

**Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Tübingen  
Abteilung Allgemeine Psychiatrie und Psychotherapie mit  
Poliklinik  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. G. Buchkremer**

**Die Behandlung der adulten Aufmerksamkeitsdefizit-  
Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) mit Methylphenidat  
versus Atomoxetin: systematische Review**

**Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

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

**vorgelegt von  
Miriam Alexandra Maier  
aus  
Tübingen**

**2007**

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth  
1. Berichterstatter: Professor Dr. H. J. Gaertner  
2. Berichterstatter: Professor Dr. C. Gleiter

Meinen Eltern

# Inhaltsverzeichnis

<b>I Einleitung</b>	1
1 Hintergrund	1
1.1 Allgemeines und Geschichte	1
1.2 Nomenklatur	1
1.3 Prävalenz im Kindesalter und Persistenz der Störung	2
1.4 Ätiologie	3
1.4.1 Neuroanatomie	3
1.4.2 Neurobiochemie	3
1.4.3 Metabolismus	4
1.5 Symptome und Diagnosestellung	4
1.5.1 DSM-IV	4
1.5.2 ICD-10	4
1.5.3 Conners' ADHD Rating Scales	5
1.5.4 Wenders Fragebögen	5
1.5.5 Utah Kriterien	5
1.5.6 Wender Utah Rating Scale	6
1.5.7 Brown Attention Deficit Disorder Rating Scale for Adults	6
1.5.8 Andere Fragebögen und Checklisten	6
1.5.9 Neuropsychiatrische/-psychologische und Laborunter- suchungen, bildgebende Verfahren	7
1.5.10 Leitlinien der DGPPN (Deutsche Gesellschaft für Psych- iatrie, Psychotherapie und Neurologie)	7
1.6 Differenzialdiagnosen der ADHS	7
1.6.1 Psychische Differenzialdiagnosen	8
1.6.2 Organische Differenzialdiagnosen	8
1.7 Komorbiditäten	8
1.8 Medikamentöse Therapie	9
1.8.1 Methylphenidat	9
1.8.2 Atomoxetin	12
2 Zielsetzung	13
<b>II Material und Methoden</b>	14
1 Literaturidentifikation	14
2 Ein- und Ausschlusskriterien, Auswertung	14
3 Effektstärken	15
<b>III Ergebnisse</b>	17
1 Die Studien	17
1.1 Identifizierte, ein- und ausgeschlossene Studien	17
1.2 Charakteristik der Studien	18
1.2.1 Design, Dauer, Diagnosestellung und Ausschlusskriterien der Methylphenidatstudien	18
1.2.2 Design, Dauer, Diagnosestellung und Ausschlusskriterien der Atomoxetinstudien	19
1.3 Charakteristik der Patienten	19

1.3.1 Anzahl, Geschlecht, Alter, Komorbidität der Methylphenidatprobanden	19
1.3.2 Anzahl, Geschlecht, Alter, Komorbidität der Atomoxetinprobanden	20
1.4 Intervention	21
1.4.1 Dosis, Administration, Dauer und Kontrolle der Methylphenidattherapie	21
1.4.2 Dosis, Administration, Dauer und Kontrolle der Atomoxetintherapie	22
1.5 Ergebnisse der Studien	22
1.5.1 Drop-outs, Responder, Definition der Response in den Methylphenidatstudien	22
1.5.2 Drop-outs, Responder, Definition der Response in den Atomoxetinstudien	28
2 Ergebnisse der Studien bezogen auf Design, Dauer, Dosis, Patientenzahl und Evaluationsinstrumente	31
2.1 Methylphenidatstudien	31
2.2 Atomoxetinstudien	34
3 Cohen's d	35
<b>IV Diskussion</b>	39
1 Darstellung	39
2 Diskussion der Methodik	39
2.1 Recherche und Identifikation, Publikationsbias	39
2.2 Datensammelblatt und Folgerungen	40
2.3 Effektstärken - Cohen's d	41
3 Diskussion der Ergebnisse	42
3.1 Methylphenidat	42
3.1.1 Studien	42
3.1.2 Response in Bezug auf Studienparameter	44
3.1.3 Cohen's d	45
3.2 Atomoxetin	45
3.2.1 Studien	45
3.2.2 Response in Bezug auf Studienparameter	46
3.2.3 Cohen's d	46
3.3 Ausgeschlossene Studien	47
3.3.1 Methylphenidat	47
3.3.2 Atomoxetin	48
4 Im Zusammenhang	49
4.1 Andere Reviews	49
4.1.1 Methylphenidat	49
4.1.2 Atomoxetin	50
4.1.3 Methylphenidat und Atomoxetin im Vergleich	51
4.2 Andere Evidenz	51
4.2.1 Methylphenidat	52
4.2.2 Atomoxetin	52
4.2.3 Methylphenidat und Atomoxetin im Vergleich	53
5 Schlussfolgerung, Ausblick, Erwartungen	53

5.1 Bedeutung der Ergebnisse	53
5.2 Erwartungen an die Forschung	54
<b>V Zusammenfassung</b>	<b>55</b>
Literatur	59
Anhang	72
Danksagung	80
Lebenslauf	81

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Datensammelblatt Therapiestudien	15
Tabelle 2	Patienten Methylphenidat	20
Tabelle 3	Patienten Atomoxetin	20
Tabelle 4	Design, Dosis, Dauer und Kontrollarme Methylphenidat	21
Tabelle 5	Design, Dosis, Dauer und Kontrollarme Atomoxetin	22
Tabelle 6	Drop-outs, Responder, Evaluation der Response Methylphenidat	24
Tabelle 7	Evaluation und Response Methylphenidat	27
Tabelle 8	Drop-outs, Responder, Evaluation der Response Atomoxetin	29
Tabelle 9	Evaluation und Response Atomoxetin	31
Tabelle 10	Ergebnisse bezogen auf Design (Methylphenidat)	31
Tabelle 11	Ergebnisse bezogen auf Dauer (Methylphenidat)	32
Tabelle 12	Ergebnisse bezogen auf Dosis (Methylphenidat)	32
Tabelle 13	Ergebnisse bezogen auf Probandenzahlen (Methylphenidat)	33
Tabelle 14	Ergebnisse bezogen auf Evaluationsinstrumente (Methylphenidat)	33
Tabelle 15	Ergebnisse bezogen auf Design (Atomoxetin)	34
Tabelle 16	Ergebnisse bezogen auf Dauer (Atomoxetin)	34
Tabelle 17	Ergebnisse bezogen auf Dosis (Atomoxetin)	34
Tabelle 18	Ergebnisse bezogen auf Probandenzahlen (Atomoxetin)	34
Tabelle 19	Ergebnisse bezogen auf Evaluationsinstrumente (Atomoxetin)	35
Tabelle 20	Cohen´s d Methylphenidatstudien	36
Tabelle 21	Cohen´s d Atomoxetinstudien	38
Tabelle 22	Datensammelblatt	73





# I Einleitung

## **1 Hintergrund**

### 1.1 Allgemeines und Geschichte

Die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) ist eine umstrittene und kontrovers diskutierte psychiatrische Diagnose (Gualtieri et al. 1985, Spencer et al. 1998b). Historisch gesehen eine Störung des Kindes- und Jugendalters, mehren sich schon seit Mitte des letzten Jahrhunderts (Wood et al. 1976) Hinweise, dass die Erkrankung auch ins Erwachsenenalter persistieren und Lebensqualität und soziale Eingliederung der Betroffenen in schwerem Grade stören kann (Ebert et al. 2003, Krause et al. 1998).

Die typischen Symptome der Unaufmerksamkeit, gesteigerten motorischen Unruhe, erhöhten Ablenkbarkeit und Impulsivität und der verminderten Konzentrationsfähigkeit bei normaler Intelligenz führen zu Schwierigkeiten sowohl im privaten wie auch beruflichen Leben. Selbstwertprobleme und komorbide Persönlichkeitsstörungen werden von der ADHS begünstigt (Ebert et al. 2003, Weiss und Murray 2003).

Am Anfang des neunzehnten Jahrhunderts beschrieb der Pädiater George Still erstmals die Erkrankung bei Kindern. Später wurde sie als ähnlich der Enzephalitis lethargica bezeichnet, die nach dem ersten Weltkrieg bei Kindern und Adoleszenten Residualsymptome der Hyperaktivität, Impulsivität und Aggression hinterließ (Rohde und Halpern 2004).

### 1.2 Nomenklatur

Die Nomenklatur wandelte sich kontinuierlich vom minimalen zerebralen Schaden oder Dysfunktion (minimal brain damage/injury/dysfunction) über die hyperkinetische Kindheitsreaktion und die Aufmerksamkeitsdefizitstörung (ADS) mit oder ohne Hyperaktivität bis zur Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) mit primär unaufmerksamem, hyperaktiv-impulsivem oder kombiniertem Typus, wie er heute im DSM-IV (Diagnostic and

Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition) zu finden ist. Dagegen spricht die ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision) von hyperkinetischen Störungen, Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung, Hyperaktivitätsstörung und hyperkinetischer Reaktion (Adler und Chua 2002, Rohde und Halpern 2004, Wender et al. 2001).

In dieser Arbeit soll der Begriff der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) verwendet werden.

### 1.3 Prävalenz im Kindesalter und Persistenz der Störung

Die Prävalenz der Erkrankung liegt bei drei bis zehn Prozent, über deutliche Knabenwendigkeit - das Verhältnis liegt bei zwei bis drei zu eins - wird berichtet (Krause et al. 1998, Weiss und Murray 2003, Wender et al. 2001).

Die Persistenz der Störung bis ins Erwachsenenalter wird schon seit Jahrzehnten angenommen. Aus Langzeitstudien geschätzte Prävalenzen im Erwachsenenalter von 1-6% implizieren Relevanz von Erkrankung und Therapie derselben für die öffentliche Gesundheit (Weiss und Murray 2003, Wender et al. 2001, Wood et al. 1976). Eine prospektive Follow-up-Studie über 15 Jahre von Weiss et al. 1985 fand bei der Hälfte der Probanden Kontinuität der Symptome der im Kindesalter diagnostizierten Störung, andere berichten von 11-31%iger Persistenz (Gittelman et al. 1985, Mannuzza et al. 1993). Alle erwähnen eine Entwicklung von Komorbiditäten wie Verhaltensstörung, antisozialer Persönlichkeitsstörung und Drogenmissbrauch.

Kessler et al. publizierten 2005 eine retrospektive Studie zu Prädiktoren der Persistenz; untersucht wurden soziodemographische Kriterien wie Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, ausserdem die Schwere der Kindheitserkrankung, die Behandlung derselben, komorbide DSM-IV-Diagnosen in Kindheit und Adoleszenz, traumatische Kindheitserfahrungen wie Missbrauch, Psychopathologie der Eltern und Familieninstabilität. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass von diesen Kriterien nur die Schwere der ADHS in der Kindheit und die Behandlung der Störung die Persistenz vorhersagen kann.

## 1.4 Ätiologie

Die Ätiologie der Erkrankung ist nach wie vor unklar. Es gibt Theorien aus verschiedenen Bereichen, neuroanatomische und biochemische Veränderungen sind, wie schon die alte Nomenklatur impliziert, von Bedeutung. Möglicherweise spielen genetische Faktoren eine Rolle, die der Umwelteinflüsse ist umstritten (Biederman und Spencer 1999, Faraone et al. 1993, Krause et al. 1998, Rohde und Halpern 2004, Wender et al. 2001).

### 1.4.1 Neuroanatomie

Bei Kindern mit ADHS wurden morphologische Besonderheiten im Corpus callosum nachgewiesen, signifikant kleiner ausgebildete Regionen im vorderen Teil (Giedd et al. 1994). Andere Regionen des Gehirnes mit vermindertem Volumen sind Nucleus caudatus, Globus pallidus und der präfrontale Kortex rechts. Sektionen zeigen Läsionen in den Basalganglien und der Substantia nigra (Díaz-Heijtjz 2002, Wender et al. 2001). Die rechte Hemisphäre, speziell das frontostriatale System, ist besonders betroffen; Heilman et al. 1991 sehen einen Zusammenhang zwischen der ADHS und dem Neglect der linken Seite, was sie zu der Hypothese leitet, dass die Ursache für beides in der Dysfunktion im rechten frontostriatalen System zu finden ist.

### 1.4.2 Neurobiochemie

Dopaminerge und noradrenerge Dysfunktion in frontosubkortikalen Bahnen, namentlich ein erhöhter Rücktransport der Transmitter in die Präsynapse aufgrund von vermehrt exprimierten Transportern, wird auf neurochemischer Ebene verantwortlich gemacht. SPECT- und SPET- Studien mit [99mTc]-TRODAT zeigen eine erhöhte Dichte und Verfügbarkeit von Dopaminrezeptoren im Striatum von Erkrankten (Dresel et al. 2000, Krause et al. 2000). Es gibt Assoziationen zwischen der ADHS und Genen des Dopamintransporters und des D4-Dopaminrezeptors (Biederman und Spencer 1999, Díaz-Heijtjz 2002, Dresel et al. 2000, Solanto 1998, Volkow et al. 1998).

### 1.4.3 Metabolismus

Bei Erwachsenen mit seit Kindheit bestehender Hyperaktivität ist der zerebrale Glukosemetabolismus global und regional reduziert, vor allem im prämotorischen und präfrontalen Kortex sowie in frontalen und striatalen Regionen (Díaz-Heijtj 2002, Zametkin et al. 1990).

## 1.5 Symptome und Diagnosestellung

Klassisch ist die Symptomentrias der Unaufmerksamkeit, Impulsivität und Hyperaktivität. In verschiedenen Diagnosesystemen werden unterschiedliche Schwerpunkte gelegt.

### 1.5.1 DSM-IV

Das DSM-IV verlangt für die Diagnose einer ADHS im Kindesalter eine bestimmte Anzahl von genauer bezeichneten Auffälligkeiten aus den genannten drei Bereichen, mindestens sechs von neun aus der Kategorie der Unaufmerksamkeit (zum Beispiel leichte Ablenkbarkeit von externen Stimuli oder Vergesslichkeit bei Alltagsaktivitäten) und mindestens sechs von neun aus der zusammengefassten Kategorie Hyperaktivität/Impulsivität, wobei das Gewicht auf der Hyperaktivität liegt (sechs Punkte, bei Impulsivität drei). Diese müssen vor dem Erreichen des siebten Lebensjahres eingetreten und in verschiedenen Situationen vorhanden sein, das Kind klinisch signifikant beeinträchtigen und dürfen nicht einer anderen mentalen Störung zuzuordnen sein. Für eine Diagnose im Erwachsenenalter müssen diese Kriterien teilweise modifiziert werden, da beispielsweise nicht mögliches „leises Spielen“ (DSM-IV, Kategorie Hyperaktivität) keine für Erwachsene relevante Frage sein kann.

### 1.5.2 ICD-10

Die ICD-10 subsummiert die Erkrankung unter den hyperkinetischen Störungen und charakterisiert sie durch frühen Beginn, Mangel an Ausdauer, Desorganisation, Impulsivität, häufige Distanzstörung, dissoziales Verhalten und niedriges Selbstwertgefühl. Die ICD-10 hat eine wesentlich höhere Diagnoseschwelle als das DSM-IV (Garland 1998).

### 1.5.3 Conners` ADHD Rating Scales

Die Conners` ADHD Rating Scales sind eine Sammlung von Symptomlisten in Lang- und Kurzformen, die ursprünglich für die kindliche Psychopathologie entworfen wurden, zu beantworten von Eltern oder Lehrern (Conners und Barkley 1985, Conners 1998). Es existieren auch die Conners` Adult ADHD Rating Scales, die Fragen zum Vorhandensein der Symptome sind mit „gar nicht“, „etwas“, „ziemlich“ und „sehr“ zu beantworten, vom Patienten selbst, von Eltern, Partnern oder Freunden. Die Kriterien entsprechen denen des DSM-IV, die Kurzformen bestehen jeweils aus zehn Fragen, die in denselben vier Stufen zu beantworten sind (Murphy und Adler 2004).

### 1.5.4 Wenders Fragebögen

Andere Annäherungen sind Fragebögen von P. H. Wender zu Kindheitssymptomen (retrospektiv) wie motorischer Unruhe, Konzentrations- und Organisationsproblemen, schulischen Leistungen unter dem intellektuellen Potenzial. Ergänzt werden diese durch solche zum Verhalten im Erwachsenenalter, Bezug nehmend auf Selbstwert, Konzentration, Unruhe, Unzufriedenheit, Angst vor Kontrollverlust, emotionale Überreaktivität und andere (Wood et al. 1976).

### 1.5.5 Utah Kriterien

Ebenfalls Wender entwickelte die Utah-Kriterien, in denen er retrospektiv für die Kindheit volle Erfüllung der DSM-IV Kriterien verlangt (strenge Variante) oder aber obligat Hyperaktivitäts- und Aufmerksamkeitsdefizitcharakteristiken mit mindestens drei der Probleme von Impulsivität, Verhaltensproblemen in der Schule, Übererregbarkeit und Temperamentausbrüchen fordert, dazu die Parents` Rating Scale. Diese aus der Kurzform einer Fremdbewertungsskala von Conner entstandene retrospektive, von den Eltern auszuführende Bewertung des kindlichen Verhaltens ist eine Liste von zehn Punkten. Dazu kommen die Charakteristiken des adulten Verhaltens, hier werden wieder obligat motorische Hyperaktivität und Aufmerksamkeitsdefizite mit zwei der anderen Kriterien wie Affektlabilität, Temperamentausbrüchen, emotionaler

Überreaktivität, schlechter Organisation, Impulsivität und „anderem“ (Eheinstabilität, Drogenmissbrauch, beruflicher Erfolg unter Potenzial, antisoziale Persönlichkeitsstörung) gefordert (Wender et al. 2001).

#### 1.5.6 Wender Utah Rating Scale

Eine weitere Entwicklung in der Diagnose der adulten ADHS stellt die Wender Utah Rating Scale, kurz WURS, dar. Es handelt sich hier um eine retrospektive Selbstbewertung des kindlichen Verhaltens generell und in der Schule in 61 Fragen beginnend mit „Als Kind war ich / hatte ich...“, zu bewerten mit „0 = überhaupt nicht“ bis „4 = sehr“. Diese Skala erwies sich als hoch reliabel und moderat korreliert zur Parents` Rating Scale und zum Impulsivitätsfragebogen nach Eysenck (Groß et al. 1999, McGough und Barkley 2004, Ward et al. 1993).

#### 1.5.7 Brown Attention Deficit Disorder Rating Scale for Adults

Die Brown Attention Deficit Disorder Rating Scale for Adults entstand vor der Publikation der DSM-Kriterien und basiert auf Symptomen nicht hyperaktiver aufmerksamkeitsdefizienter Erwachsener. Sie bewertet fünf Kategorien in den Bereichen Organisation, Aufmerksamkeit und Konzentration, Frustrations- und Emotionstoleranz, Aufrechterhaltung von Wachheit und Anstrengung sowie Arbeitsgedächtnis (Murphy und Adler 2004).

#### 1.5.8 Andere Fragebögen und Checklisten

Weiter existieren viele verschiedene Fragebögen wie die ADHD Rating Scale, die ADHD Rating Scale IV, die Adult ADHD Self Report Scale v1.1, Barkley`s ADHD Scale, Attention Deficit Scales for Adults, Semi-Structured Clinical Interview for ADHD, Copeland Symptom Checklist for Adult Attention Disorders, Adult ADHD Investigator System Report Scale, die alle auf den DSM-IV-Kriterien basieren, eine Adult Activity Scale, die Conners` Parent Teacher Questionnaire zur Grundlage hat sowie ein Structured Clinical Interview for Adult ADHD und die Adult ADHD Problem Behavior Scale, beide

von Barkley (Bouffard et al. 2003, Dorrego et al. 2002, Gualtieri et al. 1985, Murphy und Adler 2004, Spencer et al. 2005, Tenenbaum et al. 2002).

#### 1.5.9 Neuropsychiatrische/-psychologische und Laboruntersuchungen, bildgebende Verfahren

Auch testpsychologische Untersuchungen und Labortests werden ergänzend als Diagnosehilfe eingesetzt; es gibt den Continuous Performance Task (CPT), eine computerisierte Go - No go - Aufgabe, bei der Omission- und Comission-Fehler aufgezeichnet werden, die quantitative Elektroenzephalographie, die NMR-Spektroskopie, die PET- (Positron Emission Tomography) und SPECT- (Single Photon Emission Computed Tomography) Untersuchungen, bei welchen signifikante Unterschiede zwischen ADHS-Patienten und gesunden Kontrollen festgestellt wurden (Dresel et al. 2000, Giedd et al. 1994, Fargason und Ford 1994, Krause et al. 2000, McGough und Barkley 2004, Zametkin et al. 1990).

#### 1.5.10 Leitlinien der DGPPN (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Neurologie)

Die Leitlinien der DGPPN empfehlen für die Diagnose nach vollständiger psychiatrischer Untersuchung, Erfassung von Differenzialdiagnosen und Komorbiditäten, Ausschluss organischer psychischer Störungen, Anamnese, Untersuchung und Zusatzdiagnostik auf somatischer Ebene eine standardisierte Untersuchung mit der Wender Utah Rating Scale, der Conners´ und/oder Brown Scale und einer modifizierten Symptomcheckliste nach DSM-IV. Ergänzend können IQ-Messungen und Tests zur Aufmerksamkeit wie CPT oder Wisconsin Card Sorting Test durchgeführt werden (Ebert et al. 2003).

#### 1.6 Differenzialdiagnosen der ADHS

Viele der Symptome der ADHS können auch von anderen Erkrankungen, sowohl psychischen als auch physischen, verursacht werden. Diese sollten ausgeschlossen oder, falls Komorbidität besteht, genau diagnostiziert und

gegebenenfalls parallel behandelt werden (Ebert et al. 2003, Fargason und Ford 1994).

#### 1.6.1 Psychische Differenzialdiagnosen

Das Präsentationsspektrum der ADHS-Symptome überschneidet sich mit dem von verschiedenen affektiven Störungen, wie der agitierten Depression, der Manie und der Zylothymie, mit den Angststörungen, einfachen Persönlichkeitsstörungen wie der antisozialen, ängstlich-selbstunsicheren und Borderlinestörung. Auch Denk-, Tic- und Teilleistungsstörungen wie Legasthenie oder Dyskalkulie können ADHS-ähnliche Bilder generieren, genauso wie Substanzmissbrauch und -abhängigkeit (Ebert et al. 2003, Fargason und Ford 1994).

#### 1.6.2 Organische Differenzialdiagnosen

Hauptsächlich neurologische Grunderkrankungen wie Anfallsleiden, Schädel-Hirn-Traumata, die Narkolepsie, das Restless-legs- und das Schlafapnoe-Syndrom kommen hier in Frage. Aber auch Schilddrüsenerkrankungen sind durchaus im Stande, Symptome der ADHS hervorzurufen oder zu imitieren (Ebert et al. 2003, Yuen und Pelayo 1999).

#### 1.7 Komorbiditäten

Veröffentlichungen zur Komorbidität von Erwachsenen mit ADHS fanden vor allem Angststörungen, Alkohol- und Drogenmissbrauch, Dysthymie, Zylothymie, Verhaltensstörung und antisoziale Persönlichkeitsstörung (Biederman et al. 1993, Fargason und Ford 1994, Shekim et al. 1990).

Van der Feltz-Cornelis 1999 legte Fallberichten von schwer behandelbarer obsessiv-kompulsiver Störung eine mögliche unerkannte ADHS zugrunde. Verschiedene Autoren postulieren im Hinblick auf Drogenmissbrauch, vor allem bei Nikotin und Kokain, einen Selbstmedikationsversuch des unbehandelten ADHS-Patienten (Brüne und Bodenstein 2001, Cogger et al. 1996, Connors et al. 1996, Lambert und Hartsough 1998, Levin et al. 1996, Loney 1988).



## 1.8 Medikamentöse Therapie

Die weitaus etablierteste und älteste medikamentöse Therapie der ADHS ist die mit Stimulanzien. Schon 1937 behandelte Bradley erfolgreich Kinder mit Amphetaminen (Wilens und Spencer 2000). Die wichtigsten Vertreter der Stimulanzien sind Methylphenidat, Amphetamine und Pemolin. Pemolin gilt als potenziell hepatotoxisch und wenig effektiv (Garland 1998, Maidment 2003, McCurry und Cronquist 1997, Spencer et al. 2004). Die anderen Präparate werden von vielen Autoren als Medikamente der Wahl vor trizyklischen Antidepressiva, selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern, Monoaminoxidasehemmern, Antipsychotika und Antihypertensiva genannt. Gründe dafür sind Nebenwirkungen der Alternativen, schwächere Wirkung und auch eine wenig aussagekräftige Datenlage (Garland 1998, Popper 1997, Spencer et al. 1996, Wender et al. 1985, Wender 1998, Wilens und Spencer 2000). Nur Higgins 1999 befindet in seiner Review die Antidepressiva Desipramin, Bupropion, Venlafaxin und Tomoxetin für den Stimulanzien ebenbürtig. Auch Horrigan 2001 erwähnt Tomoxetin, Bupropion und Donepezil als vielversprechende medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten. Im weiteren Verlauf werden Stimulanzien und noradrenerge Antidepressiva als gleichwertig bezeichnet und empfohlen (Biederman et al. 2004, Wilens et al. 2002); Tomoxetin wurde zu Atomoxetin umgetauft, um Verwechslungen mit Tamoxifen zu vermeiden (Michelson et al. 2003). Methylphenidat gilt als der Klassiker unter den Stimulanzien; Atomoxetin ist der erste in den USA vom FDA (Food and Drug Administration) lizenzierte nicht stimulierende Wirkstoff zur Behandlung der ADHS und der erste lizenzierte Wirkstoff zur Behandlung der adulten ADHS (Barton 2005, Kratochvil et al. 2003).

### 1.8.1 Methylphenidat

Die bei der Erkrankung im Kindesalter weitgehend etablierte Therapie mit Stimulanzien, speziell Methylphenidat, ist in Deutschland bei Erwachsenen nur für die Therapie der Narkolepsie, nicht aber der ADHS zugelassen (Fritze und Schmauß 2002, Krause et al. 1998). Gründe dafür sind unter anderem Abhängigkeits- und Missbrauchspotenzial des Wirkstoffes, eines potenten

Blockers der Dopamin- und Noradrenalinwiederaufnahme in Nervenzellen (Babcock und Byrne 2000, Coetzee et al. 2002, Solanto 1998, Volkow et al. 1998, Yang et al. 2003). Eine Verminderung beziehungsweise Nichtexistenz dieses Potenzials bei sachgemäßem Einsatz des Medikamentes wird jedoch von verschiedenen Autoren postuliert (Fritze und Schmauß 2002, Levin et al. 1998).

Das lipophile Methylphenidat wird im Gastrointestinaltrakt aufgenommen und ins ZNS transportiert, wo es an das Dopamintransportprotein bindet und dort die Wiederaufnahme des Transmitters inhibiert. Dies wird von gleichzeitiger Nahrungsaufnahme unterschiedlicher Zusammensetzung nicht weiter beeinflusst; auch die Administration als Kapsel oder ins Essen gemischt macht keinen Unterschied (Auiler et al. 2002, Pentikis et al. 2002, Wilens und Spencer 2000).

Es existieren verschiedene orale Darreichungsmöglichkeiten; die Form der sofortigen Freisetzung (immediate release) des Wirkstoffes bringt eine starke Fluktuation der Wirksamkeit mit sich, die eine mehrmalig tägliche Anwendung nötig macht. Auch eine verzögernd freisetzende Variante (sustained release) hat ein sehr schnelles Absinken der Konzentration nach Erreichen des Maximalwertes zur Folge. Eine osmotisch kontrollierte Form von Methylphenidat-Hydrochlorid mit dosisproportionaler und linearer Pharmakokinetik erlaubt eine tägliche Einmaldosis (Modi et al. 2000a+b). Die Dosisempfehlungen variieren von höchstens einem Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht in chronischer Niedrigdosis (Sachdev und Trollor 2000) bis mindestens 0,9 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht aufgrund von bei Metaanalyse gefundener höherer Effektgröße bei Hochdosistherapie (Faraone et al. 2004).

Verschiedene PET- (Positron Emission Tomography), SPET- (Single Photon Emission Tomography) und SPECT- (Single Photon Emission Computed Tomography) Studien belegen, dass die Medikation mit Methylphenidat sowohl auf den Blutfluss und den Glukosemetabolismus im Gehirn von erwachsenen ADHS-Patienten einen aktivierenden Effekt hat als auch die erhöhte Dopamintransporterdichte und -verfügbarkeit senkt (Dresel et al. 2000, Krause

et al. 2000, Matochik et al. 1993, Matochik et al. 1994, Schweitzer et al. 2003, Volkow et al. 1998, Volkow et al. 2002).

Auch bei computerisierten neuropsychologischen Tests wurden Besserungen der Ergebnisse nach Methylphenidatbehandlung der Patienten festgestellt; bei Gesunden fanden Versuche mit der Continuous Performance Task und Elektroenzephalographieauswertungen hingegen keine Unterschiede zwischen mediziertem und nicht mediziertem Status (Aron et al. 2003, Coons et al. 1981, Yellin et al. 1982). Der Einfluss des Medikamentes auf Schlafqualität und Fahrverhalten von Patienten wurde ebenfalls untersucht und für positiv befunden (Cox et al. 2000, Jerome und Segal 2001, Kooij et al. 2001).

Ein großer Nachteil des Methylphenidates ist das Missbrauchspotenzial. Eine Studentenbefragung eines öffentlichen Colleges in Massachusetts ergab, dass 16% der Teilnehmer den Wirkstoff als Freizeitdroge missbrauchten (Babcock und Byrne 2000). Coetzee (2002) berichtet von einem erwachsenen ADHS-Patienten, der aus Stressgründen eine Hochdosis intranasal zu sich nahm. In einer Tierversuchstudie wurde festgestellt, dass die chronische intraperitoneale Methylphenidatbehandlung von Ratten eine Kreuzsensibilisierung für Amphetaminwirkungen hervorruft, vor allem, wenn das Medikament in der inaktiven Zeit der Tiere verabreicht wird. Erhalten die Ratten es jedoch in der aktiven Tagzeit, findet keine Sensibilisierung statt. Dennoch werden die Ergebnisse als Hinweis auf eine Suchtentwicklung gewertet (Yang et al. 2003). Eine Review von Kollins 2003 fand trotz im Laborversuch bei Gesunden oder Drogenabhängigen gezeigten, dem von Kokain und Amphetaminen ähnlichen Missbrauchspotenzial keine Evidenz für ein solches bei klinischem Gebrauch bei Patienten. Fallberichte von komorbiden Drogenabhängigen mit ADHS stellen Patienten vor, bei denen die Methylphenidatmedikation sowohl das Craving senkte als auch die Abstinenz förderte, was die Theorie der Selbstmedikation von ADHS-Patienten mit verschiedenen Drogen unterstützt. Andere Kokain Missbrauchende ohne ADHS hatten keinen Nutzen von der Behandlung (Gawin et al. 1985, Schubiner et al. 1995).

Die Frage, ob die Behandlung mit Methylphenidat zu späterem Drogengebrauch prädisponiert, wurde in einer auf 13 Jahre angelegten

prospektiven Studie untersucht. Es konnte kein Zusammenhang zwischen stimulierender ADHS-Medikation in der Kindheit und späterem Drogenkonsum festgestellt werden; ein häufigeres Ausprobieren (ohne Missbrauch oder Abhängigkeit) von Kokain wird auf die Schwere von komorbider Verhaltensstörung zurückgeführt. Insgesamt scheint die Behandlung eher einen schützenden Effekt zu haben, dies soll auf besserem Alltagsfunktionieren und daraus resultierendem höherem Selbstwertgefühl zu beruhen. Die Autoren erklären ihre Ergebnisse als stimmig mit denen elf anderer ebensolcher Studien (Barkley et al. 2003).

### 1.8.2 Atomoxetin

Selektive Noradrenalin-Rückaufnahmehemmer (Atomoxetin) sind eine neuere Option in der Behandlung der ADHS. Sie gehören nicht der Gruppe der Stimulanzien an, sondern sind den noradrenergen Antidepressiva zuzuordnen und nicht mit Missbrauch assoziiert (Barton 2005, Higgins 1999). Der Wirkstoff wird unabhängig von der Nahrungsaufnahme aufgenommen, blockiert im ZNS den präsynaptischen Noradrenalintransporter und damit die Wiederaufnahme in die Nervenzelle (Barton 2005, Simpson und Plosker 2004 a+b). Aufgrund der lang andauernden Wirkung des Medikamentes ist die einmal tägliche Dosierung möglich, eine durchschnittliche Tagesdosis von 1,3 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht wird als bei Kindern effektiv angesehen (Kratochvil et al. 2003, Michelson et al. 2002). Durchgeführte Therapiestudien zeigen signifikante Effektivität des Wirkstoffes in der Behandlung von Kindern mit ADHS, auch eine offene Studie mit erwachsenen ADHS-Patienten konnte in einer Interimanalyse positive Ergebnisse zur Wirksamkeit des Medikamentes in einer Dosierung von 50 bis 160 Milligramm pro Tag präsentieren (Kratochvil et al. 2003, Michelson et al. 2002, Adler et al. 2005). Dem Atomoxetin wird ein Missbrauchspotenzial abgesprochen; dies wird auf die im Gegensatz zu Methylphenidat hochselektive Noradrenalin-Rückaufnahmehemmung zurückgeführt. Eine vergleichende Studie zwischen Methylphenidat und Atomoxetin zeigte weniger subjektives Empfinden von Stimulation, aber eine subjektive Besserung von Krankheitsgefühl und Unwohlsein für Atomoxetin bei

leichten Drogenverwendern (Barton 2005, Heil et al. 2002, Simpson und Plosker 2004a). Atomoxetin ist das erste Medikament, das für die Behandlung von ADHS bei Erwachsenen lizenziert wurde – in den USA 2002, in England 2004 (Barton 2005, Kratochvil et al. 2003, Simpson und Plosker 2004a+b).

## **2 Zielsetzung**

Die Diagnose der ADHS im Erwachsenenalter und ihre Therapie sind umstrittene Themen aufgrund der häufigen Komorbidität, schwierigen Abgrenzbarkeit zu anderen psychiatrischen Störungen und wegen des Missbrauchspotenziales der klassischen stimulierenden Medikation. Methylphenidat ist der Klassiker in der Behandlung der Erkrankung bei Kindern, ein Dopamin- und Noradrenalin-Rückaufnahmehemmer aus der Gruppe der Stimulanzien. Atomoxetin ist ein neuerer Wirkstoff, ein hochselektiver Noradrenalin-Rückaufnahmehemmer ohne stimulierende Wirkung, der in der Behandlung von Kindern gute Ergebnisse erzielt hat.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, nach Sammlung und systematischer Auswertung vorhandener Evidenz hoher Qualität - randomisierter kontrollierter Therapiestudien - zur Behandlung der adulten ADHS eine Aussage über die Effektivität und Brauchbarkeit der klassischen, stimulierenden Medikation bei Erwachsenen zu treffen und diese mit einem alternativen Wirkstoff zu vergleichen.

## **II Material und Methoden**

### **1 Literaturidentifikation**

Die Literatursuche erfolgte computergestützt in Medline, Pubmed, Web Of Science (früher Science Citation Index) und PsycINFO mit den Suchbegriffen ADHD (attention deficit hyperactivity disorder) /ADHS, adults/Erwachsene, methylphenidate/Methylphenidat, atomoxetine/Atomoxetin für den Zeitraum bis Dezember 2005. Die Suche zielte auf sämtliche randomisierte kontrollierte Studien (randomized controlled trials, RCT's) der Medikamente Methylphenidat und Atomoxetin bei an ADHS erkrankten Erwachsenen. Zusätzlich wurden die Referenzen der so identifizierten Literatur ausgewertet.

### **2 Ein- und Ausschlusskriterien, Auswertung**

Bedingungen für die Aufnahme waren ein randomisiertes und kontrolliertes Studiendesign, Patientengut im Erwachsenenalter mit Diagnosestellung der ADHS nach dem DSM-III, DSM-III-R oder DSM-IV und medikamentöse Intervention mit Methylphenidat beziehungsweise Atomoxetin.

Ausgeschlossen wurden offene Studien, solche mit Kindern und besonders selektierten Untergruppen der Erkrankten.

Die Auswertung der RCT's lehnte sich an den Kriterien des Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 4.2.4 (Higgins und Green 2005) an.

Sie erfuhren eine Überprüfung auf Methoden und Design, Charakteristiken der Teilnehmer, Interventionen und Ergebnisse mit den Evaluationsinstrumenten für die Messung derselben.

Tabelle 1: Datensammelblatt Therapiestudien

ITT- Intention-To-Treat Analyse

<b>Studie</b>	<b>Methodik</b>	<b>Teilnehmer</b>	<b>Intervention</b>	<b>Ergebnisse</b>
Erstautor Jahr	Design Verblindung Dauer Diagnostik Ausschlusskriterien ITT Follow-up	Anzahl Alter Geschlecht Diagnose Kodiagnose(n)	Medikament Dosis Administration Dauer	Drop-outs Responder Messinstrument Nebenwirkungen

### 3 Effektstärken

Um eine Aussage über die Effektivität der Medikation treffen zu können, wurden Effektstärken berechnet. Effektstärken geben den Unterschied zwischen Medikation und Placebo unabhängig von den Messskalen an, was den Vergleich verschiedener Studien mit unterschiedlichen Skalen ermöglicht. Es gibt mehrere Möglichkeiten, diese zu berechnen. Für Cohen's d teilt man die Differenz der Mittelwerte der Versuchs- und der Kontrollgruppe durch die gepoolte Varianz (Egger et al. 2001). Stammen die Werte aus Skalen, in denen eine Reduktion der Punktwerte eine Besserung der Symptome und somit den Therapieerfolg der Medikation darstellt und tritt ein Therapieerfolg ein, ergibt sich ein negatives d. Umgekehrt verhält es sich bei Skalen, die die Steigerung des nicht krankhaften Verhaltens oder Befindens messen. Werden die Mittelwerte der Differenz zwischen vor und nach der Versuchsphase beschrieben, ergibt sich bei Therapieerfolg ein positives d. Für eine bessere Vergleichbarkeit wurde bei der ersten hier erwähnten Gruppe ein Vorzeichenwechsel durchgeführt.

Cohen's d zeigt in den Bereichen klein (0-0,2), mittel (0,2-0,8) und groß (über 0,8) die Effektivität der jeweiligen Medikation an.

Formel:

$$d = \frac{(m_t - m_c)}{s}$$

$$s = \sqrt{\frac{((n_t - 1)s_t^2 + (n_c - 1)s_c^2)}{N - 2}}$$

$s$  = gepoolte Varianz

$m_t$  = Mittelwert der behandelten Gruppe

$m_c$  = Mittelwert der Kontrollgruppe

$s_t$  = Standardabweichung der behandelten Gruppe

$s_c$  = Standardabweichung der Kontrollgruppe

$n_t$  = Anzahl behandelte Gruppe

$n_c$  = Anzahl Kontrollgruppe

$N = n_t + n_c$  = Anzahl insgesamt



## **III Ergebnisse**

### **1 Die Studien**

#### 1.1 Identifizierte, ein- und ausgeschlossene Studien

Mittels der computergestützten Recherche wurden insgesamt 28 randomisierte kontrollierte Therapiestudien zur medikamentösen Behandlung der adulten ADHS identifiziert. Von diesen waren 15 Studien mit Methylphenidat durchgeführt worden und drei mit Atomoxetin. Fünf der Studien zu Methylphenidat mussten von der Auswertung ausgeschlossen werden; Kinsbourne et al. 2001 verwendeten nur Einmaldosen, Dorrego et al. 2002 führten keinen Placeboarm mit, bei Schubiner et al. 2002 bildeten die Patienten eine durchweg vorselektierte Untergruppe von kokainabhängigen ADHS-Erkrankten. Genauso missbrauchten bei Carpentier et al. 2005 sämtliche Probanden verschiedene Drogen. Spencer et al. 2002 führten in ihrer 30-wöchigen Studie nach sechs Wochen nur die Probanden weiter, die eine positive Response gezeigt hatten. Von den übrigen zehn Methylphenidatstudien (Bouffard et al. 2003, Gualtieri et al. 1985, Kooij et al. 2004, Kuperman et al. 2001, Levin et al. 2001, Mattes et al. 1984, Spencer et al. 1995, Spencer et al. 2005, Tenenbaum et al. 2002, Wender et al. 1985) waren acht in den USA, eine in Kanada, zwei in den Niederlanden durchgeführt worden, publiziert wurden alle auf englisch.

Die drei Atomoxetinstudien (Spencer et al. 1998a, Michelson et al. 2003 Studie I und II) wurden in den USA durchgeführt und auf englisch publiziert.

Die übrigen zehn Studien untersuchten andere Medikamente wie Phenylalanin (Wood et al. 1985), Nikotin (Levin et al. 1996, Connors et al. 1996), Desipramin (Wilens et al. 1996), Dexamphetamin (Paterson et al. 1996), gemischte Amphetaminsalze (Spencer et al. 2001), ABT-418 (einen cholinergen Agonisten; Wilens et al. 1999a), Pemolin (Wilens et al. 1999b), Modafinil (Turner et al. 2004) und Bupropion (Wilens et al. 2005). Alle wurden in den USA durchgeführt und auf englisch publiziert.

## 1.2 Charakteristik der Studien

### 1.2.1 Design, Dauer, Diagnosestellung und Ausschlusskriterien der Methylphenidatstudien

Die zehn aufgenommenen Studien waren randomisierte, kontrollierte Therapiestudien. Sieben waren im Crossoverdesign angelegt, drei wurden parallel durchgeführt. Die Dauer der Studien variierte von zwölf Tagen bis zu 11 Wochen (aktiver medikamentöser Arm fünf Tage bis zu sieben Wochen). Die Diagnose der adulten ADHS wurde mit dem DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV gestellt. Zusätzlich wurden andere Diagnoseskalen verwendet, von denen die meisten auf den DSM-Kriterien basieren.

Eine Intention-To-Treat Analyse führten nur Spencer et al. 2005 durch.

Die Ausschlusskriterien waren unterschiedlich konkret, so forderten Autoren die Abwesenheit von anderen symptomklärenden Krankheiten (Bouffard et al. 2003), instabilen psychiatrischen Erkrankungen (Kooij et al. 2004, Kuperman et al. 2001, Spencer et al. 1995, Spencer et al. 2005, Tenenbaum et al. 2002), andere spezifizierten dies genauer und schlossen an Schizophrenie und Major Affective Disorder Erkrankte aus (Levin et al. 2001, Mattes et al. 1984, Wender et al. 1985).

Keine der Studien bis auf Levin et al. 2001 und Kooij et al. 2004 nahm Probanden auf, die aktuellen Drogen- oder Alkoholmissbrauch betrieben, Gravidität und Laktation waren für alle bis auf Bouffard et al. 2003 Ausschlusskriterien. Schwere innere/organische Erkrankungen wurden von Kuperman et al. 2001, Kooij et al. 2004, Mattes et al. 1984, Spencer et al. 1995, Spencer et al. 2005 und Tenenbaum et al. 2002 ausgeschlossen. Der Mindest-IQ der Teilnehmer variierte von 70 (Spencer et al. 1995) bis 90 (Wender et al. 1985), keine Angaben darüber machten Levin et al. 2001, Mattes et al. 1984, Tenenbaum et al. 2002. Gualtieri et al. 1985 geben keine Ausschlusskriterien an.

### 1.2.2 Design, Dauer, Diagnosestellung und Ausschlusskriterien der Atomoxetinstudien

Von den drei randomisierten und kontrollierten Studien zu Atomoxetin waren zwei Parallelstudien, die Dritte im Crossoverdesign. Sie hatten eine Länge von sieben bis 13 Wochen insgesamt, die aktive Phase von drei bis zehn Wochen. Die Diagnosestellung erfolgte mit den Kriterien des DSM (DSM-III-R, DSM-IV) und bei Michelson et al. 2003 zusätzlich mit zwei weiteren Skalen, der Conners` Adult ADHD Rating Scale und der Wender-Reimherr Adult ADD Scale.

Michelson et al. 2003 führten in beiden Studien eine Intention-To-Treat Analyse durch, Spencer et al. 1998a nicht.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit instabilen psychiatrischen Erkrankungen, Drogen-, Alkohol- und Psychotropikagebrauch, bestehender Schwangerschaft oder Stilltätigkeit und einem IQ unter 75 von Spencer et al. 1998a. Michelson et al. 2003 Studie I und II schlossen psychotisch und affektiv Erkrankte, Angstgestörte und Drogen- und Alkoholmissbrauchende aus. Auch hier waren organische und schwere innere Erkrankungen ein Ausschlusskriterium.

## 1.3 Charakteristik der Patienten

### 1.3.1 Anzahl, Geschlecht, Alter, Komorbidität der Methylphenidatprobanden

Insgesamt wurden in den zehn Studien 524 Patienten (288 (55%) männlich, 203 (39%) weiblich angegeben; Drop-outs teilweise keine Geschlechtsangabe) untersucht. Die Anzahl der Probanden pro Studie reichte von 8 (Gualtieri et al. 1985) bis 146 (Spencer et al. 2005). Da einige Studien parallel durchgeführt wurden, belief sich die Zahl der Methylphenidatprobanden auf 376 Personen. Das Alter der Teilnehmer wurde mit einer Spanne von 17 bis 60 Jahren angegeben. Zwei Studien (Gualtieri et al. 1985, Kuperman et al. 2001) erwähnen nur Mittelwerte, einmal 27,5, einmal 32,4 Jahre.

Tabelle 2: Patienten Methylphenidat

<b>Studie</b>	<b>Probandenzahl insgesamt (männl./weibl.)</b>	<b>Probandenzahl aktiver Arm (männl./weibl.)</b>	<b>Alter (Jahre)</b>
Mattes et al. 1984	66 (33/33)	66 (33/33)	18-45
Wender et al. 1985	37 (20/17)	37 (20/17)	21-45
Gualtieri et al. 1985	8 (8/0)	8 (8/0)	27,5 (im Mittel)
Spencer et al. 1995	25 (11/14)	25 (11/14)	18-60
Kuperman et al. 2001	37 (21/9)	10 (6/2)	32 (im Mittel)
Levin et al. 2001	40 (25/15)	10 (8/2)	19-56
Tenenbaum et al. 2002	33 (11/13)	33 (11/13)	24-53
Bouffard et al. 2003	38 (34/6)	38 (34/6)	17-51
Kooij et al. 2004	45 (24/21)	45 (24/21)	20-56
Spencer et al. 2005	146 (85/61)	104 (62/42)	19-60

Kodiagnosen (auf Lebenszeit bezogen) waren hauptsächlich Persönlichkeitsstörungen, affektive Erkrankungen, Angststörungen und Substanzmissbrauch. Keine angegeben werden von Bouffard et al. 2003, Gualtieri et al. 1985, Levin et al. 2001, Kuperman et al. 2001 und Tenenbaum et al. 2002.

### 1.3.2 Anzahl, Geschlecht, Alter, Komorbidität der Atomoxetinprobanden

Die Teilnehmerzahl der Atomoxetinstudien belief sich auf 558 Patienten, davon angegeben als männlich 359 (64%), als weiblich 199 (36%). Auch hier reduzierte sich die Zahl der Atomoxetinprobanden durch die Parallelität der beiden größeren Studien, auf 292. Es wurde angegeben, dass die Probanden im Mittel 34 Jahre, 40 Jahre bzw. 42 Jahre alt waren.

Tabelle 3: Patienten Atomoxetin

<b>Studie</b>	<b>Probandenzahl insgesamt (männl./weibl.)</b>	<b>Probandenzahl aktiver Arm (männl./weibl.)</b>	<b>Alter (Jahre, Mittel)</b>
Spencer et al. 1998a	22 (11/11)	22 (11/11)	34
Michelson et al. 2003 Studie I	280 (178/102)	141 (91/50)	40
Michelson et al. 2003 Studie II	256 (170/86)	129 (83/46)	42

Kodiagnosen der Patienten waren Depression und Angst (Spencer et al. 1998a), Michelson et al. 2003 geben keine an.

## 1.4 Intervention

### 1.4.1 Dosis, Administration, Dauer und Kontrolle der Methylphenidattherapie

Methylphenidat wurde in Dosen von 5-45 Milligramm täglich und in Dosen von 0,5-1,3 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht täglich verabreicht. Die Administration erfolgte oral, Mattes et al. 1984 geben dies als Einzige nicht ausdrücklich an. Die Dauer der Therapie schwankte von fünf Tagen (Gualtieri et al. 1985) bis zu sieben Wochen (Kuperman et al. 2001). Die Kontrollgruppen erhielten Placebo und als weitere Kontrollarme Bupropion (Kuperman et al. 2001), Nikotin (Levin et al. 2001) und Pycnogenol (Tenenbaum et al. 2002).

Tabelle 4: Design, Dosis, Dauer und Kontrollarme Methylphenidat

<b>Studie</b>	<b>Design</b>	<b>Dauer der Studie</b>	<b>Dosis/Tag</b>	<b>Dauer des akt. Arms</b>	<b>Kontrolle</b>
Levin et al. 2001	Parallel	4 Wochen	20 mg	4 Wochen	Placebo/ Nikotin
Tenenbaum et al. 2002	Cross-over	11 Wochen	10-45 mg	3 Wochen	Placebo/ Pycnogenol
Wender et al. 1985	Cross-over	5 Wochen	43,2 mg im Mittel (10-80 mg)	2 Wochen	Placebo
Mattes et al. 1984	Cross-over	6 Wochen	48,2 mg im Mittel	3 Wochen	Placebo
Bouffard et al. 2003	Cross-over	9 Wochen	30-45 mg	4 Wochen	Placebo
Gualtieri et al. 1985	Cross-over	12 Tage	0,6 mg/kg Körpergewicht	5 Tage	Placebo
Kuperman et al. 2001	Parallel	8 Wochen	max. 0,9 mg/kg	7 Wochen	Placebo/ Bupropion
Spencer et al. 1995	Cross-over	7 Wochen	0,73 mg/kg (0,5-0,96 mg/kg)	3 Wochen	Placebo
Kooij et al. 2004	Cross-over	7 Wochen	0,5-1,0 mg/kg	3 Wochen	Placebo
Spencer et al. 2005	Parallel	6 Wochen	0,5-1,3 mg/kg	6 Wochen	Placebo

#### 1.4.2 Dosis, Administration, Dauer und Kontrolle der Atomoxetintherapie

Die Atomoxetingabe erfolgte ebenfalls oral in Dosen von 40 bis 120 Milligramm pro Tag, drei bis zehn Wochen lang. Alle drei Studien kontrollierten ausschließlich mit Placebo.

Tabelle 5: Design, Dosis, Dauer und Kontrollarme Atomoxetin

<b>Studie</b>	<b>Design</b>	<b>Dauer der Studie</b>	<b>Dosis / Tag</b>	<b>Dauer des akt. Armes</b>	<b>Kontrolle</b>
Spencer et al. 1998a	Crossover	7 Wochen	40-80 mg	3 Wochen	Placebo
Michelson et al. 2003 Studie I	Parallel	13 Wochen	60-120 mg	10 Wochen	Placebo
Michelson et al. 2003 Studie II	Parallel	13 Wochen	60-120 mg	10 Wochen	Placebo

#### 1.5 Ergebnisse der Studien

##### 1.5.1 Drop-outs, Responder, Definition der Response in den Methylphenidatstudien

Eine einheitliche Messung und Evaluation der Response war über die verschiedenen Studien hinweg nicht gegeben. Es wurde eine Gesamtanzahl von 23 Skalen und Tests für die Messung verwendet. 14 davon waren ADHS-spezifisch, acht der 14 basierten auf einer Besserung der für die DSM-Diagnose geforderten Kriterien. Sechs der übrigen waren Skalen zur Befindlichkeit, drei waren Computertests (Continuous Performance Test, Continuous Paired-Associate Learning Test, Signal Stop Tracking), in denen Reaktionsfähigkeit und Response Inhibition gemessen wurde.

Sieben der Studien (Bouffard et al. 2003, Gualtieri et al. 1985, Kooij et al. 2004, Kuperman et al. 2001, Spencer et al. 1995, Spencer et al. 2005, Tenenbaum et al. 2002) verwendeten DSM-orientierte Messskalen. Die Clinical Global Impression Scale (CGI) war ebenfalls ein oft verwendetes Messinstrument, sie wurde von Kooij et al. 2004, Kuperman et al. 2001, Levin et al. 2001, Spencer et al. 1995 und Spencer et al. 2005 mit einem mindestens geforderten Score von eins (sehr viel besser) oder zwei (viel besser) auf der Improvement Subskala gebraucht.

Die Studien hatten Responseraten von 25% bis 78% der Teilnehmer, wie beschrieben auf sehr unterschiedlichen Skalen und Messinstrumenten basierend. Tenenbaum et al. 2002 fanden keine signifikante Differenz zwischen der Response auf Methylphenidat, Placebo und den Kontrollarm Pycnogenol (alle p-Werte über 0,2). Auch Gualtieri et al. 1985 konnten bis auf eine Verbesserung in einer Teilbewertung eines Computertests (CPT; mehr korrekte Ausführungen, aber nicht weniger Fehler,  $t=2,13$ ,  $p<0,05$ ) keine aussagekräftigen Ergebnisse finden. Bei Bouffard et al. 2003 variierte die Response je nach Evaluationsinstrument von 63% (Selbstbericht, Fragebögen) bis 73% (Continuous Performance Task), zusätzlich nicht signifikante Ergebnisse im Signal Stop Tracking (ANOVA; p-Werte s. Tabelle 6).

Die Nebenwirkungen bestanden vor allem aus Anorexie und Appetitlosigkeit, Schlafstörungen, Kopfweg und Angst, Steigerung der Herzfrequenz, Abdominalbeschwerden, Reizbarkeit und trockenem Mund. Je einmal erwähnt wurden depressive Verstimmung, Überstimulation, Tremor, Schwitzen, Nervosität, orthostatische Hypotonie, Steigerung des systolischen Blutdrucks, Schwindel und motorische Tics.

Tabelle 6: Drop-outs, Responder, Evaluation der Response Methylphenidat

A-ADD-Q- Adult ADD Questionnaire, A-ADHD-ISRS- Adult ADHD Investigator System Report Scale, A-ADHD-PB- Adult ADHD Problem Behaviors, AAS- Adult Activity Scale, ADD- Attention Deficit Disorder, ADHD- Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD-RS- ADHD Rating Scale, ADSA- Attention Deficit Scales for Adults, B-ADD-S- Brown ADD Scales, B-ADHD-S- Barkley's ADHD Scale, CAARS- Conners' Adult ADHD Rating Scale, CGI- Clinical Global Impression Scale, CPT- Continuous Performance Task, CSC-AAD- Copeland Symptom Checklist for Adults Attention Disorders, GAS- Global Assessment Scale, GI- Global Impression Scale, ITT- Intention-To-Treat Analyse, PGRS- Physician's Global Rating Scale, POMS- Profile Of Mood Status, SCL-90- Symptom Checklist

Studie	Medikament	Dosis/ Tag (Mittel)	Kontrolle	Probandenzahl insgesamt	Probandenzahl Medikamenten-arm	Drop-outs insgesamt	Drop-outs Medikamenten-arm	Responder Medikament	Responder Kontrolle	Evaluation Response	Test
Levin et al. 2001	Methylphenidat (Mph)	20 mg	Placebo/ Nikotin/ Nikotin + Mph	40	10	5	1	7+/0-	9+/0- Nikotin 9+/0- Nikotin + Mph	-POMS (Mph p<0,25, Nikotin p<0,005, Mph+Nikotin p<0,005) -CPT (Mph p<0,06, Nikotin p<0,005, Mph+Nikotin p<0,05)	ANOVA, α=0,05
Levin et al. 2001	Mph	20 mg	Placebo/ Nikotin/ Nikotin + Mph	40	10	5	1	0+/7-	0+/9- Nikotin; 0+/9- Nikotin + Mph	-CGI (Mph kein p angegeben, Nikotin p<0,05, Mph+Nikotin p<0,05)	ANOVA, α=0,05
Tenenbaum et al. 2002	Mph	10-45 mg	Placebo/ Pycnogenol	33	33	9	9	0+/33-	0+/33- Pycnogenol	-B-ADHD-S (p=0,46)	ANOVA, α=0,01



											-ADSA (p=0,41) -CSC-AAD (p=0,38) -B-ADD-S (p=0,22) -CPT (p=0,69)	
Mattes et al. 1984	Mph	10-60 mg (48, 2)	Placebo	66	66	5	5	16+/50-	?		-GI, A-ADD-Q, SCL-90, POMS, Symp- tomeninter- view; <5% der F-Verteilungen signifikant bei p<0,05	ANOVA, $\alpha=0,05$
Wender et al. 1985	Mph	10-80 mg (43, 2)	Placebo	37	37	?	?	22+/15-	5+/32-		-Zielsymptom skala (Hyperaktivität und Dysorgani- sation p<0,005, Un- aufmerksam- keit p<0,0005), -PGRS+GAS (beide p<0,005)	t-Test, kein $\alpha$ angegeben
Bouffard et al. 2003	Mph	30-45 mg	Placebo	38	38	8	8	22+/8-	8+/22-		-CPT (commis- sion errors p<0,001, om- mission errors p<0,1)	ANOVA, kein $\alpha$ angegeben
Bouffard et al. 2003	Mph	30-45 mg	Placebo	38	38	8	8	19+/11-	11+/19-		-CAARS (p<0,01) -A-ADHD-PB (p<0,005)	ANOVA, kein $\alpha$ angegeben
Gualtieri et	Mph	0,6 mg/kg	Placebo	8	8	0	0	8+/0-	0+/8-		-CPT correct	t-Test, kein $\alpha$

al. 1985										(p<0,05), -CPT errors + AAS (als nicht signifikant bezeichnet, kein p angege- ben)	angegeben
Kuperman et al. 2001	Mph	max. 0,9 mg/ kg	Placebo/ Bupropion	37	10	7	2	5+/5-	7+/4- Bupropion 3+/8- Placebo	-CGI (p=0,14) -ADHD-RS (p=0,69)	Fisher's Exact Test (CGI), Kruskal-Wallis- Test (ADHD- RS); jeweils $\alpha=0,05$
Spencer et al. 1995	Mph	0,5-0,96 mg/ kg (0, 73)	Placebo	25	25	2	2	18+/7-	1+/24-	-30% besser ADHD-RS (p<0,0001) -CGI (p<0,0001)	Wilcoxon Signed Rank Test, MANOVA (ADHD-RS), Chi-Quadrat (CGI); jeweils $\alpha=0,01$
Kooij et al. 2004	Mph	0,5-1,0 mg/kg	Placebo	45	45	0	0	17+/28-	3+/42-	-ADHD-RS (p=0,011) -CGI (p=0,011)	McNemar Test, t-Test; $\alpha=0,01$
Spencer et al. 2005	Mph	0,5-1,3 mg/kg	Placebo	146	104	36	26	71+/33-	7+/35-	-A-ADHD- ISRS (p=0,0001) -CGI (p=0,0001)	t-Test (A-ADHD- ISRS), Chi- Quadrat (CGI); jeweils $\alpha=0,01$ ;

Tabelle 7: Evaluation und Response Methylphenidat  
A-ADD-Q- Adult Attention Deficit Disorder Questionnaire, A-ADHD-ISRS- Adult ADHD Investigator System Report Scale, A-ADHD-PB- Adult ADHD Problem Behavior Scale, AAS- Adult Activity Scale, ADD, RT- Attention Deficit Disorder, Residual Type, ADHD- Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD-RS- ADHD Rating Scale, ADSA- Attention Deficit Scales for Adults, B-ADD-S- Brown Attention Deficit Disorder Scale, B-ADHD-RS- Barkley's ADHD Rating Scale, CAARS- Conners' Adult ADHD Rating Scale, CGI- Clinical Global Impression Scale, CPALT- Continuous Paired-Associate Learning Test, CPT- Continuous Performance Test, CSC-ADD- Copeland Symptom Checklist for Adult Attention Disorders, GAS- Global Assessment Scale, GI- Global Impression, ns- nicht signifikant, PGRS- Physician's Global Rating Scale, POMS- Profile Of Mood Status, SST- Signal Stop Tracking

Studie	DSM-basierte Evaluation	andere Evaluation	Response	Tagesdosis
Mattes et al. 1984	-	-GI, A-ADD-Q, SCL-90, POMS, Interview zu Symptomen und Nebenwirkungen	25%; <5% der ANOVAS als signifikant, aber kein p angegeben	48,2 mg
Gualtieri et al. 1985	-	-CPT correct, -CPT errors, AAS	-100%, p<0,05 -ns (kein p)	0,6 mg/kg
Wender et al. 1985	-	-PGRS, GAS, Zielsymptome ADD, RT	57% p<0,005 bis p<0,0005	43,2 (10 - 80) mg
Spencer et al. 1995	-ADHD-RS (30% besser)	-CGI (Score 1 oder 2)	78% p<0,0001	0,73 (0,5-0,96) mg /kg
Kuperman et al. 2001	-ADHD-RS	-CGI (Score 1 oder 2)	50% ns bei p=0,14 (CGI) und p=0,69 (ADHD-RS)	max. 0,9 mg/kg
Levin et al. 2001	-	-CGI -POMS  -CPT	-0%,kein p -100% p<0,25 -ns p<0,06	20 mg
Tenenbaum et al. 2002	-B-ADHD-RS, ADSA, CSC-ADD	-B-ADD-S, CPT	ns alle p>0,2	10-45 mg
Bouffard et al. 2003	-A-ADHD-PB	-CAARS  -CPT	-63% (A-ADHD-PB p<0,005, CAARS p<0,01) -73% (CPT comission p<0,001,	30-45 mg

		-SST	CPT ommission p<0,1) -als ns angege- ben, kein p	
Kooij et al. 2004	-ADHD-RS (30% besser)	-CGI	38%, p=0,011	0,5-1,0 mg/kg
Spencer et al. 2005	-A-ADHD-ISRS	-CGI	68%, p=0,0001	0,5-1,3 mg/kg

1.5.2 Drop-outs, Responder, Definition der Response in den Atomoxetinstudien  
Spencer et al. 1998a verwendeten eine DSM-basierte Skala, Michelson et al. 2003 in beiden Studien die Conners' Adult ADHD Rating Scale, dem DSM gleiche, an den Symptomen orientierte Kriterien verwendend und zusätzlich die Severity und die Efficacy Subskalen der Clinical Global Impression Scale.

Die Response auf Atomoxetin war 52,4% bei Spencer et al. 1998a ( $t=3,96$ ,  $p<0,001$  und  $\chi^2=7,4$ ,  $p<0,01$ ). Michelson et al. 2003 geben in ihrer Publikation Treatment Effect Sizes an (0,35 in Studie I und 0,40 in Studie II), die sie als Differenz der Behandlungsgruppen in mittleren kleinsten Quadraten dividiert durch die Wurzel der mittleren quadratischen Abweichung für die gesamte Stichprobe definieren.

Über E - Mail - Kontakt mit den Autoren waren die prozentualen Angaben zur Response der Teilnehmer zu eruieren; je nach Skala handelt es sich um Werte von 29,3% bis 51,9% in Studie I und von 31,5% bis 50,0% in Studie II (ANOVA und Fisher's Exact Test, p-Werte s. Tabelle 8).

Nebenwirkungen waren Angst, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit und Anorexie (Spencer et al. 1998a), Steigerung des Blutdrucks (Michelson et al. 2003, beide Studien) und eine Steigerung der Herzfrequenz bei allen.

Tabelle 8: Drop-outs, Responder, Evaluation der Response Atomoxetin

ADHD- Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD-RS- ADHD Rating Scale, CAARS- Conners' Adult ADHD Rating Scale, CGI- Clinical Global Impression Scale, ITT- Intention To Treat Analyse

Studie	Medikament	Dosis/Tag (Mittel)	Kontrolle	Probanden zahl insgesamt	Probandenzahl Medikamenten-arm	Drop-outs insgesamt	Drop-outs Medikamenten-arm	Responder Medikament	Responder Kontrolle	Evaluation Response	Test
Spencer et al. 1998a	Tomoxetin	40-80 mg	Placebo	22	22	1	1	11+/11-	2+/18-	30% bessere ADHD-RS (p=0,001 t-Test und p<0,01 Chi-Quadrat))	t-Test und Chi-Quadrat; kein $\alpha$ angegeben
Michelson et al. 2003 I	Atomoxetin	60-120 mg	Placebo	280	141 (133)*	71	39	69+*/64-	52+*/82-	CAARS mind. 25% besser (p=0,005 ANOVA und p=0,37 Fisher's Exact Test)	ANOVA, Fisher's Exact Test; $\alpha=0,05$
Michelson et al. 2003 I	Atomoxetin	60-120 mg	Placebo	280	141 (133)*	71	39	39+*/94-	29+*/105-	CGI - Severity (p=0,01 ANOVA und p=0,162 Fish.)	ANOVA, Fisher's Exact Test; $\alpha=0,05$
Michelson et al. 2003 I	Atomoxetin	60-120 mg	Placebo	280	141 (132)*	71	39	50+*/82-	28+*/106-	CGI - Efficacy (kein p im ANOVA und p=0,003 Fish.)	ANOVA, Fisher's Exact Test; $\alpha=0,05$
Michelson et al. 2003 II	Atomoxetin	60-120 mg	Placebo	256	129 (124)*	79	47	62+*/62-	49+*/75-	CAARS mind. 25% besser (p=0,002 ANOVA und p=0,125 Fish.)	ANOVA, Fisher's Exact Test; $\alpha=0,05$
Michelson et al. 2003 II	Atomoxetin	60-120 mg	Placebo	256	129 (124)*	79	47	43+*/81-	33+*/90-	CGI - Severity (p=0,002 ANOVA und	ANOVA, Fisher's Exact Test; $\alpha=0,05$

										p=0,215 Fish.)	
Michelson et al. 2003 II	Atomoxetin	60-120 mg	Placebo	256	129 (124)*	79	47	39+*/85-	26+*/96-	CGI – Efficacy (kein p im ANOVA und p=0,083 Fish.)	ANOVA, Fisher's Exact Test; $\alpha=0,05$

\*Durch E-Mail-Kontakt mit den Autoren erhaltene Daten

Tabelle 9: Evaluation und Reponse Atomoxetin  
 ADHD- Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD-RS- ADHD Rating Scale, CAARS-  
 Conners' Adult ADHD Rating Scale, CGI- Clinical Global Impression Scale

Studie	DSM - basierte Evaluation	andere Evaluation	Response-	Tagesdosis
Spencer et al. 1998a	-ADHD-RS (30% besser)	-	52,4% p=0,001 t-Test, p<0,01 Chi-Quadrat	40-80 mg
Michelson et al. 2003 (Studie I)	-	-CAARS  -CGI - Severity  -CGI - Efficacy	-51,9% p=0,005 bis p=0,37 -29,3% p=0,01 bis p=0,162 -37,9% p=0,003	60-120 mg
Michelson et al. 2003 (Studie II)	-	-CAARS  -CGI - Severity  -CGI - Efficacy	-50,0% p=0,002 bis p=0,125 -34,7% p=0,002 bis p=0,215 -31,5% p=0,083	60-120 mg

## 2 Ergebnisse der Studien bezogen auf Design, Dauer, Dosis, Patientenzahl und Evaluationsinstrumente

### 2.1 Methylphenidatstudien

Wie aus untenstehender Tabelle ersichtlich, kommen sowohl Parallelstudien als auch im Crossoverdesign angelegte Untersuchungen zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen.

Tabelle 10: Ergebnisse bezogen auf Design (Methylphenidat)

Design	Responder (Studie)
Parallel	- 50% (nicht signifikant, alle $p > 0,14$ , Kuperman et al. 2001) - widersprüchliche Ergebnisse auf unterschiedlichen Skalen (Levin et al. 2001) - 68% (Spencer et al. 2005)
Crossover	- widersprüchliche Ergebnisse (Gualtieri et al. 1985) - nicht signifikante Ergebnisse, alle $p > 0,2$ (Tenenbaum et al. 2002) - 25% (nur 5% der ANOVAS sign. bei $p < 0,05$ , Mattes et al. 1984) - 38% (Kooij et al. 2004) - 57% (Wender et al. 1985) - 63-73% (Bouffard et al. 2003)

	- 78% (Spencer et al. 1995)
--	-----------------------------

Ein Einfluss der Dauer des jeweils aktiven medikamentösen Armes auf die Responseraten ist nicht zu erkennen.

Tabelle 11: Ergebnisse bezogen auf Dauer (Methylphenidat)

<b>Dauer (Wochen)</b>	<b>Responder (Studie)</b>
0,71 (5 Tage)	- widersprüchliche Ergebnisse (Gualtieri et al. 1985)
2	- 57% (Wender et al. 1985)
3	- nicht signifikante Ergebnisse, alle $p > 0,2$ (Tenenbaum et al. 2002) - 25% (nur 5% der ANOVAS sign. bei $p < 0,05$ , Mattes et al. 1984) - 38% (Kooij et al. 2004) - 78% (Spencer et al. 1995)
4	- widersprüchliche Ergebnisse auf unterschiedlichen Skalen (Levin et al. 2001) - 63-73% (je nach Skala; Bouffard et al. 2003)
6	- 68% (Spencer et al. 2005)
7	- 50% (nicht signifikant, alle $p > 0,14$ , Kuperman et al. 2001)

Setzt man die Responseraten der Studien zu der verwendeten Dosis in Beziehung, lässt sich eine Tendenz zur Steigerung der Response bei Erhöhung der Tagesdosis erkennen.

Tabelle 12: Ergebnisse bezogen auf Dosis (Methylphenidat)

<b>Dosis/Tag</b>	<b>Responder (Studie)</b>
20 mg	- widersprüchliche Ergebnisse auf unterschiedlichen Skalen (Levin et al. 2001)
10-45 mg	- nicht signifikante Ergebnisse, alle $p > 0,2$ (Tenenbaum et al. 2002)
43,2 mg (10-80 mg)	- 57% (Wender et al. 1985)
30-45 mg	- 63-73% (je nach Skala; Bouffard et al. 2003)
48,2 mg	- 25% (nur 5% der ANOVAS sign. bei $p < 0,05$ , Mattes et al. 1984)
0,6 mg/kg	- widersprüchliche Ergebnisse (Gualtieri et al. 1985)
max. 0,9 mg/kg	- 50% (nicht signifikant, alle $p > 0,14$ , Kuperman et al. 2001)
0,5-0,96 mg/kg	- 78% (Spencer et al. 1995)
0,5-1,0 mg/kg	- 38% (Kooij et al. 2004)
0,5-1,3 mg/kg	- 68% (Spencer et al. 2005)

Die Patientenzahlen der jeweiligen Studien waren recht unterschiedlich. Es lässt sich bis zu einer Patientenzahl von 66 (Mattes et al. 1984) eine Abnahme der prozentualen Response bei Zunahme der Probandenzahl ablesen, die



jedoch in den Ergebnissen von Spencer et al. 2005 bei einer Probandenzahl von 104 keine Fortsetzung findet.

Tabelle 13: Ergebnisse bezogen auf Probandenzahlen (Methylphenidat)

<b>Probandenzahl (aktiver Arm)</b>	<b>Responder (Studie)</b>
8	- widersprüchliche Ergebnisse (Gualtieri et al. 1985)
10	- widersprüchliche Ergebnisse auf unterschiedlichen Skalen (Levin et al. 2001) - 50% (Kuperman et al. 2001)
25	- 78% (Spencer et al. 1995)
33	- nicht signifikante Ergebnisse, alle $p > 0,2$ (Tenenbaum et al. 2002)
37	- 57% (Wender et al. 1985)
38	- 63-73% (je nach Skala; Bouffard et al. 2003)
45	- 38% (Kooij et al. 2004)
66	- 25% (nur 5% der ANOVAS sign. bei $p < 0,05$ , Mattes et al. 1984)
104	- 68% (Spencer et al. 2005)

Die Studien verwendeten teils DSM-basierte, teils andere Evaluationskalen zur Messung der Ergebnisse. Der Bereich der Ergebnisse ist in beiden Kategorien weit verteilt, jedoch liegt er bei Studien unter Verwendung DSM-basierter Evaluationsinstrumente höher als bei den anderen. Die Studie von Bouffard et al. 2003 zeigte bei Skalen, die das DSM zur Basis haben, eine niedrigere Response als bei Computertests.

Tabelle 14: Ergebnisse bezogen auf Evaluationsinstrumente (Methylphenidat)

<b>Art der Skala</b>	<b>Responder (Studie)</b>
DSM-basiert	- widersprüchliche Ergebnisse (Gualtieri et al. 1985) - nicht signifikante Ergebnisse, alle $p > 0,2$ (Tenenbaum et al. 2002) - 38% (Kooij et al. 2004) - 50% (nicht signifikant, alle $p > 0,14$ , Kuperman et al. 2001) - 63% (Bouffard et al. 2003) - 68% (Spencer et al. 2005) - 78% (Spencer et al. 1995)
nicht DSM-basiert	- widersprüchliche Ergebnisse (Gualtieri et al. 1985) - 25% (nur 5% der ANOVAS sign. bei $p < 0,05$ , Mattes et al. 1984) - widersprüchliche Ergebnisse auf unterschiedlichen Skalen (Levin et al. 2001) - 57% (Wender et al. 1985) - 73% (Bouffard et al. 2003)

## 2.2 Atomoxetinstudien

Bei den Atomoxetinstudien gibt es große Schwankungen schon innerhalb der Studien; so schwankte bei beiden Studien von Michelson et al. 2003 die Response je nach verwendeter Messskala sehr stark, einmal um 22,6%, einmal um 18,5%. Die untenstehenden Tabellen zeigen im Vergleich die Ergebnisse der Studien, bezogen auf Design, Dauer, Dosierung, Probandenzahl und Evaluationsinstrumente.

Tabelle 15: Ergebnisse bezogen auf Studiendesign (Atomoxetin)

<b>Design</b>	<b>Responder (Studie)</b>
Parallel	- 29,3 - 51,9% (teils nicht signifikant, p von 0,003 bis 0,37, Michelson et al. 2003, Studie I) - 31,5 - 50,0% (teils nicht signifikant, p von 0,002 bis 0,215, Michelson et al. 2003, Studie II)
Crossover	- 52,4% (Spencer et al. 1998a)

Tabelle 16: Ergebnisse bezogen auf Dauer (Atomoxetin)

<b>Dauer (Wochen)</b>	<b>Responder (Studie)</b>
3	- 52,4% (Spencer et al. 1998a)
10	- 29,3 - 51,9% (teils nicht signifikant, p von 0,003 bis 0,37, Michelson et al. 2003, Studie I) - 31,5 - 50,0% (teils nicht signifikant, p von 0,002 bis 0,215, Michelson et al. 2003, Studie II)

Tabelle 17: Ergebnisse bezogen auf Dosis (Atomoxetin)

<b>Dosis/Tag</b>	<b>Responder (Studie)</b>
40-80 mg	- 52,4% (Spencer et al. 1998a)
60-120 mg	- 29,3 - 51,9% (teils nicht signifikant, p von 0,003 bis 0,37, Michelson et al. 2003, Studie I) - 31,5 - 50,0% (teils nicht signifikant, p von 0,002 bis 0,215, Michelson et al. 2003, Studie II)

Tabelle 18: Ergebnisse bezogen auf Probandenzahl (Atomoxetin)

<b>Probandenzahl (aktiver Arm)</b>	<b>Responder (Studie)</b>
22	- 52,4% (Spencer et al. 1998a)
256	-31,5 - 50,0% (teils nicht signifikant, p von 0,002 bis 0,215, Michelson et al. 2003, Studie II)
280	-29,3 - 51,9% (teils nicht signifikant, p von 0,003 bis 0,37, Michelson et al. 2003, Studie I)

Tabelle 19: Ergebnisse bezogen auf Evaluationsinstrumente (Atomoxetin)

Art der Skala	Responder (Studie)
DSM-basiert	- 52,4% (Spencer et al. 1998a)
nicht DSM-basiert	-29,3 - 51,9% (teils nicht signifikant, p von 0,003 bis 0,37, Michelson et al. 2003, Studie I) -31,5 - 50,0% (teils nicht signifikant, p von 0,002 bis 0,215, Michelson et al. 2003, Studie II)

### 3 Cohen´s d

Die Berechnung von Cohen´s d aus der Differenz der Mittelwerte der Gruppen geteilt durch die gepoolte Varianz ergibt große Unterschiede sowohl zwischen den Studien als auch zwischen den einzelnen Skalen innerhalb der Studien selbst. Auch die Reihenfolge der Behandlung bei Crossoverstudien (Placebo - aktiv oder aktiv - Placebo) kann einen Unterschied machen, wie bei Kooij et al. 2004 zu sehen.

Die meisten Studien verwendeten Skalen, bei denen eine Reduktion der Werte eine Besserung darstellen. Folglich bedeutet nach der Formel  $d = (m_t - m_c) / s$  ( $m_t$  = Mittelwert der behandelten Gruppe,  $m_c$  = Mittelwert der Kontrollgruppe,  $s$  = gepoolte Varianz) ein negatives Ergebnis für d einen höheren Therapieerfolg in der aktiv behandelten Gruppe. Ausnahme sind die Physician´s Global Rating Scale und die Global Assessment Scale bei Wender et al. 1985 und die CPT correct - Werte bei Gualtieri et al. 1985, bei denen höhere Werte die Besserung zeigen, somit ein positives d den größeren Erfolg in der experimentellen Gruppe veranschaulicht. Bei allen anderen Skalen wurde ein Vorzeichenwechsel für die bessere Vergleichbarkeit der Werte durchgeführt; in nachfolgender Tabelle zeigt ein positives d den höheren Therapieerfolg der Medikation an.

Tabelle 20: Cohen's d Methylphenidatstudien

A-ADHD-PB- Adult ADHD Problem Behavior, AAS- Adult Activity Scale, ADD- Attention Deficit Disorder, ADHD- Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD-RS- ADHD Rating Scale, ADHD-RS H- ADHD-RS Hyperactivity, ADHD-RS I- ADHD-RS Impulsivity, ADHD-RS IA- ADHD-RS Inattention, ADSA- Attention Deficit Scales for Adults, B-ADD-S- Brown ADD Scale, CAARS- Conners'Adult ADHD Rating Scale, CGI- Clinical Global Impression Scale, CPT- Continuous Performance Task, CSC-ADD- Copeland Symptom Checklist for Attention Deficit Disorders, GAS- Global Assessment Scale, PGRS- Physician's Global Rating Scale, POMS- Profile Of Mood Status, SST- Signal Stop Tracking

Studie	Skala	mt	mc	st	sc	nt	nc	N	s	d	Bemerkung
Mattes et al. 1984	Improvement Rating	5	4	1,4	0	2	2	4	0,99	<b>-1,01</b>	90% Wahrscheinlichkeit der Kindheits - ADHD
	Improvement Rating	4,19	4,31	1,5	1,3	16	16	32	1,4	<b>0,09</b>	70% Wahrsch.
	Improvement Rating	4,42	4,58	1,4	1,24	26	26	52	0,88	<b>0,18</b>	50% Wahrsch.
Gualtieri et al. 1985	AAS	25,8	27,7	1,7	8,5	8	8	16	6,13	<b>0,3</b>	
	CPT correct	128,5	121,8	3,5	8,2	8	8	16	6,3	<b>1,06</b>	
	CPT errors	2,1	5,3	3,6	5,3	8	8	16	4,53	<b>0,7</b>	
Wender et al. 1985	PGRS	1,4	0,16	1,6	6,16	37	37	74	4,5	<b>0,28</b>	
	GAS	69,17	61,26	9,7	8,02	37	37	74	8,9	<b>0,89</b>	
	Target Symptoms Hyperactivity	2,33	3,29	1,1	0,95	37	37	74	1,03	<b>0,93</b>	
	T. S. Short Attention	2,27	3,35	1	0,95	37	37	74	0,98	<b>1,11</b>	
	T. S. Disorganisation	2,12	3,03	1	0,98	37	37	74	0,99	<b>0,92</b>	
Spencer et al. 1995	ADHD-RS H	0,84	1,88			23	23	46			keine Angabe von st, sc
	ADHD-RS I	0,91	1,99			23	23	46			keine Angabe von st, sc
	ADHD-RS IA	1,89	2,28			23	23	46			keine Angabe von st, sc
Kuperman et al. 2001	ADHD-RS	-10,1	-12,4	8,3	10,6	8	11	19	9,72	<b>-0,24</b>	
Levin et al. 2001	CGI	4,5	4,13	1,7	1,83	9	7	16	1,74	<b>-0,21</b>	
	POMS	-1,8	0,7	1,2	2,5	9	7	16	1,87	<b>1,34</b>	
	CPT omission	1	1,3	0,3	0,4	9	7	16	0,34	<b>0,88</b>	
	CPT commission	12,2	13,1	2,4	3,2	9	7	16	2,77	<b>0,32</b>	
	reaction time (Sekunden)	326	329	18	16	9	7	16	17,17	<b>0,17</b>	
	reaction time variability	6	6	1,1	0,9	9	7	16	1,02	<b>0</b>	
	attention	3,5	3	0,3	0,2	9	7	16	0,26	<b>-1,92</b>	
Tenenbaum	B-ADHD-RS	2,08	2,1	2,6	2,2	24	24	48	2,41	<b>0</b>	Selbstbewertung

et al. 2002												
	ADSA	3,55	2,91	4,1	3,4	24	24	48	3,77	<b>-0,17</b>	Selbstbewertung	
	CSC-ADD	2,98	2,54	4,1	3,7	24	24	48	3,91	<b>-0,11</b>	Selbstbewertung	
	CPT	0,8	1,07	3,1	2,4	24	24	48	2,77	<b>0,1</b>	Selbstbewertung	
	B-ADD-S	1,15	1,11	2	1,5	24	24	48	6,78	<b>0</b>	Selbstbewertung	
	B-ADHD-RS	0,93	1,23	2	1,7	24	24	48	1,86	<b>0,16</b>	Fremdbewertung	
	ADSA	1,66	1,62	3,5	3	24	24	48	3,26	<b>-0,01</b>	Fremdbewertung	
	CSC-ADD	0,74	1,43	4	3,1	24	24	48	3,58	<b>0,19</b>	Fremdbewertung	
	B-ADD-S	1,08	1,6	2,3	1,5	24	24	48	1,94	<b>0,27</b>	Fremdbewertung	
Bouffard et al. 2003	A-ADHD-PB	0,9	1,2	0,5	0,5	30	30	60	3,89	<b>0,08</b>	10 mg/d	
	CAARS	1,1	1,4	0,5	0,6	30	30	60	0,55	<b>0,54</b>	10 mg/d	
	CPT commission errors	18,4	26,4	14	13,2	30	30	60	13,6	<b>0,59</b>	10 mg/d	
	CPT omission errors	1,3	3,9	2,1	7,6	30	30	60	5,39	<b>0,48</b>	10 mg/d	
	SST	201	200,5	53	54	30	30	60	53,5	<b>0</b>	10 mg/d	
	A-ADHD-PB	0,9	1,2	0,5	0,5	30	30	60	0,5	<b>0,6</b>	15 mg/d	
	CAARS	1	1,4	0,6	0,6	30	30	60	0,6	<b>0,67</b>	15 mg/d	
	CPT com. err.	16,1	25	14	14,1	30	30	60	14,05	<b>0,63</b>	15 mg/d	
	CPT om. err.	1	3,7	1,7	8,5	30	30	60	6,13	<b>0,44</b>	15 mg/d	
	SST	189,8	215	39	52	30	30	60	45,97	<b>0,55</b>	15 mg/d	
Kooij et al. 2004	CGI	4,36	4,8	1,5	1,47	25	20	45	1,47	<b>0,3</b>	Ende 3. Woche	
	CGI	4,4	5,4	1,7	1,5	20	25	45	1,59	<b>0,63</b>	Ende 6. Woche	
	ADHD-RS	1,37	1,55	0,7	0,56	25	20	45	0,61	<b>0,3</b>	Ende 3. Woche	
	ADHD-RS	1,24	1,45	0,7	0,59	20	25	45	0,66	<b>0,32</b>	Ende 6. Woche	
Spencer et al. 2005	ADHD-RS	13,1	28	10	11,2	104	42	146	10,56	<b>1,41</b>		

Bei den Atomoxetinstudien lässt sich ebenfalls eine große Variation in den Werten für Cohen's d feststellen. Sowohl bei der Verwendung unterschiedlicher Skalen als auch zwischen Selbst- und Fremdbewertung mit ein- und derselben Skala existieren Unterschiede in der Effektstärke. Michelson et al. 2003 geben jeweils nicht die Absolutwerte ihrer Skalen an, sondern die Mittelwerte der Reduktion auf ihren Skalen. Daher zeigen hier positive Werte für Cohen's d den Therapieerfolg an.

Tabelle 21: Cohen's d Atomoxetinstudien ADD- Attention Deficit Disorder, ADHD- Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD-RS- ADHD Rating Scale, CAARS- Conners'Adult ADHD Rating Scale, CGI- Clinical Global Impression Scale, WRAADDS- Wender - Reimherr Adult ADD Scale

Studie	Skala	mt	mc	st	sc	nt	nc	N	s	d	Bemerkung
Spencer et al. 1998a	ADHD-RS	21,5	29,7	10,1	8,8	22	22	44	13,09	<b>-0,63</b>	
Michelson et al. 2003 Studie I	CAARS	9,5	9,3	10,1	9,3	133	134	267	9,7	<b>0,02</b>	Fremdbewertung
	CAARS	16	9,3	16,2	14	133	134	267	15,14	<b>0,44</b>	Selbstbewertung
	CGI Severity	0,8	0,4	1,2	1	133	134	267	1,1	<b>0,36</b>	
	WRAADDS	5,3	2,9	6,6	4,8	133	134	267	5,77	<b>0,42</b>	
Michelson et al. 2003 Studie II	CAARS	10,5	6,7	10,9	9,3	124	124	248	14,39	<b>0,26</b>	Fremdbewertung
	CAARS	17,3	11,6	17,6	16,1	124	124	248	23,95	<b>0,24</b>	Selbstbewertung
	CGI Severity	0,9	0,5	1,2	1	124	124	248	1,57	<b>0,26</b>	
	WRAADDS	4,5	2,8	5,9	5,7	124	124	248	8,24	<b>0,21</b>	

Vergleicht man nun die Effektstärken von Methylphenidat und Atomoxetin, so sieht man die stärkste Häufung der Werte für Methylphenidat im Bereich zwischen 0,1 und 0,2 mit weitem Hinüberreichen in hohe Effektstärken und in den negativen Bereich, der Ineffektivität veranschaulicht: Range 1,41 bis -1,92, Median 0,3. Die für Atomoxetin berechneten Effektstärken halten sich einheitlicher im positiven Bereich, Range 0,44 bis -0,63, Median 0,26.

## **IV Diskussion**

### **1 Darstellung**

Die vorliegende Arbeit ist eine Review zu der Fragestellung, inwieweit die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) bei Erwachsenen mit Methylphenidat, der klassischen Medikation, und alternativ dazu mit einem neueren Wirkstoff, dem Atomoxetin behandelt werden kann. Dazu wurde Evidenz hoher Qualität, das heisst randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Therapiestudien gesammelt und systematisch ausgewertet. Studien an vorselektierten Untergruppen wie zum Beispiel Drogenabhängigen wurden ausgeschlossen. Untersucht und eingetragen in ein Datensammelblatt in Anlehnung an das Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 4.2.4 (Higgins und Green 2005) wurden Studiendesign, Größe und Beschaffenheit des Probandengutes, Art, Dosis und Dauer der medikamentösen Intervention sowie die Ergebnisse der Studien. Zwischen den Parametern der Untersuchungen und den Ergebnissen wurden Zusammenhänge hergestellt und die Ergebnisse in Effektstärken umgerechnet, um aus unterschiedlichen Bewertungssystemen stammende Daten vergleichen zu können.

### **2 Diskussion der Methodik**

#### **2.1 Recherche und Identifikation, Publikationsbias**

Die Recherche erfolgte computergestützt in Medline, Pubmed, Web of Science (früher: Science Citation Index) und PsycINFO. Damit waren die wesentlichen Suchmaschinen abgedeckt und die Gefahr des Übersehens relevanter Publikationen durch mangelhafte Listung in einer derselben minimiert. Dennoch besteht die Möglichkeit, dass über ausgedehnte Handsuche mehr Literatur identifiziert hätte werden können

Die Suchbegriffe ADHD/ADHS, adults/Erwachsene, methylphenidate/Methylphenidat, atomoxetine/Atomoxetin unter der Sucheingrenzung randomisierte kontrollierte Studien (randomized controlled trials, RCT's) spiegelten die Einschlusskriterien wider; mehr Suchbegriffe oder eine Ausweitung der Kriterien für die geforderte Studienqualität hätte zu einer Aufweichung der Ergebnisse geführt.

Des Weiteren wurden die Referenzen der so identifizierten Literatur ausgewertet und systematisch nach weiteren den Suchkriterien entsprechenden Veröffentlichungen durchsucht.

Es wurde keine Einschränkung auf englische Sprache eingegeben; dennoch waren alle gefundenen Studien auf Englisch publiziert worden. Da die weltweite Wissenschaftssprache das Englische ist, kann davon ausgegangen werden, dass dies keine Limitation der Ergebnisse darstellt.

Eine Einschränkung der Vollständigkeit könnte durch Nichterfassung von Untersuchungen hervorgerufen worden sein, die nicht publiziert wurden, möglicherweise aufgrund von nicht signifikanten oder nicht erwarteten oder gewünschten Daten.

## 2.2 Datensammelblatt und Folgerungen

Das Datensammelblatt dient der Datenextraktion und der genauen Kontrolle auf Eignung der Studien anhand der vorgenannten Kriterien. Die vom Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 4.2.4 (Higgins und Green 2005) übernommene Einteilung in Methodik, Teilnehmer, Intervention und Ergebnisse enthält über die Unterpunkte Design, Verblindung, Dauer, Diagnostik, Ausschlusskriterien, Intention-To-Treat Analyse und Follow-up (Methodik), Anzahl, Alter, Geschlecht, Diagnose und Kodiagnosen (Teilnehmer), Medikament, Dosis, Administration, Dauer (Intervention) und Drop-outs, Responder, Messinstrument und Nebenwirkungen (Ergebnisse) die wichtigen Eckpunkte zur Identifikation der Daten. Auch auf den ersten Blick geeignet scheinende Studien wie Kinsbourne et al. 2001 (verwendeten nur Einmaldosen) und Dorrego et al. 2002 (führten keinen Placeboarm) konnten so identifiziert und von der Auswertung ausgeschlossen werden.



Das Datensammelblatt lehnte sich am Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 4.2.4 (Higgins und Green 2005) an, war aber keine standardisierte, geprüfte und offizielle Version. Es wurden jedoch die Kriterien des Handbuchs genau verwendet und mit dem Ausbau in Unterpunkte die relevanten Charakteristiken der Studien erfasst, so dass keine wesentlichen Dinge übersehen werden konnten.

Aufgrund der bei der Datensammlung auffallenden Diversität der verwendeten Messskalen war ein Vergleich der Ergebnisse über die Studien hinweg so schlecht zu erreichen.

### 2.3 Effektstärken - Cohen's d

Effektstärken sind eine Möglichkeit, Ergebnisse aus unterschiedlichen Skalen und Methodiken auf einen Nenner zu bringen. Cohen's d ist eine Variante, bei der die Differenz der Mittelwerte von Versuchs- und Kontrollgruppe durch die gepoolte Varianz geteilt wird, um so das Ergebnis zu objektivieren (Eggers et al. 2001). Cohen's d zeigt in den Bereichen klein (0-0,2), mittel (0,2-0,8) und groß (über 0,8) die Effektivität der jeweiligen Medikation an (Faraone et al. 2004).

Es gibt ausser Cohen's d noch andere Möglichkeiten, Effektstärken zu berechnen (Eggers et al. 2001): Hedges' adjusted g und Glass delta. Bei Glass delta wird die Differenz der Mittelwerte von Versuchs- und Kontrollgruppe nur durch die Standardabweichung der Kontrollgruppe geteilt; Cohen's d verwendet die gepoolte Varianz, was den Vorteil hat, dass N statt n Werte verwendet werden ( $N = n_t + n_c$ ;  $n_t$  = number of treated,  $n_c$  = number of controls).

Hedges' adjusted g fügt für kleine Gruppengrößen ( $N < 10$ ) noch einen Korrekturterm ein und multipliziert d mit  $1 - 3/(4N-9)$ , um die Schätzung der Standardabweichung zu korrigieren.

Cohen's d wurde dem Glass delta vorgezogen, die Korrektur der Standardabweichung nach Hedges' adjusted g war nicht nötig; für alle Studien bis auf Gualtieri et al. 1985 galt  $N > 10$ .

Auf eine weiterführende Metaanalyse, wie beispielsweise bei Faraone et al. 2004, die die Effektivität von Methylphenidat bei adulten ADHS-Patienten über sechs Studien überprüften, wurde verzichtet. Grund dafür waren die qualitativen Mängel der Studien; auch konnte nicht ausgeschlossen werden, einzelne Studien aufgrund der höheren Anzahl der verwendeten, teils sehr unterschiedlichen Messskalen stärker zu bewerten als andere.

### **3 Diskussion der Ergebnisse**

#### **3.1 Methylphenidat**

##### **3.1.1 Studien**

Die in die Auswertung aufgenommenen Studien waren über die als Einschlusskriterium geforderte Mindestqualität der Methodik hinaus nicht sehr gut und wiesen diverse Schwachstellen auf. Die Mehrzahl der Studien war im Crossoverdesign durchgeführt worden statt im qualitativ hochwertigeren Paralleldesign. Dies mag seinen Grund mit in der in der Regel kleinen Probandenzahl haben. Die meisten Studien waren eher klein, was die Teilnehmeranzahl betrifft; dies reduziert die Aussagekraft der Ergebnisse. Spencer et al. 2005 publizierten die einzige Studie mit über 100 Teilnehmern, gefolgt von Mattes et al. 1984 mit 66, alle anderen hatten höchstens 45 Teilnehmer, Gualtieri et al. 1985 gar nur acht.

Die Dauer der Studien belief sich meist auf wenige Wochen, die Dauer der aktiven medikamentösen Arme auf fünf Tage bis vier Wochen (Kuperman et al. 2001 ist mit sieben Wochen aktiver Medikation die längste Studie), zu kurz, um Langzeiteffekte feststellen zu können.

Die Diagnosestellung des Probandengutes über das DSM war als Einschlusskriterium gefordert worden und somit einheitlich, jedoch war keine Übereinstimmung der Ausschlusskriterien zu finden. Vor allem die Anwesenheit von Kodiagnosen, die ein ADHS imitieren oder verstärken können und so die korrekte Identifikation der Probanden erschweren, ist eine

potenzielle Quelle für Ergebnisfehler. So nahmen Levin et al. 2001 und Kooij et al. 2004 Probanden auf, die aktuell Drogen- oder Alkoholmissbrauch betrieben oder schlossen dies zumindest nicht ausdrücklich aus. Mattes et al. 1984, Wender et al. 1985, Levin et al. 2001, Bouffard et al. 2003 setzten keine Schranke für schwerwiegende innere Erkrankungen. Probanden mit unstablen psychischen Erkrankungen wurden von allen ausgeschlossen, nur Gualtieri et al. 1985 geben überhaupt keine Ausschlusskriterien an. Trotzdem waren Kodiagnosen, teilweise auf Lebenszeit bezogen, wie Angststörung, Depressionen, Dys- und Zykllothymie häufig (Kooij et al. 2004, Mattes et al. 1984, Spencer et al. 1995, Spencer et al. 2005, Wender et al. 1985). Dies sind Komorbiditäten, die unter Umständen eine ADHS imitieren oder zumindest aggravieren und so das Probandengut verfälschen können; andererseits entstehen diese Kodiagnosen oft auf dem Boden einer Grunderkrankung wie der ADHS (Gittelman et al. 1985, Mannuzza et al. 1993, Weiss et al. 1985) Ausser Spencer et al. 2005 führte keine Gruppe eine Intention-To-Treat Analyse durch, die bis zu 27% (Tenenbaum et al. 2002) große Rate an Drop-outs wurde nicht in die Rechnung mit einbezogen; eine methodische Falle, die durchaus Ergebnisse beeinflussen und die Vergleichbarkeit derselben einschränken kann.

Die Geschlechterverteilung der Teilnehmer spiegelt nicht die oft referierte Knabenwendigkeit der ADHS (Krause et al. 1998, Weiss und Murray 2003) wider. Ob die besagte Überzahl der männlichen ADHS-Patienten mit dem Alter sinkt oder ob Frauen eher dazu neigen, sich behandeln zu lassen und damit für Studien erreichbar werden, wie Kessler et al. 2005 als Erklärungsoption vorschlagen, bleibt eine zu klärende Frage. Diesem Problem ist schwer aus dem Weg zu gehen, dennoch ist fraglich, was eine solche Vorselektion bedeutet und ob es eine Geschlechtsspezifität in der Ansprache auf die Medikation überhaupt gibt.

Die Medikation wurde teils in absoluten, teils auf Körpergewicht bezogenen Dosen verabreicht. Nimmt man ein Durchschnittskörpergewicht eines Erwachsenen von 70 Kilogramm an, ergeben sich insgesamt Dosierungen von zehn bis 91 Milligramm Methylphenidat pro Tag. Unterschiedliche Dosierungen

tragen die Wahrscheinlichkeit verschieden hoher Ausprägung der Effekte in sich.

Das größte Problem bei der Auswertung stellte die uneinheitliche Messung der Response auf die Medikation dar; eine Einheitlichkeit der Responsemessung über die Studien hinweg existierte nicht. Es gibt keine standardisierte Methode für die Messung der Besserung der ADHS bei Erwachsenen wie beispielsweise die Hamilton Depression Skala für depressive Erkrankungen (Conners 1998). Es existiert eine Vielzahl von Skalen, die meisten auf dem DSM basierend oder DSM-ähnliche Kriterien verwendend, die sich aber nicht genau entsprechen. Daneben wurden häufig Fragebögen eingesetzt, Aufmerksamkeit und Konzentration messende Computertests unterschiedlicher Art verwendet und die gesamte Befindlichkeit der Probanden mit Skalen wie der Clinical Global Impression Scale dokumentiert. Bei den neueren Studien setzten sich teilweise, aber nicht umfassend die ADHD Rating Scale sowie die Conners' Adult ADHD Rating Scale durch (Bouffard et al. 2003, Kooij et al. 2004, Kuperman et al. 2001, Spencer et al. 1995, Spencer et al. 2005). Durch die Vielzahl der verwendeten Skalen, die einander ähnlich, aber nicht gleich sind, entstehen teilweise konträre Ergebnisse, beispielsweise ein zehnprozentiger Unterschied in der Responserate bei Bouffard et al. 2003 je nach Verwendung von Fragebögen oder der Continuous Performance Task.

### 3.1.2 Response in Bezug auf Studienparameter

Die erste Größe von Design, Dauer, Dosis, Probandenzahl und Art der Evaluation, die Einfluss auf die Response erkennen lässt, ist die Dosis. Es ist eine Tendenz zu höherer Response bei höherer Dosis zu sehen. Wenn die Responseedefinition über DSM-basierte Skalen erfolgte, lag die Anzahl der Responder generell höher, was die fehlende Vergleichbarkeit der Skalen untereinander aufzeigt.

Da die bei steigenden Probandenzahlen (bis 66 bei Mattes et al. 1984) abnehmende prozentuale Response keine Fortsetzung bei Spencer et al. 2005, einer großen Studie mit 146 Teilnehmern (110 nach 36 Drop-outs,

Intention-To-Treat Analyse), findet, muss davon ausgegangen werden, dass positive Werte nicht durch zu kleine Stichproben falsch hervorgerufen wurden.

### 3.1.3 Cohen's d

Die Effektstärke Cohen's d, die für sämtliche Skalen der Methylphenidatstudien berechnet wurde, die die notwendigen Angaben für die Formel lieferten, ist ein Maß für die Effektivität der Medikation. Es können unabhängig von der Art der Skala die Ergebnisse verglichen werden; die Diversität der verwendeten Messskalen wurde als Vergleichshindernis durch die Verwendung von Cohen's d ausgeschaltet. Es ließ sich eine weite Streuung der Ergebnisse feststellen. Die Effektivität des Medikamentes stellte sich nicht nur zwischen den Studien sehr unterschiedlich dar, sondern auch innerhalb einiger Studien waren sehr große Unterschiede zwischen den einzelnen Evaluationsskalen zu sehen. Oft vertreten waren kleine Effektstärken, aber auch hohe und ebenfalls negative. Eine Erklärung für diese Inkonsistenz der Ergebnisse könnte eine Untauglichkeit von Cohen's d sein; da dieses aber eine etablierte Methode zur Berechnung der Effektstärke ist, ist dies unwahrscheinlich. Näher liegt, die Begründung in den Studien selber zu suchen, die methodische Mängel wie uneinheitliche Ausschlusskriterien und damit ein doch heterogenes Probandengut, kleine Stichproben und kurze Dauer aufweisen.

## 3.2 Atomoxetin

### 3.2.1 Studien

Die drei zu Atomoxetin aufgefundenen Studien waren methodisch ausgefeilter. Zwei davon waren mit Paralleldesign, großen Probandenzahlen und längerer Dauer (zehn Wochen) und umfassenderen Ausschlusskriterien (psychische sowie organische Erkrankungen beinhaltend) sowie Intention-To-Treat Analyse weitaus aussagekräftiger (Michelson et al. 2003). Die Studie von Spencer et al. 1998a entspricht mit Crossoverdesign, 22 Teilnehmern, kurzer Dauer, fehlender Intention-To-Treat Analyse bei fünf Prozent Drop-outs dem Großteil der Methylphenidatstudien. Auch gibt es hier die Kodiagnosen Depression und

Angst. Es wurden insgesamt 558 Probanden (34 mehr als in den Methylphenidatstudien) untersucht und handelte sich bei Michelson et al. 2003 um große Studien mit 280 beziehungsweise 256 Teilnehmern und bei Spencer et al. 1998a mit 22 Probanden um eine kleine. Im Probandengut zeigt sich hier im Gegensatz zu den Methylphenidatstudien das Überwiegen des männlichen Geschlechts im Verhältnis zwei zu eins, wie es für das Auftreten der Erkrankung zumindest im Kindesalter postuliert wird (Krause et al. 1998. Weiss und Murray 2003, Wender et al. 2001).

Die Probanden erhielten keine Körpergewicht adaptierten, sondern absolute Dosen, deren Bereich bei Michelson et al. 2003 mit 60-120 Milligramm pro Tag höher lagen als bei Spencer et al. 1998a mit 40-80 Milligramm; Dosierungen im mittleren Bereich, Barton 2005 empfiehlt eine Tagesdosis von 1,2 bis 1,8 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht.

Auch hier kamen unterschiedliche Messskalen zur Anwendung, DSM-basierte und -ähnliche sowie bei Michelson et al. 2003 zusätzlich andere, mit ebenfalls unterschiedlichen Ergebnissen auch innerhalb der Studien.

### 3.2.2 Response in Bezug auf Studienparameter

Weder Dosis, noch Design, Dauer oder Probandenzahl lassen eine Auswirkung auf den Anteil der Responder erkennen. DSM-basierte Evaluation ergibt höhere Werte; die andere Evaluation bei Michelson et al. 2003 ergibt in beiden Studien große Schwankungen.

### 3.2.3 Cohen's d

Die Effektstärken der Atomoxetinstudien zeigen ein wesentlich konsistenteres und einheitlicheres Bild als die der Methylphenidatstudien. Eine Häufung im mittleren Bereich ist deutlich zu sehen, es liegt keine Streuung in sehr hohe oder niedrige Bereiche vor, was Hinweise auf die Effektivität des Atomoxetins zur Behandlung der adulten ADHS ergibt. Der Unterschied zwischen den Studien und zwischen den verschiedenen Skalen innerhalb einer Studie war weit weniger auffallend als bei den Studien zu Methylphenidat.

### 3.3 Ausgeschlossene Studien

#### 3.3.1 Methylphenidat

Von der Auswertung waren einige Studien ausgeschlossen worden; Kinsbourne et al. 2001 verwendeten ausschließlich Einmaldosen, Dorrego et al. 2002 führten keinen Placeboarm mit, Schubiner et al. 2002 untersuchten eine vorselektierte Gruppe von kokainabhängigen ADHS-Patienten, Spencer et al. 2002 setzten ihre Studie nach sechs Wochen nur mit den Patienten fort, die bis dahin eine positive Response gezeigt hatten und bei Carpentier et al. 2005 missbrauchten alle Probanden verschiedene Drogen. Die Ergebnisse dieser Studien sollen dennoch kurz vorgestellt werden.

Kinsbourne et al. 2001 fanden bei unterschiedlichen Einmaldosen von fünf, zehn und 20 Milligramm signifikant dem Placebo überlegene Performance im Continuous Paired Associate Learning Test, einem computerisierten Test, in dem Aufmerksamkeit über die Zahl der korrekten ausgeführten Aufgaben und die Variabilität über die Zeit gemessen wird. Es wird eine individuelle anzupassende, mittlere, nicht auf das Körpergewicht bezogene Dosierung empfohlen.

Dorrego et al. 2002 ermittelten über die Conners' Adult ADHD Rating Scale eine Besserung der Erkrankung durch Methylphenidateinnahme bei 48% der Teilnehmer und durch Lithiummedikation bei 37%. Die durchschnittliche Methylphenidatdosis lag am Ende der Studie bei 38,9 +/- 5,2 Milligramm.

Von den kokainabhängigen Probanden bei Schubiner et al. 2002 zeigten 77% eine signifikante Besserung auf der Global Improvement Scale versus 21% der mit Placebo behandelten. Die Dosis musste bei einem Viertel der Teilnehmer wegen Nebenwirkungen reduziert werden und lag im Durchschnitt bei 26 Milligramm. Die Notwendigkeit der Dosisreduktion spricht gegen das für Methylphenidat angenommene Missbrauchspotenzial vor allem bei Drogenabhängigen.

Carpentier et al. 2005 hingegen sahen nach acht Wochen niederdosierter (höchstens 0,6 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht am Tag) Behandlung nur eine Response von 36% im Vergleich zu 20% bei Placebo. Dies stellt nach

Aussage der Autoren ein nicht signifikantes Ergebnis bei Probanden mit komorbidem Drogenabusus dar.

Die einzige längere (30 Wochen) Studie von Spencer et al. 2002 fand bei 85% derjenigen, die primär eine Besserung der Symptome, definiert als 25%ige Reduktion der Werte auf der ADHD Rating Scale, zeigten, eine Beibehaltung der positiven Response bei einer Dosierung von 82-87 Milligramm pro Tag. Demgegenüber standen 57% der mit Placebo Behandelten mit bleibender positiver Response.

Auch bei diesen Studien sind die Ergebnisse konträr; Hochdosistherapie liefert die robustesten Ergebnisse auch über längere Zeit, trotzdem muss auf individuelle Dosisanpassung geachtet werden. Ein Missbrauchspotenzial bei drogenabhängigen ADHS-Patienten kann nicht ausgeschlossen werden, dennoch kann Methylphenidat nach Aussage der Autoren als Medikation bei Drogenabhängigen sicher verwendet werden (Kinsbourne et al. 2001, Schubiner et al. 2002, Spencer et al. 2002).

### 3.3.2 Atomoxetin

Der neuere Wirkstoff Atomoxetin ist bei Erwachsenen wenig ausführlich untersucht worden.

Es existieren Studien an Kindern; in einer randomisierten, Placebo kontrollierten Studie wurde die einmal tägliche Administration von Atomoxetin als effektive Behandlungsmöglichkeit für Kinder und Jugendliche mit ADHS beschrieben (Michelson et al. 2002), eine prospektive, randomisierte Open-Label-Untersuchung fand präliminäre Evidenz, dass die therapeutischen Effekte von Atomoxetin bei Kindern mit ADHS denen von Methylphenidat vergleichbar sind und mit beträchtlicher Besserung der Symptome einher gehen (Kratochvil et al. 2003).

Starr und Kemner 2005 sowie Kemner et al. 2005 kamen in randomisierten Open-Label-Untersuchungen an Kindern jedoch zu dem Schluss, dass Atomoxetin dem Methylphenidat signifikant unterlegen ist. Die Spärlichkeit der Evidenz lässt kaum Schlüsse zu; die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Open-Label-Untersuchungen an Kindern auf Erwachsene ist fraglich.



## 4 Im Zusammenhang

### 4.1 Andere Reviews

Auch andere Autoren verfassten Reviews zu der medikamentösen Behandlung der adulten ADHS mit Methylphenidat, Atomoxetin und anderen Substanzen. Im Folgenden werden die in der vorliegenden Arbeit gefundenen Ergebnisse im Zusammenhang mit den dortigen Erkenntnissen diskutiert.

#### 4.1.1 Methylphenidat

Methylphenidat, das als Standardmedikation der ADHS im Kindesalter verwendet wird, ist auch für die Behandlung der Erkrankung im Erwachsenenalter das am Besten untersuchte Medikament. Verschiedene Autoren werteten die vorhandene Literatur aus und kamen zu unterschiedlichen Schlüssen; Spencer et al. 1996, die die Literatur zur Pharmakotherapie der ADHS über den ganzen Lebenszyklus hinweg sichteteten, betonen die Effektivität und den Nutzen des Stimulans, erwähnen aber auch Mängel der untersuchten Studien wie zu kurze Dauer, i.e. das Fehlen von Langzeitevidenz und fordern eine Ausweitung der Forschung auf alternative pharmakologische Behandlungsmethoden und eine Intensivierung der Forschung für Patientengruppen wie Frauen und Erwachsene.

Wilens et al. 2000 beziehen auch offene Studien in ihre Auswertung mit ein und bezeichnen trotz sehr unterschiedlicher Responseraten Methylphenidat als Medikation der Wahl, da sie die inkonsistenten Ergebnisse auf methodische Mängel der Studien zurückführen.

Die mangelnde Qualität der Studien und die Widersprüchlichkeit der Daten wird auch von Maidment 2003 kritisiert; es werden mehr und genauere Daten zur Bestätigung der Langzeitwirkung bei bestehender Wahrscheinlichkeit der Effektivität gefordert. Maidment 2003 hatte jedoch auch Studien ohne Placeboarm und solche an selektierten Untergruppen in seine Review integriert.

Die weitaus systematischste Arbeit und auch die Einzige, die überhaupt Effektstärken berechnet, liegt von Faraone et al. 2004 vor; diese führten eine

Metaanalyse randomisierter, doppelblinder und Placebo kontrollierter Studien zur Effektivität des Methylphenidat durch und finden hohe Effektivität des Medikamentes. Leider schließen die Autoren die randomisierten und kontrollierten Studien von Levin et al. 2001, Tenenbaum et al. 2002 und Bouffard et al. 2003 nicht in ihre Analyse mit ein und erwähnen sie auch nicht. Des weiteren werden die eingeschlossenen Studien unterschiedlich gewichtet, die Metaanalyse wird anhand der dort veröffentlichten Daten berechnet; Studien wie die von Spencer et al. 1995 erhalten mehr Gewicht aufgrund der Verwendung einer höheren Anzahl von Messskalen.

Die in der vorliegenden Arbeit aufgefundene limitierte Studienlage und die Kontroversität der verfügbaren Daten stellte somit auch ähnliche Vorhaben vor Schwierigkeiten; dennoch lassen sich in der Literatur wie auch hier Hinweise auf die Effektivität des Methylphenidates in der Behandlung der adulten ADHS finden.

#### 4.1.2 Atomoxetin

Die Reviews zur Verwendung von Atomoxetin bei Erwachsenen stützen sich auf die Studien von Spencer et al. 1998a und Michelson et al. 2003. Einige Autoren beziehen auch Studien mit Kindern sowie Open-Label-Untersuchungen mit ein.

Kratochvil et al. 2003 verglichen Studien an verschiedenen Altersgruppen unter Einbezug offen geführter Untersuchungen. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass Atomoxetin eine effektive Alternative zu stimulierender Medikation ist und besonders bei Therapieversagern unter Stimulanzien und bei Missbrauchsrisiko eine vielversprechende Option darstellt.

Simpson und Plosker 2004a+b, die eine Open-Label-Untersuchung mit bewerten, führen die selbe Aussage mit Begründung an: effektiv, kein Missbrauchspotenzial, vom FDA zugelassen.

Barton 2005 und Sevecke et al. 2005 schließen sich in ihren Schlussfolgerungen einhellig an.

#### 4.1.3 Methylphenidat und Atomoxetin im Vergleich

Higgins 1999 bezieht in seine Analyse auch offene Studien mit ein und kommt in diesem limitierten Rahmen zu der Erkenntnis, dass Patienten von der Behandlung mit Methylphenidat profitieren. Neben Atomoxetin (dort noch als Tomoxetin bezeichnet) wurden auch andere noradrenerge Wirkstoffe und Antidepressiva untersucht. Den noradrenergen Wirkstoffen wird eine vergleichbare Wirksamkeit zugeschrieben, ohne die Frage zu beantworten, mit welcher Substanzgruppe eine Therapie begonnen werden sollte. Der Autor stützt seine Aussagen zu Atomoxetin auf die Studie von Spencer et al. 1998a. Horrigan 2001 schließt in seiner Analyse verschiedener Behandlungsmöglichkeiten für Erwachsene, dass der Goldstandard weiterhin die stimulierende Medikation bleibt. Für die Untersuchung der Wirksamkeit von Atomoxetin konnte nur die Studie von Spencer et al. 1998a verwendet werden; zusammen mit Studien an Kindern ergeben sich Hinweise auf die Effektivität von Atomoxetin und den möglichen Einsatz als Therapiealternative.

Wilens et al. 2002 attestieren Stimulanzien und noradrenergen Antidepressiva, unter anderen Atomoxetin, positiven Effekt bei der Behandlung der adulten ADHS, während Biederman et al. 2004 die Stimulanzientherapie weiter als Medikation der Wahl sehen, aber Atomoxetin als Alternative besonders hervorheben und weitergehende Forschung an dieser Option fordern.

Alle diese vergleichenden Reviews von Methylphenidat, Atomoxetin und anderen Wirkstoffen konnten die Studien von Michelson et al. 2003 noch nicht mit einbeziehen und stützen ihre Aussagen zu Atomoxetin auf wenige, teilweise nicht sehr aussagekräftige Untersuchungen.

#### 4.2 Andere Evidenz

Weitere Evidenz, die wegen Verfehlung der Einschlusskriterien nicht in die vorliegende Arbeit mit aufgenommen werden konnte, soll hier kurz vorgestellt werden.

#### 4.2.1 Methylphenidat

Die schon erwähnten Studien von Dorrego et al. 2002, Kinsbourne et al. 2001, Schubiner et al. 2002 und Spencer et al. 2002, die wegen vorselektierter Untergruppen von Probanden, fehlenden Placeboarmen, ausschließlicher Fortführung von Respondern nach einem gewissen Zeitraum oder Verwendung von Einmaldosen ausgeschlossen wurden, geben Hinweise auf die Effektivität von Methylphenidat. Carpentier et al. 2005, der eine niedrig dosierte Methylphenidattherapie für drogenabhängige ADHS-Patienten testete, sieht limitierte Effekte.

Eine ältere offene Studie (Wood et al. 1976) sah schon damals positive Effekte des Medikamentes bei zwei Dritteln der Probanden. Auch Aron et al. 2003 sahen eine Verbesserung der Ergebnisse von Computer gesteuerten Tests nach der Gabe von Methylphenidat.

#### 4.2.2 Atomoxetin

Michelson et al. 2002 untersuchten in einer randomisierten, kontrollierten Studie die Wirksamkeit von Atomoxetin an Kindern und Jugendlichen. Für diese Patientengruppe wird Atomoxetin als effektive Behandlung dargestellt.

Es existiert eine Open-Label-Untersuchung zur Sicherheit und Effektivität von Atomoxetin bei erwachsenen ADHS-Patienten von Adler et al. 2005. Es handelt sich hier um eine Follow-up-Studie der Probanden von Michelson et al. 2003. 67,4% der Teilnehmer hatten nach 97 Wochen die Studie verlassen, der Rest zeigte signifikante Besserung der Symptome um 33,2% auf der Conners' Adult ADHD Rating Scale bei einer Durchschnittsdosierung von 98,6 Milligramm pro Tag.

Die Daten aus den beiden Studien von Michelson et al. 2003 wurden von Faraone et al. 2005 mit Medikation-Response-Kurvenanalyse aufbereitet; die Autoren kamen zu dem Schluss, dass Atomoxetin sowohl in der Symptomreduktion der ADHS als auch in der Prävention einer Verschlechterung dem Placebo überlegen ist. Reimherr et al. 2005 führten ebenfalls eine Nachuntersuchung derselben Daten mit Fokus auf die emotionale Dysregulation durch und erkannten, dass eine solche Dysregulation

bei vielen Probanden vorlag und genau wie andere Symptome der ADHS auf die Atomoxetinbehandlung ansprach. Auch die Ergebnisse von Faraone et al. 2005, die sich den selben Daten noch einmal mit der Auswertung eines Computertests widmeten, sprechen für die Effektivität des Atomoxetin.

#### 4.2.3 Methylphenidat und Atomoxetin im Vergleich

Hochwertige direkte Vergleichsstudien von Methylphenidat und Atomoxetin an Erwachsenen gibt es nicht; es existiert eine doppelblinde Studie, die den subjektiven, physiologischen und psychomotorischen Effekt von Methylphenidat versus Atomoxetin bei nicht abhängigen gelegentlichen Verwendern verschiedener Drogen untersucht (Heil et al. 2002). Die Ergebnisse unterstützen die Theorie des niedrigeren Missbrauchspotenziales des Atomoxetin.

Kratochvil et al. 2002 verglichen in einer randomisierten, offen geführten Studie die beiden Medikamente an Kindern mit ADHS und fanden präliminäre Evidenz, dass die therapeutischen Effekte des Atomoxetin denen des Methylphenidates vergleichbar sind.

Dem entgegen stehen die Ergebnisse von Kemner et al. 2005 und Starr und Kemner 2005, die in ebenfalls offenen Vergleichsuntersuchungen bei Kindern eine signifikante Unterlegenheit des Atomoxetins gegenüber dem Stimulans feststellten.

## 5 Schlussfolgerung, Ausblick, Erwartungen

### 5.1 Bedeutung der Ergebnisse

Unter Berücksichtigung der schon erwähnten Einschränkungen lässt sich doch eine abschließende Aussage treffen. Es gibt Hinweise für die Effektivität des Methylphenidates als Therapie der adulten ADHS; diese sind jedoch recht inkonsistent und durch methodische Mängel verschattet. Eine viel versprechende Alternative bildet der Einsatz von Atomoxetin, dem neueren noradrenergen Wirkstoff, der nicht zu den Stimulanzien gehört und vom FDA

für die Behandlung von erwachsenen ADHS-Patienten zugelassen ist. Besonders bei Therapieversagern oder komorbid Drogensüchtigen wurde das Medikament bisher als Option gesehen. In der vorliegenden Arbeit zeigt sich jedoch, dass die Wirksamkeit und Effektivität des Atomoxetins in der Forschung trotz des etwas niedrigeren Medians der Effektstärke Cohen's d (0,26 bei Atomoxetin, 0,3 bei Methylphenidat) besser belegt werden kann. Es konnten zwar nur wenige Studien verglichen werden, diese waren jedoch methodisch ausgefeilter, wiesen weniger Mängel auf und untersuchten mehr Patienten als die Therapiestudien zu Methylphenidat. Insgesamt lässt sich sagen, dass Atomoxetin bei geringeren Nebenwirkungen und Risiken dem Methylphenidat mindestens gleich, wenn nicht überlegen ist und möglicherweise nach weitergehender Erforschung der Medikamente im direkten Vergleich eine Neuformulierung für die Standardtherapie (bisher Methylphenidat) notwendig sein wird.

## 5.2 Erwartungen an die Forschung

Die Qualität des recherchierten Materials war trotz strenger Ein- und Ausschlusskriterien sehr eingeschränkt durch Mängel wie kleine Stichproben und kurze Dauer. Auch die Ergebnisse sind nicht so eindeutig, eine klare definitive Aussage treffen zu können. Eine Ausnahme bildet die Methodik der Studien von Michelson et al. 2003 für den neueren Wirkstoff Atomoxetin; eine Fortführung der Forschung in diese Richtung scheint Erfolg versprechend. Ein direkter Vergleich der Medikation der ADHS im Erwachsenenalter mit Methylphenidat versus Atomoxetin ist bisher nicht erfolgt. Wünschenswert wären daher große prospektive, randomisierte und kontrollierte Therapiestudien von langer Dauer, um diese beiden Medikamente untereinander und mit Placebo besser vergleichen zu können; es sollte eine Intention-To-Treat Analyse erfolgen. Die Ausschlusskriterien sollten einheitlich definiert sein, besonders was komorbide Störungen angeht, die unter Umständen ein ADHS imitieren, aggravieren oder maskieren können; eine Standardisierung der Effektivitätsmessung der Medikation tut not.

## **V Zusammenfassung**

Die Hinweise darauf, dass die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung, die bei Kindern bekannt ist und behandelt wird, auch noch bei Erwachsenen existiert, mehren sich. Die Ätiologie ist bis heute nicht umfassend geklärt, es gibt Theorien, die die Pathogenese in der Neuroanatomie, Neurobiochemie, im Metabolismus, genetischen Faktoren und in Umwelteinflüssen suchen. Auch die Erstellung der Diagnose ist nicht immer einheitlich, wobei die Hauptsymptome der Unaufmerksamkeit, Impulsivität und Hyperaktivität überall berücksichtigt, jedoch unterschiedlich gewichtet werden. Gut ausgearbeitete Diagnoseinstrumente sind das DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) sowie die Conners' ADHD Rating Scales. Die ADHS hat viele Differenzialdiagnosen, da die schon erwähnten Symptome von vielen Erkrankungen psychischer oder somatischer Natur generiert oder auch aggraviert werden können. Auch die Unterscheidung zu oft vorhandener Komorbidität wie zum Beispiel Angststörungen, Verhaltensstörung oder Substanzmissbrauch fällt schwer.

Eine etablierte Form der Therapie ist die medikamentöse Behandlung mit Stimulanzien, hauptsächlich dem Methylphenidat. Dieses ist für die Behandlung der ADHS im Erwachsenenalter aber nicht zugelassen und bringt die Gefahr des Missbrauchspotenziales mit sich. Eine mögliche Alternative bildet das Atomoxetin, ein Antidepressivum vom noradrenergen Typ, das nicht stimulierend wirkt und bisher auch kein Missbrauchspotenzial gezeigt hat.

Die vorliegende Arbeit untersucht anhand vorliegender Evidenz hoher Qualität die Effektivität beider Medikamente zur Behandlung der adulten ADHS im Vergleich.

Zu diesem Zweck wurden computergestützt in den Suchmaschinen Medline, Pubmed, Web Of Science und PsycINFO mit den Suchbegriffen ADHD/ADHS, adults/Erwachsene, methylphenidate/Methylphenidat, atomoxetine/Atomoxetin randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Therapiestudien an Erwachsenen mit Diagnosestellung der ADHS nach DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV gesucht. Die

Referenzen gefundener Publikationen wurden ebenfalls ausgewertet. Die Auswertung erfolgte in Anlehnung an das Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Zusätzlich wurden Effektstärken (Cohen's d) berechnet, um einen von unterschiedlichen Messskalen unabhängigen Vergleich zu erzielen.

Es konnten zehn Studien zu Methylphenidat und drei zu Atomoxetin identifiziert werden, die den Einschlusskriterien entsprachen.

Die Studien zu Methylphenidat waren größtenteils im Crossoverdesign angelegt und wiesen Mängel wie kurze Dauer, kleine Stichproben, fehlende Intention-To-Treat Analyse, uneinheitliche Ausschlusskriterien und ebensolche Messung der Response auf. Die 524 Probanden waren 17-60 Jahre alt und erhielten Methylphenidat in Dosen von 5-45 Milligramm bzw. 0,5-1,3 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht täglich. Die Ergebnisse der Studien waren weit gestreut und teilweise konträr; Responderaten von 25-78% sowie nicht signifikante Ergebnisse waren vertreten. Weder Design, Dauer noch Probandenzahl scheinen einen Einfluss auf die Ergebnisse zu haben. Es ließ sich eine Tendenz zu höherer Response bei höherer Dosis feststellen. Bei Verwendung von DSM-basierten Evaluationsskalen zur Messung der Response liegt die Response höher. Die Berechnung von Cohen's d ergab eine weite Streuung der Effektstärken vom negativen (= ineffektiv) bis in den sehr hohen (= sehr effektiv) Bereich: Range -1,92 bis 1,41, Median 0,3. Methylphenidat zeigt unter den bestehenden Einschränkungen Hinweise auf Effektivität.

Von den Studien zu Atomoxetin war eine im Crossoverdesign angelegt und wies oben genannte Mängel, entsprechend den Methylphenidatstudien, auf. Die zwei anderen Studien mit längerer Dauer, großen Patientenzahlen, Paralleldesign, Intention-To-Treat Analyse und einheitlicheren, umfassenderen Ausschlusskriterien waren aussagekräftiger, hatten aber auch teils nicht signifikante Ergebnisse. Insgesamt untersucht wurden 558 Probanden im Alter von 34-42 Jahren im Mittel. Diese erhielten Atomoxetin in Dosen von 40-120 Milligramm pro Tag. Die Ergebnisse der Studien waren weniger weit gestreut;



Responseraten von 29,3-52,4% waren zwar nicht extrem hoch, aber einheitlicher. Die Schwankungen der Response war schon innerhalb der Studien vorhanden und lassen sich somit nicht auf Design, Dauer oder Probandenzahl zurückführen. Möglicherweise hat die Dosierung und die Art der verwendeten Evaluationsinstrumente auch hier Einfluss auf die Ergebnisse. Die Berechnung von Cohen's d ergab eine einheitlichere Häufung der Effektstärken im positiven, mittleren Bereich: Range -0,63 bis 0,44, Median 0,26.

Das Datensammelblatt, das der Extraktion der Daten aus den identifizierten Studien diente und sich am Cochrane Handbook anlehnte, war keine standardisierte und offizielle Version. Dennoch konnten mit ihm nicht geeignete Studien identifiziert und daraufhin von der Auswertung ausgeschlossen werden. Cohen's d ist eine etablierte Methode zur Errechnung von Effektstärken und wurde anderen Möglichkeiten wie Glass delta (ungenauer) und Hedges' adjusted g (für sehr kleine Stichproben) vorgezogen. Auf eine weiterführende Metaanalyse wurde wegen qualitativer Mängel der Studien verzichtet. Auch konnte nicht ausgeschlossen werden, einzelne Studien aufgrund der höheren Anzahl an verwendeten Messskalen stärker zu bewerten als andere.

Die schon erwähnte Widersprüchlichkeit der Ergebnisse der Methylphenidatstudien stellte auch andere Reviewer vor Probleme. Diese bezogen großteils auch Evidenz niedrigerer Qualität in ihre Auswertung mit ein und kamen unter Verweis auf die Notwendigkeit von ausgedehnter und hochwertigerer Forschung zu dem Schluss, dass es zumindest Hinweise für die Effektivität von Methylphenidat zur Behandlung der adulten ADHS gibt.

Reviews zu Atomoxetin, die ebenfalls nur wenige, aber hochwertigere Studien zur Verfügung hatten, kommen zu dem Schluss, dass Atomoxetin eine effektive Alternative zum Methylphenidat vor allem bei Therapieversagern unter Methylphenidat und Suchtkranken ist.

Abschließend lässt sich sagen, dass sich für beide Medikamente Hinweise auf die Effektivität bei der Behandlung der adulten ADHS finden lassen. Diese

Effektivität ist aber für Atomoxetin besser untersucht, wenn man die methodischen Mängel der Studien zu Methylphenidat in Rechnung stellt. Es muss unter Berücksichtigung der Vorteile des Atomoxetins wie fehlendem Missbrauchspotenzial und bereits vorhandener Zulassung vom FDA eine Ablösung des Methylphenidates als Standardmedikation für die adulte ADHS durch Atomoxetin in Erwägung gezogen werden. Jedoch ist vorher eine Verbesserung der Methodik, vor allem auch eine Vereinheitlichung der Evaluation der Response, nötig mit dem Ziel, große, methodisch-qualitativ hochwertige Vergleichsstudien durchzuführen. Diese sind unabdingbar, eine definitive Aussage treffen zu können.

## Literatur

Adler LA, Resnick S, Kunz M, Devinsky O (1995), *Open-label trial of venlafaxin in adults with attention deficit disorder.*

Psychopharmacol Bull 31, 785-788

Adler LA, Chua HC (2002), *Management of ADHD in adults.*

J Clin Psychiatry 63 Suppl 12, 29-35

Adler LA, Spencer TJ, Milton DR, Moore RJ, Michelson D (2005), *Long-term, open-label study of the safety and efficacy of atomoxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: an interim analysis.*

J Clin Psychiatry 66 (3), 294-299

American Psychiatric Association (1994), *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition.*

Washington, DC, American Psychiatric Association

Aron AR, Dowson JH, Sahakian BJ, Robbins TW (2003), *Methylphenidate improves response inhibition in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder.*

Biol Psychiatry 54 (12), 1465-1468

Auiler JF, Liu K, Lynch JM, Gelotte CK (2002), *Effect of food on early drug exposure from extended-release stimulants: results from the Concerta®, Adderall XR™ food evaluation (CAFÈ) study.*

Curr Med Res Opin 18 (5), 311-316

Babcock Q, Byrne T (2000), *Student perceptions of methylphenidate abuse at a public liberal arts college.*

J Am Coll Health 49 (3), 143-145

Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K (2003), *Does the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder with stimulants contribute to drug use/abuse? A 13-year prospective study.*

Pediatrics 111 (1), 97-109

Barton J (2005), *Atomoxetine: a new pharmacotherapeutic approach in the management of attention deficit/hyperactivity disorder.*

Arch Dis Child 90 Suppl 1, i26-i29

Biederman J, Faraone SV, Spencer T, Wilens T, Norman D, Lapey KA, Mick E, Lehman BK, Doyle A (1993), *Patterns of psychiatric comorbidity, cognition and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder.*

Am J Psychiatry 150, 1792-1798

Biederman J, Spencer T (1999), *Attention-deficit/hyperactivity disorder as a noradrenergic disorder*.  
Biol Psychiatry 46, 1234-1242

Biederman J, Spencer T, Wilens T (2004), *Evidence-based pharmacotherapy for attention-deficit hyperactivity disorder*.  
Int J Neuropsychopharmacol 7 (1), 77-97

Bouffard R, Hechtman L, Minde K, Iaboni-Kassab F (2003), *The efficacy of 2 different dosages of methylphenidate in treating adults with attention-deficit hyperactivity disorder*.  
Can J Psychiatry 48 (8), 546-554

Breyer-Pfaff U, Gaertner HJ, Baumann P (2005), *Antidepressiva. Pharmakologie, therapeutischer Einsatz und Klinik der Depressionen*.  
Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2. Auflage

Brüne M, Bodenstein L (2001), *Neuropsychologische Verlaufsuntersuchung einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung des Erwachsenenalters vor und unter der Behandlung mit Methylphenidat*.  
Psychiatr Prax 28 (4), 198-200

Carpentier PJ, de Jong CA, Dijkstra BA, Verbrugge CA, Krabbe PF (2005), *A controlled trial of methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders*.  
Addiction 100 (12), 1868-1874

Coetzee M, Kaminer Y, Morales A (2002), *Megadose intranasal methylphenidate (Ritalin) abuse in adult attention deficit hyperactivity disorder*.  
Subst Abus 23 (3), 165-169

Coger RW, Moe KL, Serafetinides EA (1996), *Attention deficit disorder in adults and nicotine dependence: psychobiological factors in resistance to recovery?*  
J Psychoactive Drugs 28 (3), 229-240

Conners CK, Barkley RA (1985), *Rating scales and checklists for child psychopharmacology*.  
Psychopharmacol Bull 21 (4), 809-843

Conners CK, Levin ED, Sparrow E, Hinton SC, Erhardt D, Meck WH, Rose JE, March J (1996), *Nicotine and attention in adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)*.  
Psychopharmacol Bull 32 (1), 67-73

Conners CK (1998), *Rating scales in attention-deficit/hyperactivity disorder: use in assessment and treatment monitoring*.  
J Clin Psychiatry 59 Suppl 7, 24-30

Coons HW, Peloquin LJ, Klorman R, Bauer LO, Ryan RM, Perlmutter RA, Salzman LF (1981), *Effect of methylphenidate on young adults vigilance and event related potentials.*

Electroencephalogr Clin Neurophysiol 51 (4), 373-387

Cox DJ, Merkel RL, Kovatchev B, Seward R (2000), *Effect of stimulant medication on driving performance of young adults with attention-deficit hyperactivity disorder.*

J Nerv Ment Dis 188 (4), 230-234

Diaz-Heijtjz R (2002), *Bases bioquímicas e investigaciones en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad.*

Rev Neurol 34 Suppl 1, 578-581

Dorrego MF, Canevaro L, Kuzis G, Sabel L, Starkstein SE (2002), *A randomized, double-blind, crossover study of methylphenidate and lithium in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: preliminary findings.*

J Neuropsychiatry Clin Neurosci 14 (3), 289-295

Dresel S, Krause J, Krause KH, LaFougere C, Brinkbaumer K, Kung HF, Hahn K, Tatsch K (2000), *Attention deficit hyperactivity disorder: binding of [99mTc] TRODAT-1 to the dopamine transporter before and after methylphenidate treatment.*

Eur J Nucl Med 27 (10), 1518-1524

Ebert D, Krause J, Roth-Sackenheim C (2003), *ADHS im Erwachsenenalter - Leitlinien auf der Basis eines Expertenkonsensus mit Unterstützung der DGPPN.*

Der Nervenarzt 74 (10), 939-946

Eggers M, Smith GD, Altmann D (2001), *Systematic reviews in health care: Meta-analysis in context.*

London, BMJ Publishing Group, 2<sup>nd</sup> edition

Faraone SV, Biederman J, Lehman BK, Keenan K, Norman D, Seidman LJ, Kolodny R, Kraus I, Perrin J, Chen WJ (1993), *Evidence for the independent familial transmission of attention deficit hyperactivity disorder and learning disabilities: results from a family genetic study.*

Am J Psychiatry 150, 891-895

Faraone SV, Spencer T, Aleardi M, Pagano C, Biederman J (2004), *Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention-deficit/hyperactivity disorder.*

J Clin Psychopharmacol 24 (1), 24-29

Faraone SV, Biederman J, Spencer T, Michelson D, Adler L, Reimherr F, Seidman L (2005), *Atomoxetine and stroop task performance in adult attention-deficit/hyperactivity disorder.*

J Child Adolesc Psychopharmacol 15 (4), 664-670

Faraone SV, Biederman J, Spencer T, Michelson D, Adler L, Reimherr F, Glatt SJ (2005), *Efficacy of atomoxetine in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a drug-placebo response curve analysis.*

Behav Brain Funct 1, 16

Fargason RE, Ford CV (1994), *Attention deficit hyperactivity disorder in adults: diagnosis, treatment and prognosis.*

South Med J 87 (3), 302-309

van der Feltz-Cornelis CM (1999), *Intractable obsessive-compulsive disorder: comorbidity with unrecognized adult attention-deficit hyperactivity disorder?*

J Nerv Ment Dis 187 (4), 243-245

Fritze J, Schmauß M (2002), *Off-label use: Der Fall Methylphenidat (Ritalin).*

Der Nervenarzt 73 (12), 1210-1212

Garland EJ (1998), *Pharmacotherapy of adolescent attention deficit hyperactivity disorder: challenges, choices and caveats.*

J Psychopharmacol 12 (4), 385-395

Gawin F, Riordan C, Kleber H (1985), *Methylphenidate treatment of cocaine abusers without attention deficit disorder: a negative report.*

Am J Drug Alcohol Abuse 11 (3-4), 193-197

Giedd JN, Castellanos FX, Casey BJ, Kozuch P, King AC, Hamburger SD, Rapoport JL (1994), *Quantitative morphology of the corpus callosum in attention deficit hyperactivity disorder.*

Am J Psychiatry 151, 665-669

Gittelman R, Mannuzza S, Shenker R, Bonagura N (1985), *Hyperactive boys almost grown up.*

Arch Gen Psychiatry 42, 937-947

Groß J, Blocker D, Trott GE, Rösler M (1999), *Erfassung des hyperkinetischen Syndroms bei Erwachsenen.*

Der Nervenarzt 70, 20-25

Gualtieri CT, Ondrusek MG, Finley C (1985), *Attention deficit disorders in adults.*

Clin Neuropharmacol 8 (4), 343-356

Hedges D, Reimherr FW, Rogers A, Strong R, Wender PH (1995), *An open trial of venlafaxine in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder.* Psychopharmacol Bull 31 (4), 779-783

Heil SH, Holmes HW, Bickel WK, Higgins ST, Badger GJ, Laws HF, Faries DE (2002), *Comparison of the subjective, placebo and psychomotor effects of atomoxetine and methylphenidate in light drug users.* Drug Alcohol Depend 67, 149-156

Heilman KM, Voeller KK, Nadeau SE (1991), *A possible pathophysiologic substrate of attention deficit hyperactivity disorder.* J Child Neurol 6 Suppl, 576-581

Heßlinger B, Tebartz van Elst L, Nyberg E, Dykieriek P, Richter H, Berner M, Ebert D (2002), *Psychotherapy of attention deficit hyperactivity disorder in adults.* Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 252, 177-184

Higgins ES (1999), *A comparative analysis of antidepressants and stimulants for the treatment of adults with attention-deficit hyperactivity disorder.* J Fam Pract 48 (1), 15-20

Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 4.2.4 [updated March 2005]*. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2005. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

Horrigan JP (2001), *Present and future pharmacotherapeutic options for adult attention deficit/hyperactivity disorder.* Expert Opin Pharmacother 2 (4), 573-586

Jerome L, Segal A (2001), *Benefit of longterm stimulants on driving in adults with ADHD.* J Nerv Ment Dis 189 (1), 63-64

Kemner JE, Starr HL, Ciccone PE, Hooper-Wood CG, Crockett RS (2005), *Outcomes of OROS methylphenidate compared with atomoxetine in children with ADHD: a multicenter, randomized prospective study.* Adv Ther 22 (5), 498-512

Kessler RC, Adler LA, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Faraone SV, Greenhill LL, Jaeger S, Secnik K, Spencer T, Ustun TB, Zaslavsky AM (2005), *Patterns and predictors of attention deficit/hyperactivity disorder persistence into adulthood: results from the national comorbidity survey replication.* Biol Psychiatry 57 (11), 1442-1451

Kinsbourne M, De Quiros GB, Tocci-Rufo D (2001), *Adult ADHD. Controlled medication assessment.*  
Ann NY Acad Sci 931, 287-296

Kollins SH (2003), *Comparing the abuse potential of methylphenidate versus other stimulants: a review of available evidence and relevance to the ADHD patient.*  
J Clin Psychiatry 64 Suppl 11, 14-18

Kooij JJ, Middelkoop HA, van Gils K, Buitelaer K (2001), *The effect of stimulants on nocturnal motor activity and sleep quality in adults with ADHD: an open-label case-control study.*  
J Clin Psychiatry 62 (12), 952-956

Kooij JJ, Burger H, Boonstra AM, van der Linden PD, Kalma LE, Buitelaar JK (2004), *Efficacy and safety of methylphenidate in 45 adults with attention deficit/ hyperactivity disorder. A randomized placebo-controlled double-blind cross-over trial.*  
Psychol Med 34 (6), 973-982

Kratochvil CJ, Heiligenstein JH, Dittmann R, Spencer TJ, Biederman J, Wernicke J, Newcorn JH, Casat C, Milton D, Michelson D (2002), *Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: a prospective, randomized, open-label trial.*  
J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 41 (7), 776-784

Kratochvil CJ, Vaughan BS, Harrington MJ, Burke WJ (2003), *Atomoxetine: a selective noradrenaline reuptake inhibitor for the treatment of attention deficit/ hyperactivity disorder.*  
Expert Opin Pharmacother 4 (7), 1165-1174

Krause KH, Krause J, Trott GE (1998), *Das hyperkinetische Syndrom (Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung) des Erwachsenenalters.*  
Der Nervenarzt 69, 543-556

Krause KH, Dresel SH, Krause J, Kung HF, Tatsch K (2000), *Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: effects of methylphenidate as measured by SPECT.*  
Neurosci Lett 285 (2), 107-110

Kuperman S, Perry PJ, Gaffney GR, Lund BC, Bever-Stille KA, Arndt S, Holman TL, Moser DJ, Paulsen JS (2001), *Bupropion SR vs. methylphenidate vs. placebo for attention deficit hyperactivity disorder in adults.*  
Ann Clin Psychiatry 13 (3), 129-134



Lambert NM, Hartsough CS (1998), *Prospective study of tobacco smoking and substance dependencies among samples of ADHD and non-ADHD participants.*

J Learn Disabil 31 (6), 533-544

Levin ED, Conners CK, Sparrow E, Hinton SC, Erhardt D, Meck WH, Rose JE, March J (1996), *Nicotine effects on adults with attention-deficit/ hyperactivity disorder.*

Psychopharmacology 123, 55-63

Levin ED, Conners CK, Silva D, Canu W, March J (2001), *Effects of chronic nicotine and methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder.*

Exp Clin Psychopharmacol 9 (1), 83-90

Loney J (1988), *Substance abuse in adolescents: diagnostic issues derived from studies of attention deficit disorder with hyperactivity.*

NIDA Res Monogr 77, 19-26

Maidment ID (2003), *Efficacy of stimulants in adult ADHD.*

Ann Pharmacother 37 (12), 1884-1890

Mannuzza S, Klein RG, Bessler A, Malloy P, LaPadula M (1993), *Adult outcome of hyperactive boys.*

Arch Gen Psychiatry 50, 565-576

Matochik JA, Nordahl TE, Gross M, Semple WE, King AC, Cohen RM, Zametkin AJ (1993), *Effects of acute stimulant medication on cerebral metabolism in adults with hyperactivity.*

Neuropsychopharmacology 8 (4), 377-386

Matochik JA, Liebenauer LL, King AC, Szymanski HV, Cohen RM, Zametkin AJ (1994), *Cerebral glucose metabolism in adults with attention deficit hyperactivity disorder after chronic stimulant treatment.*

Am J Psychiatry 151 (5), 658-664

Mattes JA, Boswell L, Oliver H (1984), *Methylphenidate effects on symptoms of attention deficit disorder in adults.*

Arch Gen Psychiatry 41, 1059-1063

McCurry L, Cronquist S (1997), *Pemoline and hepatotoxicity.*

Am J Psychiatry 154 (5), 713-714

McGough JJ, Barkley RA (2004), *Diagnostic controversies in adult attention deficit hyperactivity disorder.*

Am J Psychiatry 161 (11), 1948-1956

Michelson D, Allen AJ, Busner J, Casat C, Dunn D, Kratochvil C, Newcorn J, Sallee FR, Sangal RB, Saylor K, West S, Kelsey D, Wernicke J, Trapp NJ, Harder D (2002), *Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study.*

Am J Psychiatry 159, 1896-1901

Michelson D, Adler L, Spencer T, Reimherr FW, West SA, Allen AJ, Kelsey D, Wernicke J, Dietrich A, Milton D (2003), *Atomoxetine in adults with ADHD: Two randomized, placebo-controlled studies.*

Biol Psychiatry 53, 112-120

Modi NB, Lindemulder B, Gupta SK (2000a), *Single- and multiple-dose pharmacokinetics of an oral once-a-day osmotic controlled-release OROS® (methylphenidate HCl) formulation.*

J Clin Pharmacol 40 (4), 379-388

Modi NB, Wang B, Noreck RJ, Gupta SK (2000b), *Dose proportional and stereospecific pharmacokinetics of methylphenidate delivered using an osmotic, controlled-release oral delivery system.*

J Clin Pharmacol 40 (10), 1141-1149

Murphy KR, Adler LA (2004), *Assessing attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: focus on rating scales.*

J Clin Psychiatry 65 Suppl 3, 12-17

Paterson R, Douglas C, Hallmayer J, Hagan M, Krupenia Z (1999), *A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of dexamphetamine in adults with attention deficit hyperactivity disorder.*

Aust N Z J Psychiatry 33 (4), 494-502

Pentikis HS, Simmons RD, Benedict MF, Hatch SJ (2002), *Methylphenidate bioavailability in adults when an extended-release multiparticulate formulation is administered sprinkled on food or as an intact capsule.*

J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 41 (4), 443-449

Popper CW (1997), *Antidepressants in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder.*

J Clin Psychiatry 58 Suppl 14, 14-29

Reimherr FW, Wood DR, Wender PH (1980), *An open clinical trial of L-dopa and carbidopa in adults with minimal brain dysfunction.*

Am J Psychiatry 137 (1), 73-75

Reimherr FW, Marchant BK, Strong RE, Hedges DW, Adler L, Spencer TJ, West SA, Soni P (2005), *Emotional dysregulation in adult ADHD and response to atomoxetine.*

Biol Psychiatry 58 (2), 125-131

Rohde LA, Halpen R (2004), *Recent advances on attention deficit/hyperactivity disorder.*

J Pediatr (Rio J) 80 (2 Suppl), 61-70

Sachdev PS, Trollor JN (2000), *How high a dose of stimulant medication in adult attention deficit hyperactivity disorder?*

Aust N Z J Psychiatry 34 (4), 645-650

Schubiner H, Tzelepis A, Isaacson JH, Warbasse III, Zacharek M, Musial J (1995), *The dual diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder and substance abuse: case reports and literature review.*

J Clin Psychiatry 56 (4), 146-150

Schubiner H, Saules KK; Arfken CL, Johanson CE, Schuster CR, Lockhart N, Edwards A, Donlin J, Pihlgren E (2002), *Double-blind placebo-controlled trial of methylphenidate in the treatment of adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence.*

Exp Clin Psychopharmacol 10 (3), 286-294

Schweitzer JB, Lee DO, Hanford RB, Tagamets MA, Hoffman JM, Grafton ST, Kilts CD (2003), *A positron emission tomography study of methylphenidate in adults with ADHD: alterations in resting blood flow and predicting treatment response.*

Neuropsychopharmacology 28 (5), 967-973

Sevecke K, Battel S, Dittmann RW, Lehmkuhl G, Dopfner M (2006), *Wirksamkeit von Atomoxetin bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit ADHS. Eine systematische Übersicht.*

Der Nervenarzt 77 (3), 294, 297-300, 302-304

Shekim WO, Antun F, Hanna GL, McCracken JT, Hess EB (1990), *S-adenosyl-L-methionin (SAM) in adults with ADHD, RS: preliminary results from an open trial.*

Psychopharmacol Bull 26 (2), 249-253

Shekim WO, Asarnow RF, Hess E, Zaucha K, Wheeler N (1990), *A clinical and demographic profile of a sample of adults with attention deficit hyperactivity disorder, residual state.*

Comprehens Psychiatry 31 (5), 416-425

Simpson D, Plosker GL (2004a), *Atomoxetine: a review of its use in adults with attention deficit hyperactivity disorder.*

Drugs 64 (2), 205-222

Simpson D, Plosker GL (2004b), *Spotlight on atomoxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder.*

CNS Drugs 18 (6), 397-401

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

Starr HL, Kemner J (2005), *Multicenter, randomized, open-label study of OROS methylphenidate versus atomoxetine: treatment outcomes in african-american children with ADHD.* J Natl Med Assoc 97 Suppl 10, 11-16

Spencer T, Wilens T, Biederman J, Faraone SV, Ablon JS, Lapey K (1995), *A double-blind, crossover comparison of methylphenidate and placebo in adults with childhood-onset attention-deficit hyperactivity disorder.* Arch Gen Psychiatry 52 (6), 434-443

Spencer T, Biederman J, Wilens T, Harding M, O'Donnell D, Griffin S (1996), *Pharmacotherapy of attention deficit hyperactivity disorder across the life cycle.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 35 (4), 409-432

Spencer T, Biederman J, Wilens T, Prince J, Hatch M, Jones J, Harding M, Faraone SV, Seidman L (1998a), *Effectiveness and tolerability of tomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder.* Am J Psychiatry 155, 693-695

Spencer T, Biederman J, Wilens TE, Faraone SV (1998b), *Adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a controversial diagnosis.* J Clin Psychiatry 59 (Suppl 7), 59-68

Spencer T, Biederman J, Wilens T, Faraone S, Prince J, Gerard K, Doyle R, Parekh A, Kagan J, Bearman SK (2001), *Efficacy of a mixed amphetamine salts compound in adults with attention-deficit/ hyperactivity disorder.* Arch Gen Psychiatry 58 (8), 775-782

Spencer TJ, Biederman J (2002), *Efficacy in a 6-month trial of mph in adults with ADHD.*

Scientific proceedings of the 49<sup>th</sup> annual meeting: American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. San Francisco, CA, 2002

Spencer T, Biederman J, Wilens T (2004), *Stimulant treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder.* Psychiatr Clin North Am 27 (2), 361-372

Spencer T, Biederman J, Wilens T, Doyle R, Surman C, Prince J, Mick E, Aleari M, Herzig K, Faraone S (2005), *A large, double-blind, randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/ hyperactivity disorder.* Biol Psychiatry 57 (5), 456-463

Tenenbaum S, Paull JC, Sparrow EP, Dodd DK, Green L (2002), *An experimental comparison of Pycnogenol and methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)*.  
J Atten Disord 6 (2), 49-60

Turner DC, Clark L, Dowson J, Rolbins TW, Sahakian BJ (2004), *Modafinil improves cognition and response inhibition in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder*.  
Biol Psychiatry 55 (10), 1031-1040

Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Gatley SJ, Logan J, Ding YS, Hitzemann R, Pappas N (1998), *Dopamine transporter occupancies in the human brain induced by therapeutic doses of oral methylphenidate*.  
Am J Psychiatry 155 (10), 1325-1331

Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Franceschi D, Maynard L, Ding YS, Gatley SJ, Gifford A, Zhu W, Swanson JM (2002), *Relationship between blockade of dopamine transporters by oral methylphenidate and the increases in extracellular dopamine: therapeutic implications*.  
Synapse 43 (3), 181-187

Ward MF, Wender PH, Reimherr FW (1993), *The Wender Utah Rating Scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder*.  
Am J Psychiatry 150 (6), 885-890

Weiss G, Hechtman L, Milroy T, Perlman T (1985), *Psychiatric status of hyperactives as adults: a controlled prospective 15-year follow-up of 63 hyperactive children*.  
J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 24, 211-220

Weiss M, Murray C (2003), *Assessment and management of attention-deficit hyperactivity disorder in adults*.  
CMAJ 168 (6), 715-722

Wender PH, Wood DR, Reimherr FW (1985a), *Pharmacological treatment of add,rt (Add,RT, „minimal brain dysfunction,, „hyperactivity,,) in adults*.  
Psychopharmacol Bull 21 (2), 222-231

Wender PH, Reimherr FW, Wood D, Ward M (1985b), *A controlled study of methylphenidate in the treatment of attention deficit disorder, residual type, in adults*.  
Am J Psychiatry 142 (5), 547-552

Wender PH, Reimherr FW (1990), *Bupropion treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in adults*.  
Am J Psychiatry 147 (8), 1018-1020

Wender PH (1998), *Pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults.*

J Clin Psychiatry 59 Suppl 7,76-79

Wender PH, Wolf LE, Wasserstein J (2001), *Adults with ADHD. An overview.*

Ann NY Acad Sci 931,1-16

Wilens TE, Biederman J, Prince J, Spencer TJ, Faraone SV, Warburton R, Schleifer D, Harding M, Linehan C, Geller D (1996), *Six-week, double-blind, placebo-controlled study of desipramine for adult attention deficit hyperactivity disorder.*

Am J Psychiatry 153,1147-1153

Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ, Bostic J, Prince J, Monuteaux MC, Soriano J, Fine C, Abrams A, Rater M, Polisner D (1999a), *A pilot controlled clinical trial of ABT-418, a cholinergic agonist, in the treatment of adults with attention deficit hyperactivity disorder.*

Am J Psychiatry 156, 1931-1937

Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ, Frazier J, Prince J, Bostic J, Rater M, Soriano J, Hatch M, Sienna M, Millstein RB, Abrantes A (1999b), *Controlled trial of high doses of pemoline for adults with attention-deficit/hyperactivity disorder.*

J Clin Psychopharmacol 19 (3), 257-264

Wilens TE, Spencer TJ (2000), *The stimulants revisited.*

Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 9 (3), 573-603, viii

Wilens TE, Spencer TJ, Biederman J (2002), *A review of the pharmacotherapy of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder.*

J Atten Disord 5 (4), 189-202

Wilens TE, Haight BR, Horrigan JP, Hudziak JJ, Rosenthal NE, Connor DF, Hampton KD, Richard NE, Modell JG (2005), *Bupropion XL in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study.*

Biol Psychiatry 57 (7), 793-801

Wood DR, Reimherr FW, Wender PH, Johnson GE (1976), *Diagnosis and treatment of minimal brain dysfunction in adults: a preliminary report.*

Arch Gen Psychiatry 33 (12), 1453-1460

Wood DR, Reimherr FW, Wender PH (1985), *Treatment of attention deficit disorder with DL-phenylalanine.*

Psychiatry Res 16, 21-26

World Health Organization: *International statistical classification of diseases and related health problems, 10<sup>th</sup> revision.*

Genf, World Health Organization, 1992

Yang PB, Swann AC, Dafny N (2003), *Chronic pretreatment with methylphenidate induces cross-sensitization with amphetamine.*  
Life Sci 73 (22), 2899-2911

Yellin AM, Hopwood JH, Greenberg LM (1982), *Adults and adolescents with attention deficit disorder: clinical and behavioral responses to psychostimulants.*  
J Clin Psychopharmacol 2 (2), 133-136

Yuen KM, Pelayo R (1999), *Sleep disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder.*  
JAMA 281 (9), 797

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

## **Anhang**

Datensammelblatt



**Tabelle 22: RCT's Methylphenidat und Atomoxetin.** A-ADHD-ISRS- Adult ADHD Investigator System Report Scale, A-ADHD-PBS- Adult ADHD Problem Behavior Scale, AAS- Adult Activity Scale, ADD- Attention Deficit Disorder, ADD-RT- Attention Deficit Disorder Residual State, ADHD- Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD-RS - ADHD Rating Scale, ADSA- Attention Deficit Scales for Adults, BA-ADHD-SI- Barkley's Adult ADHD Semistructured Interview, B-ADD-S- Brown ADD Scales, B-ADHD-S- Barkley's ADHD Scale, BPD- Borderline Personality Disorder, CAAR-D- Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV, CAARS- Conners' Adult ADHD Rating Scale, CAPPs- Current and Past Psychopathology Scales, CGI- Clinical Global Impression Scale, CO- Crossover design, CPALT- Continous Paired-Associate Learning Test, CPI- California Personality Inventory, CPT- Continuos Performance Test, CPQ- Conners' Parental Questionnaire, CSC-AAD- Copeland Symptom Checklist for Adult Attention Disorders, CTQ- Conners' Teacher Questionnaire, CTRS- Conners' Teachers Rating Scale, C/WAASR- Conners/Wells Adolescent and Adult Self-Report, DSM-III / IV- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3<sup>rd</sup> / 4<sup>th</sup> Edition, Dx- Diagnose, GAS- Global Assessment Scale, ITT- Intention To Treat Analyse, LOCF- Last Observation Carried Forward, m- männlich, mph- Methylphenidat, Pers.st.- Persönlichkeitsstörung, PGRS- Physician's Global Rating Scale, POMS- Profile Of Mood Status, PRS- Parent Rating Scale, RCT- Randomized Controlled Trial, SADS-C - Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Change, SADS-E- Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Epidemiologic Version, SCID-DSM-IV- Structured Clinical Interview for DSM-IV, SCL-90 - Symptom Checklist, SIA-ADHD- Structural Interview for Adult ADHD, SSCI-ADHD- Semi-Structured Clinical Interview for ADHD, SST- Stop Signal Test, TWS- Tarter Wender Scale, w- weiblich, WRAADDs- Wender-Reimherr Adult Attention Deficit Disorder Scale, WURS- Wender Utah Rating Scale, WUS- Wender Utah Scale.

Studie	Methodik	Teilnehmer	Intervention	Ergebnisse
Mattes et al. 1984	<p>-RCT, CO, doppelblind</p> <p>-6 Wochen, 3 pro Arm ohne wash-out</p> <p>-Symptomenfragebogen (Selbst- und Psychiaterbewertung), Adult ADD Questionnaire, CTQ, POMS, SCL-90, CPI, CPQ, DSM-III, CAPPs, SADS-C</p> <p>-Ausschlusskriterien: Schizophrenie, Major Affective Disorder nach DSM-III, Psychosen, mentale Retardierung, organisches Hirnsyndrom, Drogen-/Alkoholabhängigkeit</p> <p>- keine ITT, Follow-up 6-12 Monate</p>	<p>-66 Teilnehmer, 18-45 Jahre alt; 29 Versuchspersonen (16m, 13w) mit Kindheits-ADHD, 37 Kontrollen (17m, 20w) ohne Kindheits-ADHD</p> <p>-Dx: ADD im Erwachsenenalter mit/ohne Kindheitsanamnese nach typischen Symptomen (hier Stehlen, Lügen, Desorganisation, Konflikte, häufige Arbeitswechsel, Leseschwierigkeiten) und nach DSM-III</p> <p>-Ko-Dx (nach DSM-III): Antisoziale Persönlichkeitsstörung (8%), Alkoholismus (9%), Drogenmissbrauch (25%),</p>	<p>-mph/Placebo</p> <p>-im Mittel mph 48,2mg/Tag / Placebo 57 mg/Tag</p> <p>-oral?</p> <p>-je 3 Wochen</p>	<p>-5 Drop-outs, davon 4 Versuchsp., 1 Kontrolle</p> <p>- 25% Responder auf mph, bei Follow-up nur 3% weiter mediziert</p> <p>-Global Improvement (Patient+Arzt, wöchentlich), Adult ADD Questionnaire (Pat + Verwandter, nach Woche 3+6), SCL-90, POMS (Pat), SADS-C, Nebenwirkungen, strukt. Interview zu typischen Symptomen (Arzt)</p> <p>-NW: Kopfweh, Anorexie, Spätnachmittagsdepression bei ?%</p>

		BPD (25%), Major depressive episode (4%), gen. Angststörung (9%) u.a.		
Gualtieri et al. 1985	-RCT, CO, doppelblind - 12 Tage, 5 pro Arm, 2 Tage wash-out -DSM-III, TWS, AAS  -Ausschluss: keine Kriterien angegeben  -keine ITT, teilweise Follow-up 3-6 Monate	-8 Teilnehmer (8m, 0w), im Mittel 27,5 Jahre  -Dx: ADD-RT nach DSM-III, AAS  -Ko-dx: keine angegeben	-mph/Placebo  -mph 0,6 mg/kg/Tag  -oral  -je 5 Tage	-keine Drop-outs  -CPT (Patient, nach jeweils erster Dosis), AAS (Patient, Ende der Studie)  -NW: keine angegeben
Wender et al. 1985	-RCT, CO, doppelblind -4 Wochen, 2 pro Arm, 1 Woche wash-out  -Utah - Kriterien, DSM-III, CTRS, PRS  -Ausschluss: Schizophrenie, schizoaffektive Störung (DSM-III), Major Mood Disorder, schizoide / schizotype Pers.-st., BPD, IQ<90, Alkohol-/Drogenmissbrauch letzte 6 Monate, schwanger/stillend  - keine ITT, Follow-up mind. 3 Jahre	-37 Teilnehmer am Ende der Studie (20m, 17w), 21-45 Jahre  -Dx: ADD, Residual Type, nach DSM-III und Utah- Kriterien  -Ko-dx (DSM-III): Dysthymie (68%), Zylothymie (22%), gen. Angststörung (11%)	-mph/Placebo  -mph 43,2 (10-80) mg/Tag / Placebo 50,2 (7,5-90) mg/Tag  -oral  -je 2 Wochen, 1 Woche wash-out	-x Drop-outs  - 57% Responder auf mph (11% Placebo)  -Zielsymptome ADD, Residual Type, PGRS, GAS, POMS, SCL-90 (Arzt, wöchentlich), medicine response sheet (Pat, wöch.)  -NW: bei 30%, Angst, Schlaflosigkeit, Überstimulation, Reizbarkeit, Anorexie
Spencer et al. 1995	-RCT, CO, doppelblind -7 Wochen, 3 pro Arm, 1 Woche wash-out  -DSM-III-R, SADS-E	-25 (11m, 14w), 18-60 Jahre  -Dx: ADHD nach DSM-III-R  -Ko-dx: Major Depression (13%), Multiple Angststörung (35%), mind. 1 Angstst. (48%)	-mph/ Placebo  -mph 0,73 (0,5-0,96) mg/kg/Tag Placebo 0,77 (0,5-1,04) mg/kg/Tag	-2 Drop-outs  - 78% Responder auf mph (4% Placebo)  -30%ige Besserung auf CGI, ADHD-RS (Arzt, wöchentlich)

	<p>-Ausschluss: chronische innere Krankheit, Ticstörung, IQ&lt;70, instabile psychische Krankheit, Drogen-/Alkoholmissbrauch, schwanger/stillend</p> <p>- keine ITT, kein Follow-up</p>		<p>-oral</p> <p>-je 3 Wochen, 1 Woche wash-out</p>	<p>-NW: Appetitverlust (26%), Schlaflosigkeit (22%), Angst (22%)</p>
Kuperman et al. 2001	<p>- RCT, parallel, doppelblind</p> <p>-1 Woche einfachblinde Placeboeinführung, dann 7 Wochen, 3 parallele Arme</p> <p>-DSM-IV</p> <p>-Ausschluss: chronische innere Erkrankungen, andere Axis-I-Erkrankungen nach DSM-IV, Ticstörungen, IQ&lt;80, organisches Hirnsyndrom, unstabile psych. Störungen, Drogengebrauch letzte 6 Monate, Essstörungen, psychotrope Medikation, fehlende Kontrazeption bei Frauen</p> <p>-keine ITT, kein Follow-up</p>	<p>37 Teilnehmer, 7 Drop-outs -&gt;30 (21m, 9w), im Mittel 32 Jahre</p> <p>-Dx: ADHD nach DSM-IV</p> <p>-Ko-dx: ?</p>	<p>-mph/Bupropion sustained release/Placebo</p> <p>-mph max. 0,9 mg/kg/Tag / Bupropion SR max. 300 mg/Tag/Placebo</p> <p>-oral</p> <p>-7 Wochen</p>	<p>-7 Drop-outs, 5 aus Placeboeinleitung, 2 aus mph-Arm</p> <p>-50% Responder auf mph, 64% auf Bupropion SR, 27% auf Placebo</p> <p>-CGI (Arzt, Studienende, score 1 [very much improved] oder 2 [much improved]) ADHD-RS (Patient)</p> <p>-NW mph: Appetit (25%), Schlaflosigkeit (17%), Tremor, Schwitzen, Nervosität (je 17%).</p> <p>NW Bupropion: Trockener Mund (25%), Kopfweg, Schlaflosigkeit (je 17%), Placebo: Müdigkeit (17%)</p>
Levin et al. 2001	<p>-RCT, parallel, doppelblind</p> <p>-4 Wochen, 4 parallele Arme</p> <p>-DSM-IV, WURS, CWAASR, BA-ADHD-SI, CGI</p> <p>-Ausschluss: Major Depression, gen. Angststörung, Kontraindikationen für Nikotin, Schwangerschaft</p>	<p>-40 Teilnehmer (25m, 15w), 19-56 Jahre</p> <p>-Dx: ADHD nach DSM-IV, WURS, CWAASR, BA-ADHD-SI</p> <p>-Ko-dx: ?</p>	<p>-mph/Nikotin/ mph+Nikotin/ Placebo</p> <p>-mph 20 mg / Tag, Nikotin 5-10 mg/Tag</p> <p>-mph oral, Nikotin als Pflaster,</p>	<p>-5 Drop-outs, 3 aus Placebo-Arm, 1 aus mph, 1 aus Nikotin</p> <p>-mph: CGI verschlechtert, POMS (Depression Skala) signifikant verbessert, CPT verbessert</p> <p>Nikotin: CGI unverändert, POMS sign. besser als Placebo, CPT „robust,, verbessert</p> <p>Kombi: CGI verschlechtert, POMS (Depr) ver-bessert, CPT sign verbessert</p>

	-keine ITT, kein Follow-up		Placebo beides -je vier Wochen	-CGI (Arzt, nach 1 Tag, 1 Woche, 3 Wochen), POMS (Pat., nach 1 Tag, 1, 2, 3 Wochen, CPT (Pat., nach 1 Tag, 3 Wochen)  -NW: ?
Tenenbaum et al. 2002	-RCT, CO, doppelblind  -11 Wochen, 3 pro Arm, je 1 Woche wash-out  -DSM-IV, B-ADHD-S, ADSA, SSCI-ADHD, SCID-DSM-IV, CSC-AAD, B-ADD-S  -Ausschluss: Chronische Krankheiten, Drogen-/Alkoholmissbrauch, neurologische Traumen/Störungen, psychoaktive Medikation, Panikattacken, Major Depression, un stabile psychische Krankheiten, schwanger/stillend  -keine ITT, Follow-up 1 Monat	-33 Teilnehmer, 9 Drop-outs -> 24 (11m, 13w), 24-53 Jahre, im Mittel 42 J  -Dx: ADHD Combined Type nach DSM-IV  -Ko-dx: ?	- mph/Pycnogenol /Placebo  -mph 10-45 mg / Tag, Pycnogenol 2 mg/kg/Tag  -oral  -je 3 Wochen, je 1 Woche wash-out	-9 Drop-outs wegen Non-compliance  -keine sign. Unterschiede, alle (auch Placebo) Besserung  -B-ADHD-S, ADSA, CSC-AAD, B-ADD-S, CPT (Pat., Ende jedes Armes), B-ADHD-S, ADSA, CSC-AAD, B-ADD-S (Nahestehender des Pat, Ende jedes Armes)  -NW: ?
Bouffard et al. 2003	-RCT, CO, doppelblind  -9 Wochen, 4 pro Arm, 1 wash-out  -DSM-IV, WUS, CAARS, A-ADHD-PBS, SCL-90-R  -Ausschluss: IQ<80, Drogenmissbrauch, andere symptom erklärende psych. Störungen, Kontraindikationen für Stimulantien	-38 Teilnehmer, 8 Drop-outs-> 30 (24m, 6w), 17-51 Jahre, Mittel 34 Jahre  -Dx: ADHD nach DSM-IV, WUS, CAARS, A-ADHD-PB  -Ko-dx: ?	-mph/Placebo  -mph 30-45 mg/ Tag -oral  -je 4 Wochen, 1 Woche wash-out	-8 Drop-outs  -63-73% Responder auf mph  -WUS, CAARS, A-ADHD-PBS, SCL-90-R, CPT, SST (Pat, nach je 2 Wochen)  -NW: Steigerung von Herzfrequenz und systolischem Blutdruck

	-keine ITT, kein Follow-up			
Kooij et al. 2004	<p>-RCT, CO, doppelblind</p> <p>-3 Wochen pro Arm, 1 Woche wash-out</p> <p>-DSM-IV ADHD-RS modifiziert</p> <p>-Ausschluss: Kontraindikationen für mph, klinisch sign. innere und instabile psych. Erkrankungen, abnormale Laborwerte, Ticstörungen, IQ&lt;75, Psychotropikagebrauch, voriger Gebrauch von mph/Amphetaminen, schwanger/stillend</p> <p>- kein Follow-up</p>	<p>-45 Teilnehmer (24m, 21w), 20-56 Jahre, im Mittel 39 Jahre</p> <p>-Dx: ADHD nach DSM-IV</p> <p>-Ko-dx: Major Depression (33%), Dysthymie (15%), bipolare Störung (13%), Angststörung (78%), Drogenmißbrauch (9%), Bulimie (6%)</p>	<p>-mph/Placebo</p> <p>-mph 0,5-1,0 mg/kg/Tag</p> <p>-oral</p> <p>-je 3 Wochen, 1 Woche wash-out</p>	<p>- keine Drop-outs</p> <p>-38% Responder auf mph, 7% auf Placebo</p> <p>-DSM-IV ADHD-RS (Pat, wöchentlich), CGI (Arzt, wöchentlich)</p> <p>-NW: Appetitlosigkeit (22%), Schlafstörungen (33%), Kopfweg (16%), Tachykardie (9%), Schwindel (16%), Abdominalbeschwerden (13%), Trockener Mund (24%), Tics (7%)</p>
Spencer et al. 2005	<p>-RCT, parallel, doppelblind; Randomisierungsratio 2,5:1 (aktiv/Placebo)</p> <p>-6 Wochen</p> <p>-DSM-IV, SCID-DSM-IV, SADS-E</p> <p>-Ausschluss: IQ&lt; 80, chronische Krankheiten, un stabile psych. Erkrankungen, Delirium, Demenz, Amnesie, Drogen-/Alkoholmissbrauch, Psychotropikagebrauch, Teilnahme an vorigen Stimulansstudien, schwanger/stillend</p> <p>-ITT (LOCF), kein Follow-up</p>	<p>-146 Teilnehmer (85m, 61w), 36 Drop-outs-&gt; 110, 19-60 Jahre</p> <p>- Dx: ADHD nach DSM-IV</p> <p>-Ko-dx: Major Depression (38%), Multiple Angststörung (9%), Drogen-/Alkoholabhängigkeit, Antisoziale Pers.-st.; insgesamt bei 56% mind. eine Ko-dx</p>	<p>-mph/Placebo</p> <p>-mph 0,5-1,3 mg/kg/Tag</p> <p>-oral</p> <p>-6 Wochen</p>	<p>-36 Drop-outs</p> <p>-ITT (LOCF): 68% Responder auf mph, 17% auf Placebo ohne ITT: 76% vs 19%</p> <p>-CGI, A-ADHD-ISRS (Arzt, wöchentlich)</p> <p>-NW: Appetitlosigkeit, trockener Mund, Launischsein</p>

Spencer et al. 1998a	<p>-RCT, CO, doppelblind</p> <p>-7 Wochen, 3 pro Arm, 1 wash-out</p> <p>-DSM-III-R, ADHD-RS</p> <p>-Ausschluss: Klin. signifikante chronische Erkrankungen, abnormale Laborwerte, IQ &lt; 75, organische Hirnstörungen, un stabile psych. Erkrankungen, Drogen-/Alkoholmissbrauch letzte 6 Monate, Psychotropikagebrauch, schwanger/stillend</p> <p>-keine ITT, kein Follow-up</p>	<p>-22 Teilnehmer, 1 Drop-out -&gt; 21 (10m, 11w), 20-59 Jahre, im Mittel 34 Jahre</p> <p>-Dx: ADHD nach DSM-III-R, ADHD-RS</p> <p>-Ko-dx: Depression, Angst (10%)</p>	<p>-Tomoxetin/Placebo</p> <p>-Tomoxetin 40-80 mg/Tag</p> <p>-oral?</p> <p>-je 3 Wochen, 1 Woche wash-out</p>	<p>-1 Drop-out</p> <p>-50% Responder auf Tomoxetin, 10% auf Placebo</p> <p>-Response definiert als 30%ige Besserung auf der ADHD-RS; ADHD-RS (wöchentlich, Arzt?)</p> <p>-NW: Angst (14%), Reizbarkeit (5%), Schlaflosigkeit (20%), Appetitlosigkeit (?%), Steigerung der Herzfrequenz</p>
Michelson et al. 2003 Studie I	<p>-RCT, parallel, doppelblind</p> <p>-13 Wochen, 1 wash-out alte Medikation, 2 Placeboeinleitung, 10 Wochen 2 parallele Arme</p> <p>-DSM-IV, CAAR-D, SCID-DSM-IV</p> <p>-Ausschluss: Major Depression, Angststörung, bipolare/psychotische Störung, Alkoholabhängigkeit, Drogengebrauch, schwere innere Krankheiten</p> <p>-ITT, kein Follow-up</p>	<p>-280 Teilnehmer (178m, 102w), im Mittel 40 Jahre</p> <p>-ADHD nach DSM-IV, CAAR-D</p> <p>-Ko-dx: ?</p>	<p>-Atomoxetin/Placebo</p> <p>-Atomoxetin 60-120 mg/Tag (zum Ende häufigste Dosis: 90 mg)</p> <p>-oral</p> <p>-10 Wochen</p>	<p>-71 Drop-outs</p> <p>-Atomoxetin dem Placebo signifikant überlegen, treatment effect size 0,35</p> <p>-CAARS, CGI (Arzt, alle 2 Wochen), CAARS, WRAADDS (Pat, Anfang / Ende der Studie)</p> <p>-NW: Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz</p>
Michelson et al. 2003 Studie II	<p>-RCT, parallel, doppelblind</p> <p>-13 Wochen, 1 wash-out alte Medikation, 2 Placeboeinleitung, 10</p>	<p>-256 Teilnehmer (170m, 86w), im Mittel 42 Jahre</p> <p>-ADHD nach DSM-IV, CAAR-D</p>	<p>-Atomoxetin/Placebo</p> <p>-Atomoxetin 60-</p>	<p>-79 Drop-outs</p> <p>-Atomoxetin dem Placebo signifikant überlegen, treatment effect size 0,40</p>

	<p>Wochen 2 parallele Arme          -DSM-IV, CAAR-D, SCID-DSM-IV</p> <p>-Ausschluss: Major Depression, Angststörung, bipolare/psychotische Störung, Alkoholabhängigkeit, Drogengebrauch, schwere innere Krankheiten</p> <p>-ITT, kein Follow-up</p>	<p>-Ko-dx: ?</p>	<p>120 mg/Tag          (zum Ende häufigste Dosis: 90 mg)</p> <p>-oral</p> <p>-10 Wochen</p>	<p>-CAARS, CGI (Arzt, alle 2 Wochen), CAARS, WRAADD (Pat, Anfang / Ende der Studie)</p> <p>-NW: Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz</p>
--	---	------------------	---	--

## Danksagung

Danken möchte ich allen, die mir bei der Vorbereitung und Erstellung dieser Arbeit zur Seite gestanden sind und geholfen haben.

Frau PD Dr. Ines Gaertner danke ich für die Überlassung des Themas und die stets kompetente, prompte und freundliche Betreuung und Hilfestellung.

Herrn Prof. Dr. Hans Jörg Gaertner danke ich für die Übernahme der Betreuung dieser Arbeit und die ebenfalls immer bereite, fachkundige und freundliche Unterstützung.

Frau PD Dr. Birgitt Schönfisch vom Institut für Medizinische Biometrie der Universitätsklinik Tübingen danke ich für ihre Beratung in Fragen der Statistik.

Meinen Verwandten, Freunden und Bekannten danke ich für Zuwendung, Zuspruch und Motivation.

Vielen Dank!



## Lebenslauf

Miriam Alexandra Maier

Geburtsdatum/-ort	30. März 1980	Tübingen
Schule	1986-1990 1990-1999	Grundschule in Reutlingen Gymnasium in Reutlingen
Studium	1999-2006 2002-2003 2005-2006 30.11.2006	Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen Humanmedizin an der Universidad de Alcalá de Henares, Spanien (Erasmusaustausch) Praktisches Jahr am Marienhospital Stuttgart Approbation
Arbeit	seit 01.02.2007	Assistenzärztin in der Anästhesie Klinikum Esslingen