierung. In der hier vorliegenden Studie wurde analysiert, ob die Beziehung zwischen der kumulativen Dosis eingenommener Medikamente und dem Auftreten unerwünschter Ereignisse vorlag. Es konnte jedoch keine signifikante Korrelation festgestellt werden.

Darüberhinaus wurden keine geschlechts- oder subtypenabhängigen Unterschiede bezüglich der verabreichten Medikamentendosierungen beobachtet. Dies widerspricht den Ergebnissen der Studie von Barbaresi et al. (2006), in welcher die Jungen höhere Medikamentendosierungen als die Mädchen erhielten. Des Weiteren wurden dort Dosierungsunterschiede zwischen den Kindern der verschiedenen Subtypen festgestellt. Zur Berechnung wurden bei Barbaresi et al. (2006) jedoch Dosierungen in mg-Einheiten verwendet, wodurch die Resultate jener Studie durch Gewichtsunterschiede zwischen Jungen und Mädchen gleichen Alters beeinflussbar waren. Dies erklärte den Unterschied zur vorliegenden Studie, in der körpergewichtsbezogene mg/kg KG-Einheiten verwendet wurden, wodurch

die Ergebnisse nicht von Gewichtsunterschieden zwischen Mädchen und Jungen gleichen Alters beeinflusst wurden.

### **Unerwünschte Ereignisse**

Zahlreiche Studien beschreiben das Auftreten von Nebenwirkungen bei Einnahme von Medikamenten zur Behandlung von ADHS. Aus Kurzzeitstudien resultiert hierzu eine Inzidenz von 4% - 10% (Barkley et al. 1990).

90,3 % der Kinder dieser Studie berichteten jedoch zu mindestens einem Zeitpunkt der Behandlung von unerwünschten Ereignissen. Im Mittel wurde bei jedem fünften Arztbesuch ein solches Ereignis dokumentiert. In 16,7% aller 2208 Arztbesuche wurden unerwünschte Ereignisse beschrieben. Dies überstieg die oben genannte Inzidenz aus Kurzzeitstudien bei weitem und ließ die Annahme entstehen, dass die Ergebnisse der Kurzzeitstudien nicht in genügendem Maße den Resultaten aus dem Praxisalltag entsprechen.

Wie auch in der Studie von Barbaresi et al. (2006) lagen weder geschlechts- noch subtypenabhängige Unterschiede im Auftreten unerwünschter Ereignisse vor. In der Studie von Barbaresi et al. (2006) traten Nebenwirkungen dann vermehrt auf, wenn die Kinder unter 5 Jahre oder über 16 Jahre alt waren. In der hier vorliegenden Studie entstand ebenfalls durch eine graphische Darstellung diesbezüglich die Vermutung, dass bei einem Alter der Kinder unter 8 Jahren häufiger unerwünschte Ereignisse auftraten als bei höherem Alter der Kinder (siehe Seite 91). Aufgrund einer geringen Gesamtzahl zugrunde liegender Episoden bei geringem und hohem Alter der Kinder, bestand jedoch eine relativ große statistische Unsicherheit, was an den eingefügten Fehlerbalken der Daten zu sehen ist. Eine Logistische Regressionsanalyse bestätigte dann, dass keine signifikanten altersabhängigen Unterschiede, lediglich eine abnehmende Tendenz, im Auftreten unerwünschter Ereignisse bestanden.

Herausgearbeitet werden konnte ebenfalls, dass unerwünschte Ereignisse signifikant häufiger im ersten Halbjahr der Behandlung dokumentiert wurden als zu späteren Zeitpunkten der Therapie. Eine Ausnahme stellte das vierte Behandlungshalbjahr dar, in dem lediglich die Tendenz einer geringeren Rate unerwünschter Ereignisse verzeichnet werden konnte, jedoch ohne statistische Signifikanz. Das Ergebnis unterstützt die Annahme von Skrodzki et al. (2003), dass Nebenwirkungen der medikamentösen Behandlung am ehesten zu Beginn der Therapie auftreten, im Verlauf jedoch unabhängig von der eingenommenen Medikation seltener beschrieben werden.

Als häufigste Nebenwirkungen medikamentöser Behandlungen von ADHS werden Schlafstörungen, Appetitstörungen sowie Kopf- und Bauchschmerzen beschrieben (Pliszka 2007, Wolraich et al. 2001, Spencer et al. 2006b, Greenhill et al. 2002). Auch im Rahmen der vorliegenden Studie wurden diese als häufigste auftretende Ereignisse beobachtet.

### **Medikamentenwechsel**

Die Entwicklung von Methylphenidat-Retardpräparaten mit längerer Wirksamkeit sowie von Atomoxetin, einem Noradrenalin-Wiederaufnahme Hemmer, haben in Deutschland das Angebot an Medikamenten zur Behandlung der ADHS in den letzten Jahren erweitert. Demnach sind ein Wechseln zwischen Medikamenten sowie die Kombination mehrerer Medikamenten-Gruppen nun möglich, falls keine positive Wirkung bei einem behandelten Kind eintritt oder es zu Nebenwirkungen einzelner Medikamente kommt. So kann eine Medikamenteneinstellung individuell erfolgen. Nachteilig kann hierbei jedoch ein häufiges Medikamentenwechseln empfunden werden auf Grund der Umstellung auf veränderte Einnahmezeiten und -arten.

In der vorliegenden Studie wurde bei 93,2% der Kinder mindestens einmal während des Beobachtungszeitraumes die Medikation gewechselt. Im Mittel fanden vier Medikamentenwechsel statt. Die Anzahl der Medikamentenwechsel war weder geschlechts- noch subtypenspezifisch unterschiedlich.

## **Medikamente und Auftreten unerwünschter Ereignisse**

In der Studie von Barbaresi et al. (2006) führte Atomoxetin in 10% der Einnahmen zu Nebenwirkungen und somit signifikant häufiger als MPH-Retard-Präparate, welche in nur 6,1% der Fälle Nebenwirkungen hervorriefen.

Regressionsanalysen zeigten in der vorliegenden Studie ebenfalls bei Einnahme verschiedener Medikamente Unterschiede im Auftreten unerwünschter Ereignisse. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der Studie von Barbaresi et al. (2006) traten hier jedoch unerwünschte Ereignisse bei Einnahme von MPH-Retard-Präparaten signifikant häufiger und in höherer Anzahl auf als bei Einnahme aller weiteren untersuchten Medikamente und Medikamentenkombinationen, eingeschlossen der Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer.

Die Analyse der Anzahl unerwünschter Ereignisse erfolgte allerdings ohne Einbeziehung der Episodendauer, in welcher die verschiedenen Medikamente eingenommen wurden. Beispielsweise könnte eine längere Episodendauer eines bestimmten Medikamentes dazu geführt haben, dass für dieses Medikament allein auf Grund der längeren Beobachtungszeit unerwünschte Ereignisse häufiger beobachtet wurden. Um derartige Einflüsse auszuschließen, wurde die Regressionsanalyse in zweifacher Form durchgeführt, einmal unter Einschluss der Episodendauer, einmal ohne ihre Berücksichtigung. Als Gütemaß der Analysen wurde das Akaikes Informationskriterium (AIC) heran gezogen. Hierbei stellte sich heraus, dass der AIC Parameter ohne Berücksichtigen der Einnahmedauer kleiner war als bei seiner Berücksichtigung. Somit spiegelte das Ergebnis der Analyse ohne Berücksichtigen der Episodendauer die zu untersuchende Beobachtung besser wider als ein Einschluss der Episodendauer in die Analyse. Die Ergebnisse der Analyse mit Berücksichtigen der Einnahmedauer waren daher zu verwerfen. Dies war insbesondere deshalb von Bedeutung, da unter Berücksichtigen der Einnahmedauer keine Signifikanz mehr vorlag.

Eine höhere Aussagekraft der Analyse ohne Berücksichtigung einer Einnahmedauer ist insofern nachvollziehbar, wenn man annimmt, dass ein Auftreten unerwünschter Ereignisse zu einem baldigen Wiedervorstellen beim behandelnden Arzt/Ärztin führte und dann vom Arzt/Ärztin ein Medikamentenwechsel beschlossen wurde. Somit wäre eine längere Episodendauer, d.h. Behandlungsdauer am ehesten ein Maß für eine gute Verträglichkeit des Medikaments gewesen, so dass ihre Länge nicht als ein zu berücksichtigender Zeitfaktor für das Auftreten unerwünschter Ereignisse in die Analyse einbezogen werden musste.

Untermauert wurde jene These durch die Tatsache, dass die Kinder, unabhängig von einer spezifischen Medikation, früher den behandelnden Arzt/Ärztin aufsuchten, wenn unerwünschte Ereignisse auftraten als in jenen Episoden, in welchen sie beschwerdefrei waren (Tabelle 5).

Zusammenfassend ließ sich daher feststellen, dass die in dieser Studie beobachtete erhöhte Häufigkeit und Anzahl des Auftretens unerwünschter Ereignisse bei einer Behandlung mit MPH-Retard-Präparaten klinisch relevant war.

### **Appetit-, Schlafstörung, Kopf- oder Bauchschmerzen**

Einen weiteren Diskussionspunkt lieferte die Frage, ob die häufigsten „unerwünschten Ereignisse“ Appetit-, Schlafstörung, Kopf- oder Bauchschmerzen den verschiedenen Medikamenten in unterschiedlichem Umfang zugeschrieben werden konnten. Eine Doppelblind-Studie von Sangal et al. (2006) zeigte, dass Einschlaf- und Appetitstörungen unter Atomoxetin seltener auftraten als unter Methylphenidat. In der hier vorliegenden Untersuchung konnte diesbezüglich jedoch kein Unterschied gefunden werden. Die einzelnen unerwünschten Ereignisse traten gleich wahrscheinlich unter den verschiedenen Medikationen auf.

Pliszka (2007) fassten zahlreiche Studien bezüglich der Nebenwirkungen von Medikamenten zur Behandlung der ADHS zusammen. Die Veröffentlichung verdeutlichte, dass auch placebokontrollierte Untersuchungen in den Placebo-Gruppen „Nebenwirkungen“ der Behandlungen beschrieben. In einer Studie von Barkley et al. (1990) waren „Nebenwirkungen“ jedoch seltener in der Placebo-Gruppe zu finden als in der Medikamenten-Gruppe. Greenhill et al. (2002) konnten in ihrer Untersuchung lediglich in Bezug auf Appetitstörungen einen signifikanten Unterschied zur Vergleichsgruppe feststellen. Keine Unterschiede wurden zwischen den Gruppen für Kopf-, Bauchschmerzen oder Schlafstörungen beobachtet.

Anhand des Verfahrens der logistischen Regressionsanalysen wurde auch im Rahmen der vorliegenden Studie das Auftreten von Kopf-, Bauchschmerzen, Ticstörungen und Schlafstörungen bei Einnahme von Medikamenten sowie bei Auslassversuchen untersucht, einem Placeboversuch ähnelnd. Es zeigte sich, dass unabhängig von einer spezifischen Medikation Appetitstörungen, Bauchschmerzen, Schlaf- und Ticstörungen nicht signifikant häufiger bei Einnahme von Medikamenten beschrieben wurden als bei Durchführung von Auslassversuchen. Seltener aufgetretene Ereignisse wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Angst- und Zwangsstörungen wurden nicht einzeln betrachtet, da die geringen Fallzahlen keine repräsentative Analyse erlaubt hätten. Es konnte jedoch davon ausgegangen werden, dass diese das Resultat nicht verändert hätten. Die Ergebnisse entsprachen somit am ehesten den Resultaten der Studie von Greenhill et al. (2002), in welcher ebenfalls für Kopf-, Bauchschmerzen und Schlafstörungen keine signifikanten Unterschiede zwischen der Medikamenten- und der Placebo-Gruppe beobachtet wurden.

Dennoch waren Auslassversuche nicht völlig einem Placebo gleichzusetzen, da diese Zeiträume noch von den vorhergegangenen Medikationen beeinflusst worden sein konnten. Somit konnte das Auftreten von Appetit-, Schlafstörung, Kopf- und Bauchschmerzen in begrenztem Umfang dennoch auf die Medikamenteneinnahme zurückgeführt werden. Sie waren jedoch nicht

grundsätzlich primär als Nebenwirkung von ADHS-Medikamenten zu sehen. Ebenfalls musste beachtet werden, dass sie insbesondere in der Kindheit auf eine vielseitige Genese zurückzuführen sind.

Da sich auch zeigte, dass unerwünschte Ereignisse vor allem zu Beginn einer medikamentösen Behandlung auftraten, im Verlauf abnahmen, und auch eine Wachstumsretardierung am deutlichsten zum Anfang der Behandlung zu verzeichnen war, konnte bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen eine Einnahme von Medikamenten insbesondere über einen längeren Zeitraum als weitestgehend unbedenklich in der ADHS Therapie angesehen werden.

### **Medikamente und Wirksamkeit**

Die genaue Funktionsweise der zentralstimulierenden Substanzen wurde in den letzten Jahren kontrovers diskutiert. Bezüglich Atomoxetin liegen zahlreiche Studien vor, die den Benefit der Einnahme anhand Placebo kontrollierten Untersuchungen analysierten und bestätigen (Michelson et al. 2001, Banaschewski et al. 2004, Biederman et al. 2002). Ebenfalls für Methylphenidat-Präparate wurde eine globale Verbesserung der Symptomatik gegenüber der Einnahme von Placebo-Präparaten festgestellt (Sinzig et al. 2004).

Es wird angenommen, dass die Funktionsweise der Stimulanzien primär das Dopamin-System betrifft. Mit Hilfe von Markierungen mit Carbon-11 des MPHs wurde bei typischer therapeutischer Dosierung von 0,5 mg/kg MPH durch Gabe eine Blockade von ca. 60% der Dopamintransporter im Striatum festgestellt (Volkow et al. 1998). PET Untersuchungen mit Bindungen von <sup>11</sup>C-Raclopride an D2-Rezeptoren demonstrierten, dass bei MPH Gabe mehr Dopamin als bei Kontrollen ausgeschüttet wird und Methylphenidat somit die Menge an Dopamin im synaptischen Spalt steigert (Volkow et al. 2001). Zur Bestimmung von DAT Dichte und Bindungskapazität wurden Untersuchungen mit SPECT herangezogen. Mit Hilfe mehrerer Dopamintransporter bindender Liganden, wie <sup>123</sup>I-Altropane, <sup>123</sup>I-IPT, <sup>99</sup>Tc-TRODAT-1 und <sup>123</sup>I-Citalopram, konnte

ebenfalls eine komplexe Dysregulation des dopaminergen Neurotransmittersystems belegt werden, in welche die Stimulanzen eingreifen.

Es wird jedoch diskutiert, worin der genaue Effekt der Stimulanzen auf das Dopamin (DA)-System liegt. Im Gegensatz zur DA-Defizit Hypothese, in der ein DA verstärkender postsynaptischer Effekt der Stimulanzen vermutet wird (Levy 1991), geht die DA-Exzess Hypothese von einem präsynaptischen Effekt der Stimulanzen aus, welche die DA-Ausschüttung reduzieren und so die DA-Antwort modulieren (Solanto 1998). Die Annahme, dass tonische Spiegel von MPH phasische Ausschüttungen von Dopamin unterdrücken und somit eher einen DA-Exzess korrigieren als einen Defizit ausgleichen, unterstützen Seeman und Madras (1998).

Neben dopaminergen Mechanismen als ein der ADHS zugrunde liegendes Defizit wird diskutiert, dass zusätzlich die noradrenergen Systeme an der Entstehung der ADHS beteiligt sind. So wird ebenfalls angenommen, dass Noradrenalin und Serotonin in der Wirksamkeit der Stimulanzen involviert sind (Plizska et al. 1996; Arnsten et al. 2006; Gainetdinov et al. 1999). Auch die Effektivität von Atomoxetin in der medikamentösen Behandlung von ADHS weist auf die Beteiligung weiterer Neurotransmittersysteme hin (Barton 2005). Bezüglich dl-Amphetamin wird ebenfalls vermutet, dass die Noradrenalin- sowie die Dopamin-Wiederaufnahme beeinflusst wird (Coyle und Snyder 1969, Ferris et al. 1972, Swanson et al. 2007).

Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der Medikamente konnten auch in dieser Studie gezogen werden. Bezüglich der Dokumentation von „günstigen Verläufen“ bei Einnahme der Medikamente und somit einer positiven Wirkung auf die Allgemeinsymptomatik von ADHS zeigten sich im Vergleich zu den Zeiträumen, in denen Auslassversuche durchgeführt wurden, keine signifikanten Unterschiede zwischen der Einnahme von Medikamenten und der Durchführung von Auslassversuchen.

Daher stellte sich die Frage, ob jene „günstigen Verläufe“ und somit allgemeine Verbesserung der Situation primär auf die Medikamente zurückzuführen seien. Da jedoch die Auslassversuche im Mittel schon nach 2,3 Monaten beendet wurden, um erneut eine Medikamenteneinnahme zu beginnen, konnte ein Benefit der Einnahme von Medikamenten in der Therapie nicht ausgeschlossen werden.

Ebenfalls zeigt die vorliegende Studie, dass unabhängig von einer spezifischen Medikation in 70-80% der Arztbesuche erneut ein schon vorher eingenommenes Medikament auch für die weitere Behandlung verschrieben wurde. Es zeigt sich auch, dass Auslassversuche in nur 31% der Arztbesuche fortgesetzt wurden, des Weiteren anschließend vor allem ein MPH-Retard-Präparat oder ein kurzwirksames Methylphenidat-Präparat verschrieben wurde. Dies verdeutlichte ebenfalls, dass die Einnahme von Medikamenten den Auslassversuchen überlegen war. Nur für sich allein betrachtet, gab die Zahl der dokumentierten „günstigen Verläufen“ diesen Sachverhalt daher nur unzureichend wieder.

Verschiedene Studien verglichen die zur Verfügung stehenden Medikamente zur Behandlung von ADHS in ihrer Wirksamkeit. Brown et al. (2005) untersuchten insbesondere Methylphenidat-Präparate sowie Amphetamin, sie konnten jedoch keine Bevorzugung eines der beiden Medikamente feststellen. In einer Metaanalyse aus publizierten und nicht publizierten Daten von Banaschewski et al. (2006) wurden Effekt-Stärken, („effect size“), und „Number Needed to Treat (NNT)“ für kurz- und langwirksame Methylphenidat-Präparate sowie für Atomoxetin berechnet. Kurzwirksame Methylphenidat-Präparate unterschieden sich in ihren Effekt-Stärken nicht von länger wirksamen MPH-Präparaten. Für beide Präparate wurden Effektstärken zwischen 0,8 - 1 herausgestellt. Atomoxetin zeigte jedoch mit 0,6 - 0,7 eine deutlich geringere Effektstärke. Zu bemerken war hierbei jedoch, dass Effekt-Stärken keine definitiven Leitlinien für den praktischen Gebrauch im Alltag darstellen, diese lediglich zusätzliche Informationen für die behandelnden Ärzte zur Erstellung

eines Behandlungsplanes liefern. Ebenfalls wurden „Number Needed to Treat“ für die verschiedenen Medikamente berechnet. Diese NNT erfasst die erwartete Anzahl an behandelten Patienten, die benötigt wird, um bei einem der Patienten eine Normalisierung der ADHS-Symptomatik zu beobachten. Es stellte sich heraus, dass die NNT für Atomoxetin und MPH-Retard-Präparate ähnlicher waren, als die oben genannten Differenzen der Effekt-Stärken zwischen jenen Präparaten hätten vermutet lassen. Somit resultierte aus der Studie, dass auch Atomoxetin als ein effektives Medikament zur Behandlung von ADHS angesehen werden kann.

Auch in der vorliegenden Untersuchung ließen sich die verschiedenen Medikamente bezüglich ihrer Wirksamkeit miteinander vergleichen. Herausgestellt wurde, dass bei Einnahme der Kombination von Atomoxetin und kurzwirksamen Methylphenidatpräparaten mehr „ungünstige Verläufe“ beschrieben wurden. Es fanden sich jedoch keine signifikanten Unterschiede in der Dokumentation „günstiger Verläufe“ zwischen den Medikationen.

Die mittlere Einnahmedauer der Medikamente sollte ebenfalls Beachtung finden. Auch diese spiegelte ein Maß für die Verträglichkeit und Zufriedenheit mit der jeweiligen Medikation wider. In der vorliegenden Studie zeigte sich, dass die mittlere Einnahmedauer bis zum Wechsel auf ein anderes Präparat zwischen den spezifischen Medikamenten und Medikamentenkombinationen deutlich variierte. Hinsichtlich der mittleren Einnahmedauer ohne Wechsel wurde für die Kombination von Atomoxetin mit einem kurzwirksamen MPH mit 2,6 Monaten eine deutlich kürzere Zeitspanne herausgestellt als für die weiteren Medikamente und Medikamentenkombinationen. Auch wurde die Kombination von Atomoxetin mit einem kurzwirksamen MPH nur in 66,7% der Fälle für die nachfolgende Episode erneut verschrieben und somit seltener als die weiteren zur Verfügung stehenden Präparate. Beachtet werden sollte hierbei jedoch, dass die Gesamtzahl der Episoden zwischen den Medikationen stark variierte und die Kombination von ATX mit einem kurzwirksamen MPH seltener als die übrigen Medikamente verschrieben wurde. Die Einnahmedauer

war somit für jene Kombination weniger aussagekräftig als für die übrigen Medikationen. Dennoch wurde hiermit das Resultat der Untersuchung von Banaschewski et al. (2006) unterstützt, welches eine geringere Effektstärke für ATX zeigte als für die weiteren Präparate.

Kurzwirksame Methylphenidat-Präparate mit einer mittleren Einnahmedauer von 9,2 Monaten und die Kombination von kurz- und langwirksamen Methylphenidat-Präparaten mit 9,5 Monaten wurden am Längsten ohne eine Unterbrechung eingenommen. Dieses Resultat unterstützte die Annahme von Pelz et al. (2007), dass insbesondere die Kombination eines kurz- und eines langwirksamen Methylphenidats zu einem guten Wirkung/Nebenwirkung-Profil führen kann.

Es wird beschrieben, dass in der klinischen Anwendung die neuen MPH-Retard-Produkte wirkungsvolle Alternativen zu kurzwirksamen Methylphenidat-Präparaten sind, da die kontinuierliche mehrstufige Freisetzung des Wirkstoffs über den Tag verteilt nach morgendlicher Einmalgabe Vorteile bieten kann (Pelz et al. 2007). Wie oben erläutert, wurden in dieser Studie bei Einnahme von MPH-Retard-Präparaten eine signifikant höhere Rate unerwünschter Ereignisse als bei Einnahme der weiteren Medikationen herausgestellt. Dem entsprechend konnte für die Kinder der Studie ein nur begrenzter Vorteil der neuen MPH-Retard-Präparate festgestellt werden. Dennoch war positiv zu vermerken, dass MPH-Retard-Präparate bei Einnahme in 77% der Arztbesuche erneut verschrieben wurden. Auch die mittlere Einnahmedauer lag bis zum Wechsel auf ein anderes Medikament für MPH-Retard-Präparate mit 7,3 Monaten im oberen Bereich der Einnahmedauer aller Medikamente. Insofern war auch bei Einnahme von Methylphenidat-Retardpräparaten ein Benefit der Medikamente anzunehmen.

Aus Ergebnissen der Studie konnte ähnlich der Aussage von Banaschewski et al. (2006) geschlossen werden, dass kurzwirksame Methylphenidat-Präparate nicht durch die neuen langwirksamen Präparate und Atomoxetin ersetzt werden

sollten, die neuen Medikamente vielmehr zusätzlich einzusetzen sind, um das Therapie-Angebot für die Kinder zu erweitern. Da eine individuelle Anpassung an die jeweiligen Erfordernisse der verschiedenen tageszeitabhängigen Bedürfnisse der Kinder und Jugendlichen nötig ist, sollte im Praxisalltag das weitreichende Angebot genutzt werden, um individuell eine optimale Medikamenteneinstellung zu erzielen. Wie die Ergebnisse dieser Studie nahe legen, sollten vor allem Kombinationstherapien mit kurz- und langwirksamen Methylphenidatpräparaten in der medikamentösen Therapie der ADHS ihre Anwendung finden, da diese ein günstiges Wirkungs-/ Nebenwirkungsprofil aufweisen. In Therapien mit Methylphenidat-Retardpräparaten sowie der Kombination von Atomoxetin und kurzwirksamen Methylphenidatpräparaten muss im Einzelfall beurteilt werden, ob das Profil eine zufriedenstellende Medikamenteneinstellung erzielt. Anhand von geplanten Auslassversuchen kann zwischenzeitlich überprüft werden, welche Symptomatik ohne Medikation weiterhin besteht und ob sowie in welcher Dosis eine weiterführende Medikation zielführend wäre.

## **6. Limitationen der Untersuchungen**

Es ist kritisch zu hinterfragen, ob die Dokumentation von ungünstigen oder günstigen Verläufen sowie von unerwünschten Ereignissen in vollem Umfang auf das Medikament der jeweiligen Episode bezogen werden kann. Es muss davon ausgegangen werden, dass die Medikation aus den vorhergegangenen Episoden in gewissem Maße diese Therapieverläufe sowie das Auftreten von unerwünschten Ereignissen beeinflusst haben konnten. Das gilt in gleichem Maße auch für die Episoden der analysierten Auslassversuche. Dies limitierte die Möglichkeit, exakte Angaben zu Ereignis-Raten der einzelnen Medikamente zu erstellen.

Obwohl es die dieser Studie zugrunde liegenden Dokumentationen nicht zuließen, den Therapieeffekt der verschiedenen Medikamente in Form von standardisierten Rating-Scales weitergehend zu differenzieren, ist die Dokumentationsmethode dieser Studie mit der Methode einer populationsbasierten Langzeit-Studie von Barbaresi et al. (2006) vergleichbar.

## 7. Zusammenfassung

Anhand des Datenmaterials von 103 Patienten einer Kinder- und Jugendpsychiatrischen Praxis mit der Diagnose Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) wurde eine retrospektive Analyse des medikamentösen Behandlungsverlaufes durchgeführt. Fokussiert wurde auf erwünschte und unerwünschte Effekte der medikamentösen Behandlung mit Methylphenidat, Amphetamin und Atomoxetin in verschiedenen galenischen Zubereitungen.

Das erste ADHS-bezogene Arztgespräch erfolgte im Alter von durchschnittlich 8,6 Jahren, die ersten Medikamentenverordnungen folgten mit etwa einjährigem Abstand zum Erstgespräch. Bei 90% der Kinder wurden Komorbiditäten festgestellt. Kinder mit einer Hyperaktivität (ICD 10; F 90.1) wiesen signifikant häufiger und mehr komorbide Störungen auf als Kinder ohne Hyperaktivität (ICD 10; F 90.0). Die häufigsten Komorbiditäten waren Störungen des Sozialverhaltens und Entwicklungsstörungen.

Als Monotherapien wurden Methylphenidat in kurzwirksamen Zubereitungen (IR-MPH) und in retardierten Präparationen, Atomoxetin (ATX) und Amphetamin verordnet. Kombiniert wurden mit abnehmender Häufigkeit IR-MPH mit retardiertem MPH, ATX mit retardiertem MPH, ATX mit IR-MPH, Amphetamin mit IR-MPH und Amphetamin mit ATX. Auslassversuche wurden ebenfalls durchgeführt. Bezüglich der Einnahmedauer zeigten sich medikamentenspezifische Unterschiede: IR-MPH wurde als Monotherapie und in Kombination mit retardiertem MPH am längsten ohne Medikamentenwechsel eingenommen.

Bei 90% der Kinder wurden unerwünschte Ereignisse beschrieben. Im ersten Halbjahr nach Therapiebeginn wurden signifikant mehr unerwünschte Ereignisse dokumentiert als in den nachfolgenden Behandlungshalbjahren. Im Durchschnitt wurde bei jedem fünften Arztbesuch ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert. Am häufigsten waren Schlafstörungen, Appetitstörungen,

Ticstörungen und Bauchschmerzen. Insbesondere in den ersten Monaten der medikamentösen Therapie wiesen die Kinder Wachstumsverzögerungen auf. Auch im weiteren Verlauf der Behandlung waren geringfügige Verzögerungen zu beobachten. Bei Einnahme von MPH-Retardpräparaten wurden signifikant häufiger unerwünschte Ereignisse beschrieben als bei Therapien mit den übrigen Medikamenten und Medikamentenkombinationen oder bei Durchführung von Auslassversuchen. Alle weiteren Medikamente und Medikamentenkombinationen unterschieden sich nicht hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Ereignisse voneinander oder von den Auslassversuchen.

Die therapeutischen Effekte wurden von den behandelnden Ärzten zu fast einem Drittel als „günstig“ eingestuft, ohne dass signifikante Unterschiede zwischen den Medikamenten und Medikamentenkombinationen bestanden. „Ungünstige Verläufe“ wurden signifikant häufiger unter der Kombination von ATX mit einem IR-MPH-Präparat beschrieben.

Die Studie legt nahe, dass in der medikamentösen Therapie der ADHS IR-MPH als Monotherapie sowie in Kombination mit retardiertem MPH aufgrund des günstigen Profils bevorzugt werden sollte. Bei Therapien mit MPH-Retardpräparaten sowie der Kombination von ATX mit IR-MPH muss das Wirkungs-/ Nebenwirkungsprofil im Einzelfall beurteilt werden.

## Anhang

Anhang, Tabelle 1: Body-Mass-Index (BMI; kg/m<sup>2</sup>) Jungen, Kromeyer-Hauschild et al. 2001

ALTER [Jahre]	P3	P10	P25	P50(M)	P75	P90	P97
0	10,2	11,01	11,81	12,68	13,53	14,28	15,01
0,5	14,38	15,06	15,8	16,7	17,69	18,66	19,72
1	14,58	15,22	15,93	16,79	17,76	18,73	19,81
1,5	14,31	14,92	15,6	16,44	17,4	18,37	19,47
2	14	14,58	15,25	16,08	17,03	18,01	19,14
2,5	13,73	14,31	14,97	15,8	16,76	17,76	18,92
3	13,55	14,13	14,79	15,62	16,59	17,62	18,82
3,5	13,44	14,01	14,67	15,51	16,5	17,56	18,8
4	13,36	13,94	14,6	15,45	16,46	17,54	18,83
4,5	13,3	13,88	14,55	15,42	16,45	17,56	18,9
5	13,24	13,83	14,51	15,4	16,46	17,61	19,02
5,5	13,2	13,8	14,5	15,4	16,5	17,71	19,19
6	13,18	13,79	14,51	15,45	16,59	17,86	19,44
6,5	13,19	13,82	14,56	15,53	16,73	18,07	19,76
7	13,23	13,88	14,64	15,66	16,92	18,34	20,15
7,5	13,29	13,96	14,76	15,82	17,14	18,65	20,6
8	13,37	14,07	14,9	16,01	17,4	19,01	21,11
8,5	13,46	14,18	15,05	16,21	17,68	19,38	21,64
9	13,56	14,31	15,21	16,42	17,97	19,78	22,21
9,5	13,67	14,45	15,38	16,65	18,27	20,19	22,78
10	13,8	14,6	15,57	16,89	18,58	20,6	23,35
10,5	13,94	14,78	15,78	17,14	18,91	21,02	23,91
11	14,11	14,97	16	17,41	19,24	21,43	24,45
11,5	14,3	15,18	16,24	17,7	19,58	21,84	24,96
12	14,5	15,41	16,5	17,99	19,93	22,25	25,44
12,5	14,73	15,66	16,77	18,3	20,27	22,64	25,88
13	14,97	15,92	17,06	18,62	20,62	23,01	26,28
13,5	15,23	16,19	17,35	18,94	20,97	23,38	26,64
14	15,5	16,48	17,65	19,26	21,3	23,72	26,97
14,5	15,77	16,76	17,96	19,58	21,63	24,05	27,26
15	16,04	17,05	18,25	19,89	21,95	24,36	27,53
15,5	16,31	17,33	18,55	20,19	22,26	24,65	27,77
16	16,57	17,6	18,83	20,48	22,55	24,92	27,99
16,5	16,83	17,87	19,11	20,77	22,83	25,18	28,2
17	17,08	18,13	19,38	21,04	23,1	25,44	28,4
17,5	17,32	18,39	19,64	21,31	23,36	25,68	28,6
18	17,56	18,63	19,89	21,57	23,61	25,91	28,78

**Anhang, Tabelle 2: Body-Mass-Index (BMI; kg/m<sup>2</sup>) Mädchen, Kromeyer-Hauschild et al. 2001**

<b>ALTER [Jahre]</b>	<b>P3</b>	<b>P10</b>	<b>P25</b>	<b>P50(M)</b>	<b>P75</b>	<b>P90</b>	<b>P97</b>
0	10,2	10,99	11,75	12,58	13,4	14,12	14,81
0,5	13,86	14,55	15,29	16,16	17,08	17,95	18,85
1	14,14	14,81	15,53	16,4	17,32	18,25	19,22
1,5	13,94	14,59	15,32	16,19	17,16	18,11	19,15
2	13,68	14,33	15,05	15,93	16,93	17,92	19,03
2,5	13,46	14,1	14,82	15,71	16,73	17,76	18,92
3	13,29	13,93	14,64	15,54	16,57	17,64	18,84
3,5	13,16	13,79	14,51	15,42	16,46	17,56	18,81
4	13,06	13,69	14,42	15,33	16,4	17,54	18,85
4,5	13	13,64	14,37	15,31	16,41	17,58	18,97
5	12,97	13,61	14,36	15,32	16,46	17,69	19,16
5,5	12,94	13,6	14,36	15,35	16,53	17,83	19,4
6	12,92	13,59	14,37	15,39	16,63	17,99	19,67
6,5	12,93	13,62	14,42	15,48	16,77	18,21	20,01
7	12,98	13,69	14,52	15,62	16,98	18,51	20,44
7,5	13,06	13,8	14,66	15,81	17,24	18,86	20,93
8	13,16	13,92	14,82	16,03	17,53	19,25	21,47
8,5	13,27	14,06	15	16,25	17,83	19,65	22,01
9	13,38	14,19	15,17	16,48	18,13	20,04	22,54
9,5	13,48	14,33	15,34	16,7	18,42	20,42	23,04
10	13,61	14,48	15,53	16,94	18,72	20,8	23,54
10,5	13,76	14,66	15,74	17,2	19,05	21,2	24,03
11	13,95	14,88	15,99	17,5	19,4	21,61	24,51
11,5	14,18	15,14	16,28	17,83	19,78	22,04	25
12	14,45	15,43	16,6	18,19	20,18	22,48	25,47
12,5	14,74	15,75	16,95	18,56	20,58	22,91	25,92
13	15,04	16,07	17,3	18,94	20,98	23,33	26,33
13,5	15,35	16,4	17,64	19,3	21,36	23,71	26,7
14	15,65	16,71	17,97	19,64	21,71	24,05	27,01
14,5	15,92	17	18,27	19,95	22,02	24,35	27,26
15	16,18	17,26	18,53	20,22	22,28	24,59	27,45
15,5	16,4	17,49	18,76	20,45	22,5	24,77	27,57
16	16,6	17,69	18,96	20,64	22,67	24,91	27,65
16,5	16,78	17,87	19,14	20,81	22,82	25,02	27,69
17	16,95	18,04	19,31	20,96	22,95	25,11	27,72
17,5	17,11	18,2	19,47	21,11	23,07	25,2	27,74
18	17,27	18,36	19,62	21,25	23,19	25,28	27,76

Anhang, Tabelle 3: Anzahl komorbider Störungen pro Jahr

Anzahl komorbider Störungen pro Jahr	Anzahl der Kinder	Kumulierte Prozente	Anzahl komorbider Störungen pro Jahr	Anzahl der Kinder	Kumulierte Prozente	Anzahl komorbider Störungen pro Jahr	Anzahl der Kinder	Kumulierte Prozente	Anzahl komorbider Störungen pro Jahr	Anzahl der Kinder	Kumulierte Prozente
0,00	10	9,7	0,76	1	34,0	1,28	1	58,3	1,88	1	84,5
0,20	1	10,7	0,78	1	35,0	1,37	1	59,2	2,03	1	85,4
0,24	1	11,7	0,78	1	35,9	1,39	1	60,2	2,08	1	86,4
0,28	1	12,6	0,79	1	36,9	1,43	1	61,2	2,12	1	87,4
0,28	1	13,6	0,85	1	37,9	1,48	1	62,1	2,29	1	88,3
0,30	1	14,6	0,87	1	38,8	1,49	1	63,1	2,30	1	89,3
0,31	1	15,5	0,90	1	39,8	1,49	1	64,1	2,47	1	90,3
0,34	1	16,5	0,91	1	40,8	1,50	1	65,0	2,64	1	91,3
0,36	1	17,5	0,93	1	41,7	<b>1,52</b>	1	<b>66,0</b>	2,69	1	92,2
0,43	1	18,4	0,93	1	42,7	1,53	1	67,0	2,74	1	93,2
0,46	1	19,4	0,93	1	43,7	1,53	2	68,9	2,82	1	94,2
0,48	1	20,4	0,98	1	44,7	1,54	1	69,9	3,13	1	95,1
0,50	1	21,4	1,00	1	45,6	1,55	1	70,9	3,14	1	96,1
0,54	1	22,3	1,01	1	46,6	1,55	1	71,8	3,39	1	97,1
0,58	1	23,3	1,04	1	47,6	1,56	1	72,8	3,51	1	98,1
0,59	1	24,3	1,05	1	48,5	1,59	1	73,8	4,65	1	99,0
0,59	1	25,2	1,07	1	49,5	1,60	1	74,8	<b>4,96</b>	1	<b>100</b>
0,60	1	26,2	1,12	1	50,5	1,63	1	75,7	Ge-	103	
0,65	1	27,2	1,15	1	51,5	1,67	1	76,7	samt		
0,69	1	28,2	1,16	1	52,4	1,69	2	78,6			
0,70	1	29,1	1,19	1	53,4	1,70	1	79,6			
0,71	1	30,1	1,20	1	54,4	1,71	1	80,6			
0,75	1	31,1	1,22	1	55,3	1,72	1	81,6			
0,75	1	32,0	1,27	1	56,3	1,79	1	82,5			
<b>0,76</b>	1	<b>33,0</b>	1,28	1	57,3	1,84	1	83,5			

Anhang, Tabelle 4: Medikamentenwechsel pro Jahr

Anzahl komorbider Störungen pro Jahr	Anzahl der Kinder	Kumulierte Prozente	Anzahl komorbider Störungen pro Jahr	Anzahl der Kinder	Kumulierte Prozente	Anzahl komorbider Störungen pro Jahr	Anzahl der Kinder	Kumulierte Prozente	Anzahl komorbider Störungen pro Jahr	Anzahl der Kinder	Kumulierte Prozente
0,00	7	6,8	0,66	1	31,1	1,21	1	55,3	1,99	1	80,6
0,17	1	7,8	0,69	1	32,0	1,25	1	56,3	2,08	2	82,5
0,23	1	8,7	<b>0,70</b>	1	<b>33,0</b>	1,26	1	57,3	2,14	1	83,5
0,24	1	9,7	0,71	1	34,0	1,27	1	58,3	2,17	1	84,5
0,32	1	10,7	0,75	1	35,0	1,28	1	59,2	2,20	1	85,4
0,39	1	11,7	0,75	1	35,9	1,28	1	60,2	2,30	1	86,4
0,39	1	12,6	0,76	1	36,9	1,35	1	61,2	2,40	1	87,4
0,39	1	13,6	0,78	1	37,9	1,36	1	62,1	2,59	1	88,3
0,40	1	14,6	0,79	1	38,8	1,38	1	63,1	2,74	2	90,3
0,40	1	15,5	0,80	1	39,8	1,39	1	64,1	2,92	1	91,3
0,42	1	16,5	0,83	1	40,8	1,45	1	65,0	2,96	1	92,2
0,43	1	17,5	0,84	1	41,7	<b>1,47</b>	1	<b>66,0</b>	2,99	1	93,2
0,53	1	18,4	0,88	1	42,7	1,50	1	67,0	3,45	1	94,2
0,55	1	19,4	0,89	1	43,7	1,53	1	68,0	3,57	1	95,1
0,56	1	20,4	0,90	1	44,7	1,55	1	68,9	3,70	1	96,1
0,56	1	21,4	0,93	1	45,6	1,57	1	69,9	3,80	1	97,1
0,57	1	22,3	0,97	1	46,6	1,60	1	70,9	4,96	1	98,1
0,58	1	23,3	1,01	1	47,6	1,69	1	71,8	5,47	1	99,0
0,60	1	24,3	1,04	1	48,5	1,70	1	72,8	<b>6,50</b>	1	<b>100</b>
0,60	1	25,2	1,05	1	49,5	1,74	1	73,8	Ge-		
0,61	1	26,2	1,06	1	50,5	1,88	1	74,8	samt	103	
0,61	1	27,2	1,13	1	51,5	1,92	1	75,7			
0,63	1	28,2	1,14	1	52,4	1,93	2	77,7			
0,65	1	29,1	1,19	1	53,4	1,93	1	78,6			
0,66	1	30,1	1,21	1	54,4	1,94	1	79,6			

**Anhang, Tabelle 5: Gruppen-Einteilung der Medikamentenwechsel, geschlechtsspezifisch**

	Medikamentenwechsel			Gesamt
	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	
<b>Männlich</b>	29	31	32	92
<b>Weiblich</b>	5	3	3	11
<b>Gesamt</b>	34	34	35	103

**Anhang, Tabelle 6: Gruppen-Einteilung der Medikamentenwechsel, subtypenspezifisch**

	Gruppen			Gesamt
	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	
<b>Aufmerksamkeits-Störung</b>	11	9	12	32
<b>Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens</b>	23	25	23	71
<b>Gesamt</b>	34	34	35	103

**Anhang, Tabelle 7: Summe Unerwünschter Ereignisse,  
2. Halbjahr minus 1. Halbjahr nach Therapiebeginn**

- a Anzahl unerw. E. im 2. Halbjahr < Anzahl unerw. E. im 1. Halbjahr  
 b Anzahl unerw. E. im 2. Halbjahr > Anzahl unerw. E. im 1. Halbjahr  
 c Anzahl unerw. E. im 2. Halbjahr = Anzahl unerw. E. im 1. Halbjahr

	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Negative Ränge	41(a)	28,18	1155,50
Positive Ränge	14(b)	27,46	384,50
Bindungen	25(c)		
Gesamt	80		
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)			0,001

**Anhang, Tabelle 8: Summe Unerwünschter Ereignisse,  
3. Halbjahr minus 1. Halbjahr nach Therapiebeginn**

- a Anzahl unerw. E. im 3. Halbjahr < Anzahl unerw. E. im 1. Halbjahr  
 b Anzahl unerw. E. im 3. Halbjahr > Anzahl unerw. E. im 1. Halbjahr  
 c Anzahl unerw. E. im 3. Halbjahr = Anzahl unerw. E. im 1. Halbjahr

	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Negative Ränge	36(a)	25,75	927,00
Positive Ränge	14(b)	24,86	348,00
Bindungen	27(c)		
Gesamt	77		
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)			0,005

**Anhang, Tabelle 9: Summe Unerwünschter Ereignisse,  
4. Halbjahr minus 1. Halbjahr nach Therapiebeginn**

- a Anzahl unerw. E. im 4. Halbjahr < Anzahl unerw. E. im 1. Halbjahr  
 b Anzahl unerw. E. im 4. Halbjahr > Anzahl unerw. E. im 1. Halbjahr  
 c Anzahl unerw. E. im 4. Halbjahr = Anzahl unerw. E. im 1. Halbjahr

	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Negative Ränge	21(a)	18,17	381,50
Positive Ränge	13(b)	16,42	213,50
Bindungen	30(c)		
Gesamt	64		
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)			0,146

**Anhang, Tabelle 10: Summe Unerwünschter Ereignisse,  
5. Halbjahr minus 1. Halbjahr nach Therapiebeginn**

- a Anzahl unerw. E. im 5. Halbjahr < Anzahl unerw. E. im 1. Halbjahr
- b Anzahl unerw. E. im 5. Halbjahr > Anzahl unerw. E. im 1. Halbjahr
- c Anzahl unerw. E. im 5. Halbjahr = Anzahl unerw. E. im 1. Halbjahr

	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Negative Ränge	21(a)	19,79	415,50
Positive Ränge	12(b)	12,13	145,50
Bindungen	17(c)		
Gesamt	50		
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)			0,014

**Anhang, Tabelle 11: Summe Unerwünschter Ereignisse,  
3. Halbjahr minus 2. Halbjahr nach Therapiebeginn**

- a Anzahl unerw. E. im 3. Halbjahr < Anzahl unerw. E. im 2. Halbjahr
- b Anzahl unerw. E. im 3. Halbjahr > Anzahl unerw. E. im 2. Halbjahr
- c Anzahl unerw. E. im 3. Halbjahr = Anzahl unerw. E. im 2. Halbjahr

	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Negative Ränge	14(a)	15,79	221,00
Positive Ränge	18(b)	17,06	307,00
Bindungen	43(c)		
Gesamt	75		
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)			0,409

**Anhang, Tabelle 12: Summe Unerwünschter Ereignisse,  
4. Halbjahr minus 2. Halbjahr nach Therapiebeginn**

- a Anzahl unerw. E. im 4. Halbjahr < Anzahl unerw. E. im 2. Halbjahr
- b Anzahl unerw. E. im 4. Halbjahr > Anzahl unerw. E. im 2. Halbjahr
- c Anzahl unerw. E. im 4. Halbjahr = Anzahl unerw. E. im 2. Halbjahr

	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Negative Ränge	13(a)	14,35	186,50
Positive Ränge	20(b)	18,73	374,50
Bindungen	29(c)		
Gesamt	62		
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)			0,081

**Anhang, Tabelle 13: Summe Unerwünschter Ereignisse,  
5. Halbjahr minus 2. Halbjahr nach Therapiebeginn**

- a Anzahl unerw. E. im 5. Halbjahr < Anzahl unerw. E. im 2. Halbjahr  
b Anzahl unerw. E. im 5. Halbjahr > Anzahl unerw. E. im 2. Halbjahr  
c Anzahl unerw. E. im 5. Halbjahr = Anzahl unerw. E. im 2. Halbjahr

	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Negative Ränge	10(a)	11,80	118,00
Positive Ränge	13(b)	12,15	158,00
Bindungen	25(c)		
Gesamt	48		
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)			0,525

**Anhang, Tabelle 14: Summe Unerwünschter Ereignisse,  
4. Halbjahr minus 3. Halbjahr nach Therapiebeginn**

- a Anzahl unerw. E. im 4. Halbjahr < Anzahl unerw. E. im 3. Halbjahr  
b Anzahl unerw. E. im 4. Halbjahr > Anzahl unerw. E. im 3. Halbjahr  
c Anzahl unerw. E. im 4. Halbjahr = Anzahl unerw. E. im 3. Halbjahr

	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Negative Ränge	13(a)	14,92	194,00
Positive Ränge	20(b)	18,35	367,00
Bindungen	28(c)		
Gesamt	61		
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)			0,110

**Anhang, Tabelle 15: Summe Unerwünschter Ereignisse,  
5. Halbjahr minus 3. Halbjahr nach Therapiebeginn**

- a Anzahl unerw. E. im 5. Halbjahr < Anzahl unerw. E. im 3. Halbjahr  
b Anzahl unerw. E. im 5. Halbjahr > Anzahl unerw. E. im 3. Halbjahr  
c Anzahl unerw. E. im 5. Halbjahr = Anzahl unerw. E. im 3. Halbjahr

	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Negative Ränge	12(a)	11,29	135,50
Positive Ränge	11(b)	12,77	140,50
Bindungen	25(c)		
Gesamt	48		
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)			0,937

**Anhang, Tabelle 16: Summe Unerwünschter Ereignisse,  
5. Halbjahr minus 4. Halbjahr nach Therapiebeginn**

- a Anzahl unerw. E. im 5. Halbjahr < Anzahl unerw. E. im 4. Halbjahr  
 b Anzahl unerw. E. im 5. Halbjahr > Anzahl unerw. E. im 4. Halbjahr  
 c Anzahl unerw. E. im 5. Halbjahr = Anzahl unerw. E. im 4. Halbjahr

	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Negative Ränge	16(a)	12,78	204,50
Positive Ränge	8(b)	11,94	95,50
Bindungen	25(c)		
Gesamt	49		
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)			0,108

**Anhang, Tabelle 17: Schlafstörung ohne Berücksichtigung der  
Episodendauer / Logistische Regressionsanalyse  
Akaikes Informationskriterium (AIC) = 549,6  
(smaller is better / kleiner ist besser)**

<b>Auftreten von Schlafstörung</b>	<b>Schätz- wert</b>	<b>Standard- fehler</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Unterer Bereich (Konf.- Intervall)</b>	<b>Oberer Bereich (Konf.- Intervall)</b>
<b>Mittelwert des persönlichen Niveaus unter Referenz- medikation</b>	-3.27	0.50	<0.0001	-4.26	-2.27
<b>IR-MPH</b>	-0.16	0.51	0.7560	-1.19	0.86
<b>MPH-Retard Präparat</b>	0.74	0.50	0.1436	-0.25	1.75
<b>IR-MPH + MPH-Retard Präparat</b>	-0.06	0.53	0.9088	-1.12	0.99
<b>ATX</b>	-0.70	0.72	0.3339	-2.14	0.73
<b>ATX + MPH-Retard Präparat</b>	-0.51	0.79	0.5180	-2.08	1.05
<b>ATX + IR-MPH</b>	0.18	1.20	0.8758	-2.20	2.58
<b>Amphetamin</b>	0.28	0.66	0.6718	-1.04	1.61
<b>Varianz des persönlichen Niveaus</b>	-0.08	0.29	0.7664	-0.66	0.48

**Anhang, Tabelle 18: Schlafstörung mit Berücksichtigung der  
Episodendauer / Logistische Regressionsanalyse  
Akaike Informationskriterium (AIC) = 587,8  
(smaller is better / kleiner ist besser)**

<b>Auftreten von Schlafstörung</b>	<b>Schätz- wert</b>	<b>Standard- fehler</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Unterer Bereich (Konf.- Intervall)</b>	<b>Oberer Bereich (Konf.- Intervall)</b>
<b>Mittelwert des persönlichen Niveaus unter Referenz- medikation</b>	-3.10	0.54	<.0001	-4.18	-2.03
<b>IR-MPH</b>	0.75	0.55	0.1786	-0.35	1.84
<b>MPH-Retard Präparat</b>	1.81	0.54	<b>0.0011</b>	0.74	2.89
<b>IR-MPH + MPH-Retard Präparat</b>	1.05	0.57	0.0674	-0.08	2.18
<b>ATX</b>	-0.49	0.75	0.5171	-1.98	1.00
<b>ATX + MPH-Retard Präparat</b>	-0.13	0.82	0.8759	-1.75	1.49
<b>ATX + IR-MPH</b>	0.39	1.23	0.7502	-2.04	2.82
<b>Amphetamin</b>	0.98	0.71	0.17	-0.43	2.40
<b>Varianz des persönlichen Niveaus</b>	0.07	0.28	0.80	-0.49	0.63

**Anhang, Tabelle 19: Appetitstörung ohne Berücksichtigung der  
Episodendauer / Logistische Regressionsanalyse  
Akaike Informationskriterium (AIC) = 449,2  
(smaller is better / kleiner ist besser)**

<b>Auftreten von Appetit- störung</b>	<b>Schätz- wert</b>	<b>Standard- fehler</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Unterer Bereich (Konf.- Intervall)</b>	<b>Oberer Bereich (Konf.- Intervall)</b>
<b>Mittelwert des persönlichen Niveaus unter Referenz- medikation</b>	-3.94	0.73	<0.0001	0.05	-5.39
<b>IR-MPH</b>	0.81	0.74	0.2793	0.05	-0.66
<b>MPH-Retard Präparat</b>	0.77	0.75	0.3025	0.05	-0.71
<b>IR-MPH + MPH-Retard Präparat</b>	0.93	0.75	0.2204	0.05	-0.56
<b>ATX</b>	0.47	0.89	0.5946	0.05	-1.29
<b>ATX + MPH-Retard Präparat</b>	-0.73	1.25	0.5565	0.05	-3.22
<b>ATX + IR-MPH</b>	0.92	1.29	0.4757	0.05	-1.64
<b>Amphetamin</b>	0.84	0.89	0.3445	0.05	-0.92
<b>Varianz des persönlichen Niveaus</b>	-0.79	0.51	0.1261	0.05	-1.81

**Anhang, Tabelle 20: Appetitstörung mit Berücksichtigung der  
Episodendauer / Logistische Regressionsanalyse  
Akaike Informationskriterium (AIC) = 476,5  
(smaller is better / kleiner ist besser)**

<b>Auftreten von Appetit- störung</b>	<b>Schätz- wert</b>	<b>Standard- fehler</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Unterer Bereich (Konf.- Intervall)</b>	<b>Oberer Bereich (Konf.- Intervall)</b>
<b>Mittelwert des persönlichen Niveaus unter Referenz- medikation</b>	-3.78	0.77	<0.0001	-5.29	-2.25
<b>IR-MPH</b>	1.59	0.77	<b>0.0413</b>	0.06	3.12
<b>MPH-Retard Präparat</b>	1.80	0.78	<b>0.0227</b>	0.26	3.33
<b>IR-MPH + MPH-Retard Präparat</b>	2.06	0.79	<b>0.0102</b>	0.50	3.63
<b>ATX</b>	0.6452	0.9173	0.4834	-1.17	2.46
<b>ATX + MPH-Retard Präparat</b>	-0.28	1.27	0.8246	-2.80	2.23
<b>ATX + IR-MPH</b>	1.15	1.32	0.3875	-1.47	3.77
<b>Amphetamin</b>	1.59	0.91	0.0843	-0.22	3.41
<b>Varianz des persönlichen Niveaus</b>	-0.43	0.42	0.3121	-1.26	0.41

**Anhang, Tabelle 21: Bauchschmerzen ohne Berücksichtigung der  
Episodendauer / Logistische Regressionsanalyse  
Akaike Informationskriterium (AIC) = 286,4  
(smaller is better / kleiner ist besser)**

<b>Auftreten von Bauch- schmerzen</b>	<b>Schätz- wert</b>	<b>Standard- fehler</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Unterer Bereich (Konf.- Intervall)</b>	<b>Oberer Bereich (Konf.- Intervall)</b>
<b>Mittelwert des persönlichen Niveaus unter Referenz- medikation</b>	-4.76	1.03	<.0001	-6.82	-2.70
<b>IR-MPH</b>	0.92	1.04	0.3784	-1.14	2.99
<b>MPH-Retard Präparat</b>	0.55	1.06	0.6044	-1.55	2.65
<b>IR-MPH + MPH-Retard Präparat</b>	0.63	1.06	0.5536	-1.48	2.75
<b>ATX</b>	0.44	1.25	0.7207	-2.03	2.92
<b>ATX + MPH-Retard Präparat</b>	0.12	1.45	0.9303	-2.75	3.00
<b>ATX + IR-MPH</b>	-20	7.0 E+4	0.9998	-1.38 E+5	1.38 E+5
<b>Amphetamin</b>	1.42	1.16	0.2247	-0.89	3.74
<b>Varianz des persönlichen Niveaus</b>	-0.60	0.81	0.4567	-2.22	1.00

**Anhang, Tabelle 22: Bauchschmerzen mit Berücksichtigung der  
Episodendauer / Logistische Regressionsanalyse  
Akaike Informationskriterium (AIC) = 285,4  
(smaller is better / kleiner ist besser)**

<b>Auftreten von Bauch- schmerzen</b>	<b>Schätz- wert</b>	<b>Standard- fehler</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Unterer Bereich (Konf.- Intervall)</b>	<b>Oberer Bereich (Konf.- Intervall)</b>
<b>Mittelwert des persönlichen Niveaus unter Referenz- medikation</b>	-4.51	1.06	<0.0001	-6.62	-2.40
<b>IR-MPH</b>	1.49	1.06	0.1649	-0.62	3.60
<b>MPH-Retard Präparat</b>	1.42	1.08	0.1901	-0.72	3.56
<b>IR-MPH + MPH-Retard Präparat</b>	1.57	1.09	0.1521	-0.59	3.74
<b>ATX</b>	0.60	1.27	0.6392	-1.92	3.11
<b>ATX + MPH-Retard Präparat</b>	0.55	1.48	0.7130	-2.39	3.48
<b>ATX + IR-MPH</b>	-20.63	71850	0.9998	-142551	142510
<b>Amphetamin</b>	2.1018	1.1907	0.0806	-0.2602	4.4637
<b>Varianz des persönlichen Niveaus</b>	-0.09	0.60	0.8838	-1.27	1.09

**Anhang, Tabelle 23: Ticstörung ohne Berücksichtigung der  
Episodendauer/ Logistische Regressionsanalyse  
Akaike Informationskriterium (AIC) = 342,1  
(smaller is better / kleiner ist besser)**

<b>Auftreten von Ticstörung</b>	<b>Schätz- wert</b>	<b>Standard- fehler</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Unterer Bereich (Konf.- Intervall)</b>	<b>Oberer Bereich (Konf.- Intervall)</b>
<b>Mittelwert des persönlichen Niveaus unter Referenz- medikation</b>	-6.17	1.17	<0.0001	-8.50	-3.83
<b>IR-MPH</b>	1.75	1.11	0.1187	-0.45	3.96
<b>MPH-Retard Präparat</b>	1.65	1.14	0.1517	-0.61	3.91
<b>IR-MPH + MPH-Retard Präparat</b>	1.04	1.16	0.3749	-1.27	3.36
<b>ATX</b>	1.69	1.21	0.1670	-0.72	4.11
<b>ATX + MPH-Retard Präparat</b>	0.60	1.55	0.6998	-2.49	3.69
<b>ATX + IR-MPH</b>	-19.6	2 E+4	0.9993	-4 E+4	4 E+4
<b>Amphetamin</b>	-0.92	1.59	0.5633	-4.09	2.24
<b>Varianz des persönlichen Niveaus</b>	1.35	0.30	<0.0001	0.74	1.96

Anhang, Tabelle 24: Ticstörung mit Berücksichtigung der Episodendauer /  
 Logistische Regressionsanalyse  
 Akaikes Informationskriterium (AIC) = 347,4  
 (smaller is better / kleiner ist besser)

Auftreten von Ticstörung	Schätzwert	Standardfehler	p-Wert	Unterer Bereich (Konf.-Intervall)	Oberer Bereich (Konf.-Intervall)
Mittelwert des persönlichen Niveaus unter Referenzmedikation	-5.82	1.18	<0.0001	-8.16	-3.48
IR-MPH	2.47	1.12	<b>0.0290</b>	0.26	4.69
MPH-Retard Präparat	2.41	1.14	<b>0.0374</b>	0.14	4.68
IR-MPH + MPH-Retard Präparat	1.87	1.17	0.1128	-0.45	4.20
ATX	1.53	1.22	0.2150	-0.90	3.95
ATX + MPH-Retard Präparat	0.88	1.56	0.5759	-2.2192	3.9704
ATX + IR-MPH	-19.63	22476	0.9993	-44606	44567
Amphetamin	-0.36	1.57	0.8181	-3.48	2.75
Varianz des persönlichen Niveaus	1.42	0.31	<.0001	0.82	2.03

Anhang, Tabelle 25: Anzahl „ungünstiger Verläufe“ pro Jahr

Anzahl komorbider Störungen pro Jahr	Anzahl der Kinder	Kumulierte Prozente		Anzahl komorbider Störungen pro Jahr	Anzahl der Kinder	Kumulierte Prozente		Anzahl komorbider Störungen pro Jahr	Anzahl der Kinder	Kumulierte Prozente		Anzahl komorbider Störungen pro Jahr	Anzahl der Kinder	Kumulierte Prozente
0,00	6	5,8		0,77	2	31,1		1,31	1	55,3		2,03	1	80,6
0,17	1	6,8		0,78	1	32,0		1,32	1	56,3		2,05	1	81,6
0,30	1	7,8		<b>0,78</b>	1	<b>33,0</b>		1,32	1	57,3		2,08	1	82,5
0,39	1	8,7		0,83	1	34,0		1,39	2	59,2		2,09	1	83,5
0,42	1	9,7		0,83	1	35,0		1,49	1	60,2		2,12	1	84,5
0,45	1	10,7		0,84	1	35,9		1,49	1	61,2		2,24	1	85,4
0,46	1	11,7		0,87	1	36,9		1,55	1	62,1		2,24	1	86,4
0,46	1	12,6		0,88	1	37,9		1,55	1	63,1		2,29	1	87,4
0,47	1	13,6		0,88	1	38,8		1,57	1	64,1		2,38	1	88,3
0,48	1	14,6		0,89	1	39,8		1,66	1	65,0		2,48	1	89,3
0,49	1	15,5		0,90	1	40,8		<b>1,69</b>	1	<b>66,0</b>		2,51	1	90,3
0,53	1	16,5		0,91	1	41,7		1,70	1	67,0		2,56	1	91,3
0,56	1	17,5		0,94	1	42,7		1,73	1	68,0		2,59	1	92,2
0,57	1	18,4		0,96	1	43,7		1,74	1	68,9		2,65	1	93,2
0,58	1	19,4		1,04	1	44,7		1,75	1	69,9		2,68	1	94,2
0,58	1	20,4		1,05	1	45,6		1,76	1	70,9		2,74	1	95,1
0,61	1	21,4		1,06	1	46,6		1,78	1	71,8		3,39	1	96,1
0,62	1	22,3		1,12	1	47,6		1,80	1	72,8		3,66	1	97,1
0,62	1	23,3		1,13	1	48,5		1,81	1	73,8		3,70	1	98,1
0,64	1	24,3		1,14	1	49,5		1,81	1	74,8		5,26	1	99,0
0,65	1	25,2		1,15	1	50,5		1,85	1	75,7		<b>8,94</b>	<b>1</b>	<b>100</b>
0,69	1	26,2		1,17	1	51,5		1,86	1	76,7		Ge-	103	
0,70	1	27,2		1,19	1	52,4		1,91	1	77,7		samt		
0,72	1	28,2		1,19	1	53,4		1,93	1	78,6				
0,73	1	29,1		1,27	1	54,4		1,94	1	79,6				

Anhang, Tabelle 26: Anzahl „günstiger Verläufe“ pro Jahr

Anzahl komorbider Störungen pro Jahr	Anzahl der Kinder	Kumulierte Prozente	Anzahl komorbider Störungen pro Jahr	Anzahl der Kinder	Kumulierte Prozente	Anzahl komorbider Störungen pro Jahr	Anzahl der Kinder	Kumulierte Prozente	Anzahl komorbider Störungen pro Jahr	Anzahl der Kinder	Kumulierte Prozente
0,00	1	1,0	1,38	1	26,2	2,23	1	55,3	2,91	1	79,6
0,40	1	1,9	1,50	1	27,2	2,29	1	56,3	2,97	1	80,6
0,48	1	2,9	1,52	2	29,1	2,30	1	57,3	2,99	1	81,6
0,52	1	3,9	1,53	1	30,1	2,31	1	58,3	2,99	1	82,5
0,56	1	4,9	1,53	1	31,1	2,33	1	59,2	3,01	1	83,5
0,69	1	5,8	1,62	1	32,0	2,33	1	60,2	3,05	1	84,5
0,71	1	6,8	<b>1,62</b>	1	<b>33,0</b>	2,39	1	61,2	3,09	1	85,4
0,77	1	7,8	1,62	1	34,0	2,44	1	62,1	3,14	2	87,4
0,77	1	8,7	1,69	1	35,0	2,48	1	63,1	3,42	1	88,3
0,78	1	9,7	1,69	2	36,9	2,48	1	64,1	3,47	1	89,3
0,79	1	10,7	1,70	1	37,9	2,49	1	65,0	3,57	1	90,3
0,87	1	11,7	1,75	1	38,8	<b>2,54</b>	1	<b>66,0</b>	3,65	1	91,3
0,88	1	12,6	1,78	1	39,8	2,56	1	67,0	3,65	1	92,2
0,93	1	13,6	1,81	1	40,8	2,59	1	68,0	3,70	1	93,2
0,96	1	14,6	1,88	1	41,7	2,62	1	68,9	4,19	1	94,2
0,97	1	15,5	1,91	1	42,7	2,64	1	69,9	4,29	1	95,1
0,97	1	16,5	1,92	2	44,7	2,65	1	70,9	4,69	1	96,1
0,98	1	17,5	1,99	1	45,6	2,66	1	71,8	6,19	1	97,1
1,06	1	18,4	2,03	1	46,6	2,66	1	72,8	6,72	1	98,1
1,16	1	19,4	2,05	1	47,6	2,67	1	73,8	7,75	1	99,0
1,19	2	21,4	2,08	3	50,5	2,68	1	74,8	<b>11,38</b>	1	<b>100</b>
1,23	1	22,3	2,12	1	51,5	2,80	1	75,7	Ge-		
1,28	1	23,3	2,13	1	52,4	2,82	1	76,7	samt	103	
1,30	1	24,3	2,15	1	53,4	2,86	1	77,7			
1,34	1	25,2	2,23	1	54,4	2,87	1	78,6			

**Anhang, Tabelle 27: Auftreten „günstiger Verläufe“ ohne Berücksichtigung der Episodendauer / Logistische Regressionsanalyse  
Akaike Informationskriterium (AIC) = 990,2  
(smaller is better / kleiner ist besser)**

<b>Auftreten günstiger Verläufe</b>	<b>Schätzwert</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Unterer Bereich (Konf.-Intervall)</b>	<b>Oberer Bereich (Konf.-Intervall)</b>
<b>Mittelwert des persönlichen Niveaus unter Referenzmedikation</b>	-1.03	0.25	<0.0001	-1.52	-0.55
<b>IR-MPH</b>	0.20	0.26	0.4447	-0.31	0.71
<b>MPH-Retard Präparat</b>	0.13	0.26	0.6153	-0.39	0.65
<b>IR-MPH + MPH-Retard Präparat</b>	0.18	0.26	0.5028	-0.35	0.70
<b>ATX</b>	0.11	0.32	0.7462	-0.54	0.75
<b>ATX + MPH-Retard Präparat</b>	0.38	0.34	0.2613	-0.29	1.05
<b>ATX + IR-MPH</b>	-0.69	0.68	0.3116	-2.03	0.65
<b>Amphetamin</b>	0.16	0.35	0.6480	-0.53	0.85
<b>Varianz des persönlichen Niveaus</b>	-4.02	1.93	0.0394	-7.85	-0.20

Anhang, Tabelle 28: Auftreten „günstiger Verläufe“ mit Berücksichtigung der Episodendauer / Logistische Regressionsanalyse  
 Akaikes Informationskriterium (AIC) = 1224,5  
 (smaller is better / kleiner ist besser)

Auftreten günstiger Verläufe	Schätzwert	Standardfehler	p-Wert	Unterer Bereich (Konf.-Intervall)	Oberer Bereich (Konf.-Intervall)
Mittelwert des persönlichen Niveaus unter Referenzmedikation	-0.83	0.28	0.0039	-1.39	-0.27
IR-MPH	0.54	0.29	0.0669	-0.04	1.11
MPH-Retard Präparat	0.55	0.29	0.0605	-0.02	1.13
IR-MPH + MPH-Retard Präparat	0.71	0.30	<b>0.0190</b>	0.12	1.31
ATX	-0.18	0.36	0.6243	-0.89	0.54
ATX + MPH-Retard Präparat	0.51	0.39	0.1967	-0.27	1.29
ATX + IR-MPH	-1.71	0.76	<b>0.0266</b>	-3.22	-0.20
Amphetamin	0.61	0.42	0.1460	-0.22	1.44
Varianz des persönlichen Niveaus	-1.00	0.25	0.0001	-1.49	-0.51

**Anhang, Tabelle 29: Auftreten „ungünstiger Verläufe“ ohne Berücksichtigung der Episodendauer / Logistische Regressionsanalyse  
Akaike Informationskriterium (AIC) = 834,1  
(smaller is better / kleiner ist besser)**

<b>Auftreten ungünstiger Verläufe</b>	<b>Schätzwert</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Unterer Bereich (Konf.-Intervall)</b>	<b>Oberer Bereich (Konf.-Intervall)</b>
<b>Mittelwert des persönlichen Niveaus unter Referenzmedikation</b>	-1.78	0.30	<.0001	-2.38	-1.17
<b>IR-MPH</b>	0.25	0.31	0.4331	-0.38	0.88
<b>MPH-Retard Präparat</b>	0.44	0.32	0.1696	-0.19	1.07
<b>IR-MPH + MPH-Retard Präparat</b>	0.36	0.32	0.2687	-0.28	1.00
<b>ATX</b>	0.17	0.40	0.6633	-0.61	0.96
<b>ATX + MPH-Retard Präparat</b>	0.05	0.43	0.9145	-0.81	0.90
<b>ATX + IR-MPH</b>	1.35	0.56	<b>0.0167</b>	0.25	2.45
<b>Amphetamin</b>	0.48	0.41	0.2396	-0.33	1.30
<b>Varianz des persönlichen Niveaus</b>	-3.29	1.31	0.0138	-5.89	-0.68

Anhang, Tabelle 30: Auftreten „ungünstiger Verläufe“ mit Berücksichtigung der Episodendauer / Logistische Regressionsanalyse  
 Akaikes Informationskriterium (AIC) = 994,1  
 (smaller is better / kleiner ist besser)

Auftreten ungünstiger Verläufe	Schätzwert	Standardfehler	p-Wert	Unterer Bereich (Konf.-Intervall)	Oberer Bereich (Konf.-Intervall)
Mittelwert des persönlichen Niveaus unter Referenzmedikation	-1.77	0.33	<.0001	-2.43	-1.11
IR-MPH	0.66	0.34	0.0580	-0.02	1.34
MPH-Retard Präparat	0.95	0.34	<b>0.0066</b>	0.27	1.63
IR-MPH + MPH-Retard Präparat	1.04	0.35	<b>0.0038</b>	0.34	1.74
ATX	0.01	0.43	0.9810	-0.84	0.86
ATX + MPH-Retard Präparat	-0.07	0.48	0.8920	-1.02	0.89
ATX + IR-MPH	0.67	0.64	0.2954	-1.02	0.89
Amphetamin	0.96	0.47	<b>0.0450</b>	0.02	1.90
Varianz des persönlichen Niveaus	-0.97	0.28	0.0008	-1.53	-0.42

**Anhang, Tabelle 31: Mediane 1. Halbjahr (0 - ½ Jahr) und 2. Halbjahr (½ - 1 Jahr) nach Therapiebeginn**

2. Halbjahr minus 1. Halbjahr nach Therapiebeginn

- a 2. Halbjahr < 1. Halbjahr
- b 2. Halbjahr > 1. Halbjahr
- c 2. Halbjahr = 1. Halbjahr

	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Negative Ränge	19(a)	12,21	232,00
Positive Ränge	5(b)	13,60	68,00
Bindungen	30(c)		
Gesamt	54		
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)			0,016

**Anhang, Tabelle 32: Mediane 1. Halbjahr (0 - ½ Jahr) und 3. Halbjahr (1 - 1½ Jahre) nach Therapiebeginn**

3. Halbjahr minus 1. Halbjahr nach Therapiebeginn

- a 3. Halbjahr < 1. Halbjahr
- b 3. Halbjahr > 1. Halbjahr
- c 3. Halbjahr = 1. Halbjahr

	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Negative Ränge	17(a)	12,59	214,00
Positive Ränge	8(b)	13,88	111,00
Bindungen	28(c)		
Gesamt	53		
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)			0,154

**Anhang, Tabelle 33: 1. Halbjahr (0 - ½ Jahr) und 4. Halbjahr (1½ - 2 Jahre) nach Therapiebeginn**

4. Halbjahr minus 1. Halbjahr nach Therapiebeginn

- a 4. Halbjahr < 1. Halbjahr
- b 4. Halbjahr > 1. Halbjahr
- c 4. Halbjahr = 1. Halbjahr

	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Negative Ränge	15(a)	11,20	168,00
Positive Ränge	6(b)	10,50	63,00
Bindungen	20(c)		
Gesamt	41		
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)			0,063

**Anhang, Tabelle 34: 1. Halbjahr (0 - ½ Jahr) und 5. Halbjahr (2 - 2½ Jahre) nach Therapiebeginn**

5. Halbjahr minus 1. Halbjahr nach Therapiebeginn

- a 5. Halbjahr < 1. Halbjahr
- b 5. Halbjahr > 1. Halbjahr
- c 5. Halbjahr = 1. Halbjahr

	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Negative Ränge	12(a)	8,88	106,50
Positive Ränge	4(b)	7,38	29,50
Bindungen	14(c)		
Gesamt	30		
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)			0,043

**Anhang, Tabelle 35: 1. Halbjahr (0 - ½ Jahr) und Zeitraum über 2½ Jahre nach Therapiebeginn**

> 2 ½ Jahre minus 1. Halbjahr nach Therapiebeginn

a > 2 ½ Jahre < 1. Halbjahr

b > 2 ½ Jahre > 1. Halbjahr

c > 2 ½ Jahre = 1. Halbjahr

	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Negative Ränge	11(a)	8,09	89,00
Positive Ränge	3(b)	5,33	16,00
Bindungen	11(c)		
Gesamt	25		
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)			0,020

**Anhang, Tabelle 36: 2. Halbjahr (½ - 1 Jahr) und 3. Halbjahr (1 - 1½ Jahre) nach Therapiebeginn**

3. Halbjahr minus 2. Halbjahr nach Therapiebeginn

a 3. Halbjahr < 2. Halbjahr

b 3. Halbjahr > 2. Halbjahr

c 3. Halbjahr = 2. Halbjahr

	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Negative Ränge	14(a)	13,00	182,00
Positive Ränge	12(b)	14,08	169,00
Bindungen	33(c)		
Gesamt	59		
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)			0,853

**Anhang, Tabelle 37: 2. Halbjahr ( $\frac{1}{2}$  - 1 Jahr) und 4. Halbjahr ( $1\frac{1}{2}$  - 2 Jahre) nach Therapiebeginn**

4. Halbjahr minus 2. Halbjahr nach Therapiebeginn

- a 4. Halbjahr < 2. Halbjahr
- b 4. Halbjahr > 2. Halbjahr
- c 4. Halbjahr = 2. Halbjahr

	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Negative Ränge	13(a)	9,38	122,00
Positive Ränge	5(b)	9,80	49,00
Bindungen	27(c)		
Gesamt	45		
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)			0,088

**Anhang, Tabelle 38: 2. Halbjahr ( $\frac{1}{2}$  - 1 Jahr) und 5. Halbjahr (2 -  $2\frac{1}{2}$  Jahre) nach Therapiebeginn**

5. Halbjahr minus 2. Halbjahr nach Therapiebeginn

- a 5. Halbjahr < 2. Halbjahr
- b 5. Halbjahr > 2. Halbjahr
- c 5. Halbjahr = 2. Halbjahr

	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Negative Ränge	12(a)	8,50	102,00
Positive Ränge	4(b)	8,50	34,00
Bindungen	19(c)		
Gesamt	35		
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)			0,064

**Anhang, Tabelle 39: 2. Halbjahr (1/2 - 1 Jahr) und der Zeitraum über 2 1/2 Jahre nach Therapiebeginn**

> 2 1/2 Jahre minus 2. Halbjahr nach Therapiebeginn

- a > 2 1/2 Jahre < 2. Halbjahr
- b > 2 1/2 Jahre > 2. Halbjahr
- c > 2 1/2 Jahre = 2. Halbjahr

	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Negative Ränge	10(a)	7,45	74,50
Positive Ränge	4(b)	7,63	30,50
Bindungen	13(c)		
Gesamt	27		
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)			0,143

**Anhang, Tabelle 40: 3. Halbjahr (1 - 1 1/2 Jahre) und 4. Halbjahr (1 1/2 - 2 Jahre) nach Therapiebeginn**

4. Halbjahr minus 3. Halbjahr nach Therapiebeginn

- a 4. Halbjahr < 3. Halbjahr
- b 4. Halbjahr > 3. Halbjahr
- c 4. Halbjahr = 3. Halbjahr

	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Negative Ränge	12(a)	11,00	132,00
Positive Ränge	9(b)	11,00	99,00
Bindungen	29(c)		
Gesamt	50		
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)			0,513

**Anhang, Tabelle 41: 3. Halbjahr (1 - 1½ Jahre) und 5. Halbjahr (2 - 2½ Jahre) nach Therapiebeginn**

5. Halbjahr minus 3. Halbjahr nach Therapiebeginn

a 5. Halbjahr < 3. Halbjahr

b 5. Halbjahr > 3. Halbjahr

c 5. Halbjahr = 3. Halbjahr

	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Negative Ränge	10(a)	9,20	92,00
Positive Ränge	7(b)	8,71	61,00
Bindungen	22(c)		
Gesamt	39		
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)			0,432

**Anhang, Tabelle 42: 3. Halbjahr (1 - 1½ Jahre) und der Zeitraum über 2½ Jahre nach Therapiebeginn**

> 2½ Jahre minus 3. Halbjahr nach Therapiebeginn

a > 2½ Jahre < 3. Halbjahr

b > 2½ Jahre > 3. Halbjahr

c > 2½ Jahre = 3. Halbjahr

	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Negative Ränge	8(a)	7,13	57,00
Positive Ränge	5(b)	6,80	34,00
Bindungen	17(c)		
Gesamt	39		
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)			0,396

## Literaturangaben

Accili D, Fishburn CS, Drago J, Steiner H, Lachowicz JE; Park BH, Gauda EB, Lee EJ, Cool MH, Sibley DR, Gerfen CR, Westphal H, Fuchs S: A targeted mutation of the D3 dopamine receptor gene is associated with hyperactivity in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93(5):1945-1949

Allen A, Kurlan R, Gilbert D, Dunn D, Sallee F, Dittmann R, Wehmeier P, Spencer T: Die Behandlung von Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung und komorbider Tic-Störung mit Atomoxetin. *Kinderärztekongress Bremen* 2005.

American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practise parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002; 41:26S-49S

Arnsten AF: Fundamentals of attention-deficit/hyperactivity disorder: circuits and pathways. *J Clin Psychiatry*. 2006; 67 Suppl 8:7-12

Aylward EH, Reiss AL, Reader MJ, Singer HS, Brown JE, Denckla MB: Basal ganglia volumes in children with attention- deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 1996;11:112-115

Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, Zuddas A, Asherson P, Buitelaar J, Danckaerts M, Dopfner M, Faraone SV, Rothenberger A, Sergeant J, Steinhausen HC, Sonuga-Barke EJ, Taylor E: Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006;15(8):476-495. Epub 2006

Banaschewski T, Roessner V, Dittman RW, Santosh PJ, Rothenberger A: Non-stimulant medications in the treatment of ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004;13 Suppl 1:1102-116

Bannon MJ, Michelhaugh SK, Wang J, Sacchetti P (2001) The humane dopamine transporter gene: gene organization, transcriptional regulation, and potential involvement in neuropsychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2001;11(6):449-455

Barbarese W, Slavica K, Colligan RC, Leibson CL, Jacobsen SJ: Long-term Stimulant Medication Treatment of Attention- Deficit/Hyperactivity Disorder: Results from a Population- Based Study. *J Dev Behav Pediatr* 2006; 27:1-10

Barkley R, McMurray M, Edelbrock C, Robbins K: Side effects of Methylphenidate in children with Attention Deficit Hyperactive Disorder: A systematic, placebo-controlled Evaluation. *Pediatrics*. 1990;86:184-192

Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K: Young adult follow-up of hyperactive children: antisocial activities and drug use. *J Child Psychol Psychiatry* 2004;45(2):195-211

Barkley RA: Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Handbook for Diagnosis and Treatment, 2nd edition. New York 1998; Guilford Press

Barry RJ, Clarke AR & Johnstone SJ: A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Qualitative and quantitative electroencephalography. *Clinical Neurophysiology* 2003;114:171–183

Barton: Atomoxetine: a new pharmacotherapeutic approach in the management of attention deficit/hyperactivity disorder. *Arch Dis Child* 2005;90 Suppl 1:126-29

Baumgaertl A, Wolraich M, Dietrich M: Comparison of diagnostic criteria of attention deficit hyperactivity disorder in a German elementary school sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:629-638

Biederman J, Faraone SV, Milberger S, Jetton JG, Chen L, Mick E, Greene RW, Russell RL: Is childhood oppositional defiant disorder a precursor to adolescent conduct disorder? Findings from a four-year follow-up study of children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35(9):1193-1204

Biederman J, Heiligenstein JH, Faries DE, Galil N, Dittmann R, Emslie GJ, Kratochvil CJ, Laws HF, Schuh KJ, Atomoxetine ADHD Study Group: Efficacy of atomoxetine versus placebo in school-age girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2002;110:e75

Biederman J, Monuteaux MC, Spencer T, Wilens T, MacPherson H, Faraone SV: Stimulant Therapy and Risk for Subsequent Substance Use Disorders in Male Adults With ADHD: A Naturalistic Controlled 10-Year Follow-Up Study *Am J Psychiatry* Published March 3, 2008 doi: 10.1176/appi.ajp.2007.07091486 © 2008 American Psychiatric Association

Biedermann J Faraone SV, Monuteaux MC, Plunkett EA, Gifford , Spencer T: Growth deficits and attention-deficit/hyperactivity disorder revisited: impact of gender, development and treatment. *Pediatrics* 2003;111:1010-1016

Borcherding B, Keysor C, Rapoport J, Armass E. Motor/vocal tics and compulsive behaviors on stimulant drugs. *Psychiatry Res* 1990;33:83-94

Brassett-Grundy A, Butler N: Prevalence and adult outcomes of Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder, Evidence from a 30-year prospective longitudinal study. Bedford group for livecourse and statistical studies, Institute of education, University of London 2004:1-24

Brown RT, Amler RW, Freeman WS, Perrin JM, Stein MT, Feldman HM, Pierce K, Wolraich ML; American Academy of Pediatrics Committee on Quality Improvement; American Academy of Pediatrics Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: overview of the evidence. *Pediatrics* 2005;115(6):e749-757

Brown TE. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder with Obsessive-Compulsive Disorder. In: Brown TE (Ed.). *Attention-Deficit Disorders and Comorbidities in Children, Adolescents and Adults*. Washington, DC, American Psychiatric Press 2000:209-230

Bundesärztekammer: Stellungnahme zur „Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)“, *Deutsches Ärzteblatt* 2005 Jg.102 Heft 51-52: 3609-3616

California, Irvine, California Stimulant medications for the treatment of ADHD: Efficacy and limitations. *MRDD Research Reviews* 1999;5:215-224

Carey MP, Diewald LM, Esposito FJ, Pellicano MP, Gironi Carnevale UA, Sergeant JA, Papa M, Sadile AG : Differential distribution, affinity and plasticity of dopamine D-1 and D-2 receptors in the target sites of the mesolimbic system in an animal model of ADHD. *Behav Brain Res* 1998,94(1):173-185

Castellanos FX, Giedd JN, Berquin PC, Walter JM, Sharp W, Tran T, Vaituzis AC, Blumenthal JD, Nelson J, Bastian TM, Zijdenbos A, Evans AC, Rapoport JL: Quantitative brain magnetic resonance imaging in girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(3):289-295

Castellanos FX, Giedd JN, March WL, Hamburger SD, Vaituzis AC, Dickstein DP, Sarfatti SE, Vauss YC, Snell JW, Lange N, Kaysen D, Krain AL, Ritchie GF, Rajapakse JC, Rapoport JL: Quantitative magnetic brain resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996,53(7):607-616

Cheon KA, Ryu YH, Kim YK, Namkoong K, Kim CH, Lee JD: Dopamine transporter density in the basal ganglia assessed with (123I) IPT SPET in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:306-311

Civelli O: Molecular biology of the dopamine receptor subtypes In psychopharmacology; the fourth generation of progress. Edited by Bloom F, Kupfer D New York: Raven Press 1995:155-161

Comings DE. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder with Tourette Syndrome. In Brown TE (Ed.): *Attention-Deficit Disorders and Comorbidities in Children, Adolescents and Adults*. Washington, DC, American Psychiatric Press 2000: 363-391

Cooper JR ; Bloom FE, Roth RH : The biochemical basis of neuropharmacology. Oxford University press, New York 1982

Costello EJ, Erkanli A, Federman E, Angold A: Development of psychiatric comorbidity with substance abuse in adolescents: effects of timing and sex. *J Clin Child Psychol* 1999; 28(3):298-311

Coyle JT, Snyder SH: Catecholamine uptake by synaptosomes in homogenates of rat brain: stereospecificity in different areas. *J Pharmacol Exp Ther* 1969;170(2):221-231

DeJong W, Lindhorst A: The nigrostriatal dopamine system and the development of hypertension in the spontaneous hypertensive rat. *Arch Mal Couer Vaiss* 1996;88:1193-1196

Denckla M, Bemporad J, MacKay M. Tics following methylphenidate administration. *JAMA* 1976; 235:1349-1351

Döpfner M, Breuer D, Schürmann S, Metternich TW, Rademacher C, Lehmkuhl G: Effectiveness of an adaptive multimodal treatment in children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder—global outcome. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004;13 Suppl 1:117-129

Döpfner M, Schürmann S, Lehmkuhl G: Hyperkinetische Störungen. In F. Petermann (Hrsg.), *Fallbuch der klinischen Kinderpsychologie und -psychotherapie*, 2. Aufl. Göttingen: Hogrefe 2000:47-70

Dougherty DD, Bonab AA, Spencer TJ, Rauch SL, Madras BK, Fishman AL: Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 1999 18-25;354(9196):2132-2133

Douglas VI: Attentional and cognitive problems. In M. Rutter (ed.), *Developmental neuropsychiatry* (pp. 280-329). New York: Guilford 1983

DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. (4 ed.), American Psychiatric Association, Washington D.C. 1994

Dt. Ges. f. Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie u.a. (Hrsg.): *Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter*. 2. überarbeitete Auflage 2003, Deutscher Ärzte Verlag, ISBN: 3-7691-0421-8

Durston S, Fossella JA, Casey BJ, Hulshoff Pol HE, Galvan A, Schnack HG, Steenhuis MP, Minderaa RB, Buitelaar JK, Kahn RS, van Engeland H: Differential effects of DRD4 and DAT1 genotype on fronto-striatal gray matter volumes in a sample of subjects with attention deficit hyperactivity disorder, their siblings, and controls. *Mol Psychiatry* 2005;10(7):678-685

Faraone SV, Wilens T. : Does stimulant treatment lead to substance use disorders? J Clin Psychiatry 2003;64 Suppl 11:9-13

Ferber L, Lehmkuhl G, Köster I, Döpfner M, Schubert I, Fröhlich J, Ihle P: Methylphenidatgebrauch in Deutschland: Versicherungsbezogene epidemiologische Studie über die Entwicklung von 1998 bis 2000. Dtsch Arztebl 2003; 100: A 41-46 [Heft 1-2]

Feron F. J., Hendriksen J. G., van Kroonenburgh M. J., Blom-Coenjaerts C., Kessels A. G., Jolles J., Weber WE, Vles JS: Dopamine transporter in attention-deficit hyperactivity disorder normalizes after cessation of methylphenidate. Pediatr Neurol 2005;33(3):179-183

Ferris RM, Tang FL, Maxwell RA: A comparison of the capacities of isomers of amphetamine, deoxypipradrol and methylphenidate to inhibit the uptake of tritiated catecholamines into rat cerebral cortex slices, synaptosomal preparations of rat cerebral cortex, hypothalamus and striatum and into adrenergic nerves of rabbit aorta. J Pharmacol Exp Ther 1972;181(3):407-416

Filipek PA, Semrud- Clikeman M, Steingard RJ, Renshaw PF, Kennedy DN, Biederman J: Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. Neurology 1997, 48: 589-601

Fröhlich J, Döpfner M, Biegert H, Lehmkuhl G: [General practice of pedagogic management by teachers of hyperkinetic attention deficit disordered children in the classroom.] Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr 2002a;51(6):494-506

Fröhlich J, Döpfner M, Berner W, Lehmkuhl G: [Treatment effects of combined cognitive behavioral therapy with parent training in hyperkinetic syndrome.] Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr 2002b;51(6):476-493

Gainetdinov RR, Wetsel WC, Jones SR, Levin ED, Jaber M, Caron MG: Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. Science 1999; 283(5400):397-401

Gerlach M, Banaschewski T, Warnke A, Rothenberger A : Ist ein Parkinson-Syndrom als Spätfolge einer Methylphenidatbehandlung im Kindesalter möglich? Nervenheilkunde 2003;22:80-84

Gill M, Daly G, Heron S, Hawl Z, Fitzgerald M: Confirmation of association between attention deficit hyperactivity disorder and a dopamine transporter polymorphism. Mol Psychiatry 1997;2:311-313

Gillberg CH, Gillberg IC, Rasmussen P, Kadesjö BK, Söderström H, Rastam M, Johnson M, Rothenberger A, Niklasson L: Co-existing disorders in ADHD - implications for diagnosis and intervention. Eur Child Adolesc Psychiatry 2004;13:1/80-1/92

Giros B, Jaber M, Jones SR, Wightman RM, Caron MG: Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature* 1996;379(6566):606-612

Gittelman-Klein R, Mannuzza S: Hyperactive boys almost grown up. III. Methylphenidate effects on ultimate height. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:1131-1134

Hallowell EM, Ratey JJ: *Zwanghaft zerstreut. ADD – die Unfähigkeit, aufmerksam zu sein.* Reinbek, Rowohlt 1998

Huss M: Vorbereitung der Erhebung und Auswertung zur Prävalenz des Aufmerksamkeits-Defizit- Hyperaktivitäts-Syndroms (ADHS) in Deutschland im Rahmen des Kinder und Jugendsurveys des Robert- Koch- Instituts. Abschlussbericht an das Bundesministerium für Gesundheit und soziale Sicherung (BMGS), Bonn: BMGS 2004

Hüther G: Funkstille im Frontalhirn.: *Spiegel* 2002;11:220-222

ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems-German Modification, ICD-10-GM. (10 ed.) 2004

Jensen PS: Attention deficit hyperactivity disorder, State of the science, Best practices, Kingston, NJ: Civic Research Institute; 2002

Karatekin C, Asarnow RF: Working memory in childhood-onset schizophrenia and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Research* 1998;80(2):165-176

Katusic SK, Barbaresi WJ, Colligan RC, Weaver AL, Leibson CL, Jacobsen SJ.: Psychostimulant treatment and risk for substance abuse among young adults with a history of attention-deficit/hyperactivity disorder: a population-based, birth cohort study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;15(5):764-776

Krause HK, Dresel S, Krause J, Kung HF, Tatsch K: Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: Effects of methylphenidat as measured by single photon emission computed tomography. *Neuroscience letters* 2000; 285:107-110

Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V, von Hippel A, Jaeger U, Johnsen D, Korte W, Menner K, Müller G, Müller JM, Niemann-Pilatus A, Remer T, Schaefer F, Wittchen HU, Zabransky S, Zellner K, Ziegler A, Hebebrand J: Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 8, 2001;149:807-818

Law S, Schachar R. Do typical clinical doses of methylphenidate cause tics in children treated for attention-deficit hyperactivity disorder? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:944-951

Leckman SF, Cohen DS. Tic disorders. In: Lewis M (ed): Child and Psychiatry Comprehensive Textbook. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1991: 613-621

Levy F, Swanson JM: Timing, space and ADHD: the dopamine theory revisited., Aust N Z J Psychiatry 2001;35(4):504-511

Levy F: The dopamine theory of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Aust N Z J Psychiatry 1991;25(2):277-283

Lilly: Fachinformation STRATTERA, Stand Sept. 2005

Lipkin P, Goldstein J, Adesman A. Tics and dyskinesias associated with stimulant treatment in attention deficit hyperactivity disorder. Arch Pediatr Adolesc Med 1994;148:859-861

Lonely J, Whaley-Klahn MA, Ponto LB, Adney K: Predictors of adolescent height and weight in hyperkinetic boys treated with methylphenidate (proceedings). Psychopharmacol Bull 1981;17:132-134

Loo SK, Barkley RA: Clinical utility of EEG in attention deficit hyperactivity disorder. Appl Neuropsychol 2005;12(2):64-76

Lou HC, Henriksen L, Bruhn P: Focal cerebral hypoperfusion in children with dysphasia and/or attention deficit disorder. Arch Neurol 1984;41(8):825-829

Max JE, Fox PT, Lancaster JL, Kochunov P, Mathews K, Manes FF, Robertson BA, Arndt S, Robin DA, Lansing AE: Putamen lesions and the development of attention-deficit/hyperactivity symptomatology. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002;41(5):563-571

McCarty R, Kopin IJ: Patterns of behavioural development in spontaneously hypertensive rats and Wistar-Kyoto normotensive controls. Dev Psychobiol 1979;12(3):239-243

Michelson D, Faries D, Wernicke J, Kelsey D, Kendrick K, Sallee R, Spencer T, Atomoxetine ADHD Study Group: Atomoxetine in the Treatment of Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Response Study. Pediatrics 2001;108:1-9

Milberger S; Biederman J, Faraone SV, Guite J, Tsuang MT: Pregnancy, delivery and infancy complications and attention deficit hyperactivity disorder: issues of gene-environment interaction. Biol Psychiatry 1997;41(1):65-75

MTA Cooperative Group, National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD Follow-up: changes in effectiveness and growth after the end of treatment. Pediatrics 2004;113:762-769

Nigg JT: Is ADHD a disinhibitory disorder? *Psychological Bulletin* 2001;127(5): 571-598

Nikolaus S, Antke C, Beu M, Kley K, Larisch R, Wirrwar A, Muller HW: In-vivo quantification of dose-dependent dopamine transporter blockade in the rat striatum with small animal SPECT. *Nucl Med Commun* 2007;28(3):207-213

Papa M, Sellitti S, Sadile AG: Remodeling of neural networks in the anterior forbrain of an animal model of hyperactivity and attention deficits as monitored by molecular imaging probes. *Neurosci Biobehav Rev* 2000;24(1):149-156

Pelz R, Banaschewski T, Becker K: Methylphenidate of Retard Forms in Children and Adolescents with ADHD - an Overview. *Klin Padiatr.* 2007 Dec 21 [Epub ahead of print]

Pliszka SR: Pharmacologic Treatment of Attention- Deficit/Hyperactivity Disorder: Efficacy, Safety and Mechanisms of Action, published online: 23 January 2007

Pliszka, Steven RMD, Matthews, Thomas LMD, Braslow, Kenneth JMD, Watson, Melissa AMD: Comparative Effects of Methylphenidate and Mixed Salts Amphetamine on Height and Weight in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45(5):520-526

Pliszka SR, McCracken JT, & Maas JW: Catecholamines in attention-deficit hyperactivity disorder: current perspectives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35(3):264-272

Poulton A, Cowell CT: Slowing of growth in height and weight on stimulants: a characteristic pattern. *J Paediatr Child Health* 2003;39(3):180-185

Poulton A: Growth on stimulant medication; clarifying the confusion: a review, *Archives of Disease in Childhood* 2005;90:801-806

Rasmussen P, Gillberg C: Natural outcome of ADHD with developmental coordination disorder at age 22 years: a controlled, longitudinal, community-based study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39(11):1424-1431

Roth R, Elsworth J: Biochemical pharmacology of midbrain dopamine neurons. In *psychopharmacology; The Fourth Generation of Progress*. Edited by Bloom F, Kupfer D. New York: Raven Press; 1995: 227-243

Russell V, de Villiers A, Sagvolden T, Lamm M, Taljaard J: Altered dopaminergic function in the prefrontal cortex, nucleus accumbens and caudate-putamen of an animal model of attention-deficit hyperactivity disorder--the spontaneously hypertensive rat. *Brain Res* 1995;676(2):343-351

Rutter M, Roy P, Kreppner J,: Institutional cares as a risk factor for inattention/overactivity. In: Sandberg S. (Hg.): Hyperactivity and Attention Disorders of Childhood. Cambridge, UK: Cambridge University Press 2002:417-434

Safer D, Allen R: Factors influencing the suppressant effects of two stimulant drugs on growth of hyperactive children. *J Pediatr* 1973;51:660-667

Safer DJ, Allen RP, Barr E: Depression of growth in hyperactive children on stimulant drugs. *N Engl J Med* 1972;287:217-220

Safer DJ, Allen RP, Barr E: Growth rebound after termination of stimulant drugs. *J Pediatr* 1975;86:113-116

Sandberg S: Psychosocial contributions. In: Sandberg S. (Hg.): Hyperactivity and Attention Disorders of Childhood. Cambridge, UK: Cambridge University Press 2002:367-416

Sangal RB, Owens J, Allen AJ, Sutton V, Schuh K, Kelsey D: Effects of atomoxetine and methylphenidate on sleep in children with ADHD. *Sleep* 2006;29(12):1573-1585

Satterfield JH, Cantwell DP, Schell A, Blaschke T: Growth of hyperactive children treated with methylphenidate. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36:212-217

Satterfield JH, Faller KJ, Crinella FM, Schell AM, Swanson JM, Homer LD: A 30-year prospective follow-up study of hyperactive boys with conduct problems: adult criminality. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46(5):601-610

Satterfield JH, Schell A: A prospective study of hyperactive boys with conduct problems and normal boys: adolescent and adult criminality. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:1726-1735

Schubert I, Lehmkuhl G, Sprengler A, Döpfner M, Ferber L von: Methylphenidat bei hyperkinetischen Störungen. *Verordnungen in den 90er Jahren. Dt Ärztebl* 2001;98:A 541–544 [Heft 9]

Schwabe U, Paffrath D (Hrsg) (2003): *Arzneiverordnungsreport 2003*. Berlin, Heidelberg, Springer Verlag.

Seeman P, Madras BK: Anti-hyperactivity medication: methylphenidate and amphetamine. *Mol Psychiatry* 1998;3:386-396

Sergeant JA, Geurts H, Huijbregts S, Scheres A, Oosterlaan J: The top and the bottom of ADHD: a neuropsychological perspective. *Neurosci Biobehav Rev* 2003;27(7):583-592

Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, Clasen L, Evans A, Giedd J, Rapoport JL: Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Dec 4;104(49):19649-19654

Sinzig JK, Döpfner M, Pluck J, Banaschewski T, Stephani U, Lehmkuhl G, Rothenberger A, Arbeitsgruppe Methylphenidat: Does a morning dose of methylphenidate Retard reduce hyperkinetic symptoms in the afternoon? *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 2004;32(4):225-233

Skrodzki K, Grosse KP: Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e.V., Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin: Leitlinie Kinderheilkunde und Jugendmedizin 2001; (Überarbeitungsdatum 2003)

Skrodzki K, Grosse KP: Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e.V., ADHS bei Kindern und Jugendlichen, Aktualisierte Fassung 2007

Solanto MV: Neuropsychopharmacological mechanisms of stimulant drug action in attention-deficit hyperactivity disorder: a review and integration. *Behav Brain Res* 1998;94(1):127-152

Spencer TJ, Wilens T, Biederman J, Wozniak J, Harding C: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder with Mood Disorders. In: Brown TE (Ed.). *Attention-Deficit Disorders and Comorbidities in Children, Adolescents and Adults*. Washington, DC, American Psychiatric Press 2000:79-124

Spencer TJ: OROS methylphenidate treatment for ADHD: long-term effect on growth. Presented at the 50<sup>th</sup> annual meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2003:14-19

Spencer TJ, Biederman J, Madras BK, Faraone SV, Dougherty DD, Bonab AA, Fischman AJ: In vivo neuroreceptor imaging in attention-deficit/hyperactivity disorder: A focus on the dopamine transporter. *Biol Psychiatry* 2005;57(11):1293–1300

Spencer TJ, Faraone S, Biederman J, Lerner M, Cooper K, Zimmerman B: Does prolonged Therapy with a Long- Acting Stimulant suppress growth in children with ADHD? *J Am Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2006a;45(5):527-537

Spencer TJ, Wilens T, Biederman J, Weisler H, Read S, Pratt R: Efficacy and safety of mixed amphetamine salts extended release (adderall XR) in the management of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescent patients: A 4-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clinical Therapeutics* 2006b;28(2):266-279

Stollhoff: Wandel in der medikamentösen Therapie. *ag adhs* 2005, 3, 122-126

Swanson J, Hinshaw S, Arnold L, Gibbons R, Marcus S, Hur K, Jensen P, Vitiello B, Abikoff H, Greenhill L, Hetchman L, Pelham W, Wells K, Conners C, March J, Elliott G, Epstein J, Hoagwood K, Hoza B, Molina B, Newcorn J, Severe J, Wigal T: Secondary Evaluations of MTA 36-Month Outcomes: Propensity Score and Growth Mixture Model Analyses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;Volume 46,Issue 8

Swanson JM, Castellanos FX, Murias M, LaHoste G, Kennedy J: Cognitive neuroscience of attention deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. *Curr Opin Neurobiol* 1998;8(2):263-271

Swanson JM, Kinsbourne M, Nigg J, Lanphear B, Stefanatos GA, Volkow N, Taylor E, Casey BJ, Castellanos FX, Wadhwa PD: Etiologic Subtypes of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Brain Imaging, Molecular Genetic and Environmental Factors and the Dopamine Hypothesis. *Neuropsychology Review*, © Springer Science+Business Media, LLC 2007, Published online: February 2007

Swanson JM, Sunohara GA, Kennedy JL, Regino R, Fineberg E, Wigal T, Lerner M, Williams L, LaHoste GJ, Wigal S: Association of the dopamine receptor D4 (DRD4) gene with a refined phenotype of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a family based approach. *Mol Psychiatry* 1998;3:38-41

Swanson JM, Sunohara GA, Kennedy JL, Regino R, Fineberg E, Wigal T, Lerner M, Williams L, LaHoste GJ, Wigal S: Association of the dopamine receptor D4 (DRD4) gene with a refined phenotype of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a family-based approach. *Mol Psychiatry* 1998;3(1):38-41

The MTA Cooperative Group: A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry* 1999;56:1073-1086

Tiihonen J, Kouppasalmi K, Fohr J, Tuomola P, Kuikanmaki O, Vormaa H, Sokero P, Haukka J, Meririnne E: A comparison of aripiprazole, methylphenidate, and placebo for amphetamine dependence. Department for forensic Psychiatry, University of Kuopio, and the Department of Psychiatry, Helsinki University Hospital, Finland. *Am J Psychiatry* 2007;164(1):160-162

U.S. Food and Drug Administration: New Warning for Strattera. FDA Talk Paper 17.12.2004

Vaidya CJ, Austin G, Kirkorian G, Ridlehuber HW, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD: Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance study. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(24):14494-14499

Vaidya CJ, Austin G, Kirkorian G, Ridlehuber HW, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD: Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance study. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(24):14494-14499

Van Dyck CH, Mallison RT, Jacobson LK, Seibyl JP, Staley JK, Laruelle M, Baldwin RM, Innis RB, Gelernter J: Increased dopamine transporter availability associated with the 9-repeat allele of the SLC6A3 Gene. *J Nucl Med* 2005; 46(5):745-751

Varley CK, Vincent J, Varley P, Calderon R. Emergence of tics in children with Attention Deficit-Hyperactivity Disorder treated with stimulant medications. *Comprehensive Psychiatry* 2001;42(3):228-233

Wender PH: Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Aktivitätsstörung im Erwachsenenalter. *Psycho* 2000;26:190-198

Wender, E. H. (2002). "Attention-deficit/hyperactivity disorder: is it common? Is it overtreated?" *Arch Pediatr Adolesc Med* 156(3):209-210

Wigal T, Swanson JM, Regino R, Lerner MA, Soliman I, Steinhoff K, Gurbani S, Wigal SB, Child Development Center, Department of Pediatrics, University of California, Irvine, California Stimulant medications for the treatment of ADHD: Efficacy and limitations. *MRDD Research Reviews* 1999;5:215-224

Wolraich ML, Greenhill LL, Pelham W, Swanson J, Wilens T, Palumbo D, Atkins M, McBurnett K, Bukstein O, August G: Randomized, controlled trial of oral methylphenidate once a day in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2001;108(4):883-892

Zachor DA, Roberts AW, Hodgins JB, Isaacs JS, Merrick J: Effects of long-term psychostimulant medication on growth of children with ADHD. *Res Dev Disabil.* 2006;27(2):162-74. Epub 2005

Zahner GEP, Clubb MM, Leckman JF, Pauls DL. The epidemiology of Tourette's Syndrome. In: Cohen DL, Bruun RD, Leckman JF (eds): *Tourette's Syndrome and Tic Disorders*. New York, NY: Wiley 1988:79-89

Zametkin AJ, Nordahl TE, Gross M, King AC, Semple WE, Rumsey J, Hamburger S, Cohen RM: Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *N Engl J Med* 1990;323(20):1361-1366

Zametkin AJ, Nordahl TE, Gross M, King AC, Semple WE, Rumsey J, Hamburger S, Cohen RM: Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. N Engl J Med 1990;323(20):1361-1366

## **Danksagung**

Mein Dank gilt den Mitarbeitern der Kinder- und Jugendpsychiatrischen Praxis Dr. Schneider/ Dr. Jakobi, Bremerhaven. Insbesondere bedanke ich mich bei Frau Dr. med. Dipl.- Psych. Andrea Schneider für die Bereitstellung des Datenmaterials und für ihre Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt den Mitarbeitern des Instituts für Klinische Pharmakologie des Klinikums Bremen-Mitte, insbesondere Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer. Ich habe das gute Arbeitsklima der Abteilung und die Zusammenarbeit sehr geschätzt.

Mein ganz besonderer Dank geht an Herrn Wosniok, welcher mir für statistische Fragestellungen mit Rat und Tat zur Seite stand. Ich danke ebenfalls sehr meinem Vater, der mich in meiner Arbeit vielseitig unterstützte und Hilmar, welcher stets ein offenes Ohr für mich hatte und mir während der Arbeit den Rücken stärkte.

# Lebenslauf

## Persönliche Daten

---

Name	Kirstin Haubold
Geburtsdatum	22. Januar 1980
Geburtsort	Aachen
Familienstand	Ledig

## Schulbildung

---

1986 – 1990	Grundschule Nord, Jülich
1990 – 1999	Gymnasium Zitadelle, Jülich
	Abschluss: Abitur
1996	Dreimonatiger Auslandsaufenthalt High School Bellport, Long Island, NY, USA

## Hochschulbildung

---

Oktober 1999	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Georg-August Universität zu Göttingen
September 2001	Ärztliche Vorprüfung
August 2002	Erstes Staatsexamen
2002 – 2003	Medizinisches Auslandsjahr an der Universidad de Murcia, Spanien
September 2005	Zweites Staatsexamen <i>Praktisches Jahr</i>
September 2005 - Januar 2006	Chirurgie, Universidade Federal de Fortaleza, Brasilien
Februar - Mai	Chirurgie, Universidad Nacional de Cordoba, Argentinien
Juni - September 2006	Pädiatrie, Prof.-Hess-Kinderklinik, Bremen Innere Medizin, Klinikum Bremen Mitte, Bremen
Oktober 2006	Ärztliche Prüfung

## Berufliche Tätigkeit

---

seit Dezember 2007	Assistenzärztin der Prof.- Hess - Kinderklinik, Bremen
Dezember 2007- November 2008	Stationsärztin der allgemeinpädiatrischen Station mit Schwerpunkt Infektiologie und Endokrinologie
Seit Dezember 2008	Ambulanz für Hämostasestörung und HIV, Ambulanz für Rheumatologie im Kindes- und Jugendalter

## Praktika

---

<b>Pflegepraktika</b>	
1999	Weender Krankenhaus, Klinik für Innere Medizin, Göttingen
2000	Katutura State Hospital, Windhook, Namibia
<b>Famulaturen</b>	
März 2002	Hospital Pucallpa, Pädiatrie und Gynäkologie, Peru
August 2002	Albert - Schweitzer Krankenhaus, Innere Medizin, Northeim
März 2004	Pädiatrie, Georg August Universität zu Göttingen
August 2004	Gynäkologie, Neu Bethlehem Krankenhaus, Göttingen
März 2005	Allgemeinarztpraxis, Dr. Hohaus, Jülich, Notdienstambulanz, Göttingen