

3 Material und Methoden

3.1 Stichprobenbeschreibung

3.1.1 Vorgehen bei der Stichprobenauswahl

- A Sammlung aller ehemaligen Patienten mit der Diagnose "Hyperkinetisches Syndrom" bzw. „MCD“ sowie der Zusatzdiagnosen gemäß den Einschlusskriterien in den anvisierten Jahrgängen
- B Prüfung der Einschlusskriterien
- C Prüfung auf medikamentöse Behandlung
- D Diagnoseüberprüfung (Retro-Check) und abschließende Prüfung der Ausschlusskriterien
- E Kontaktaufnahme und Einladung zur Untersuchung

In der Berliner Klinik wurden seit deren Eröffnung 1979 insgesamt 11.479 Kinder und Jugendliche behandelt. Davon waren 6.947 (60,8%) Jungen und 4.482 (39,2%) Mädchen. Die Altersverteilungen sind nachfolgendem Histogramm zu entnehmen.

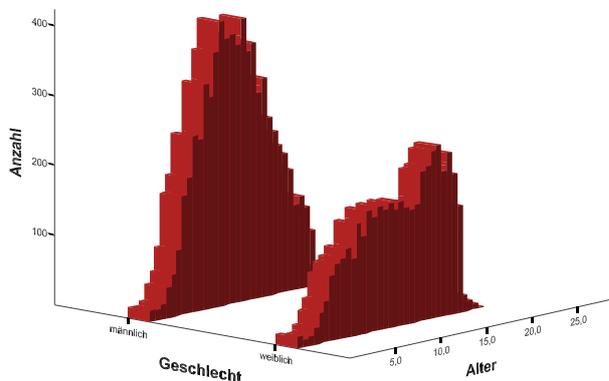


Abbildung 3: Altersverteilung der Grundgesamtheit der Berliner Klinik

Im Rahmen einer ersten Sichtung der Grundgesamtheit wurden theoriegeleitet 19 Diagnosegruppen gebildet. Dabei wurde der Wechsel der Klassifikationssysteme entsprechend der von der WHO zur Verfügung gestellten Zuordnungstabellen zwischen ICD-9 und ICD-10 berücksichtigt. Abbildung 4 lässt sich die gruppierte Diagnoseverteilung entnehmen.

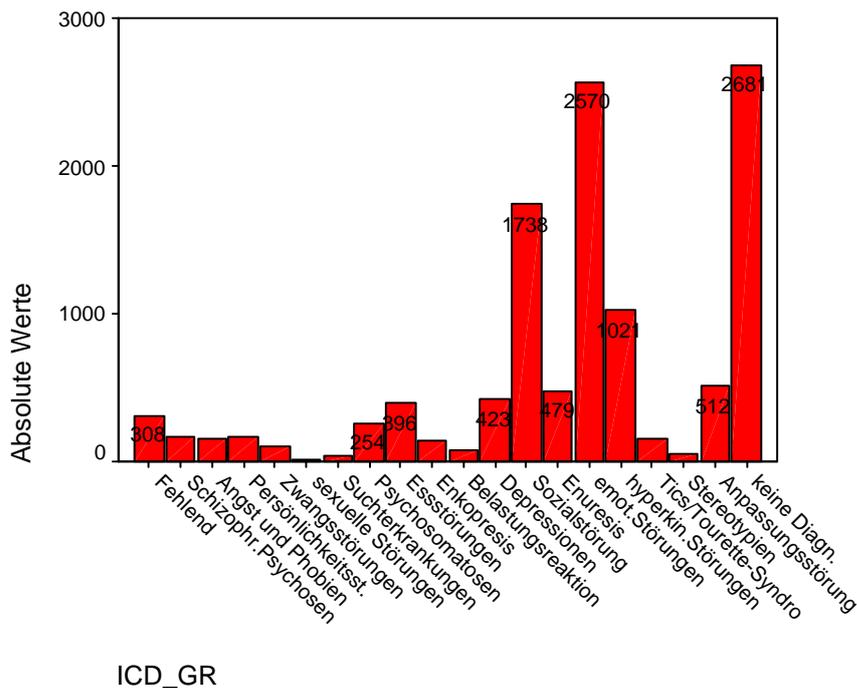


Abbildung 4: Diagnoseverteilung der Grundgesamtheit

Aus dem Balkendiagramm wird ersichtlich, dass die ehemals als ‚hyperkinetische Störungen‘ bezeichneten Diagnosegruppe mit $n=1.021$ etwa 9% der Grundgesamtheit ausmacht. Nach heutiger WHO-Diktion gehören in diese Kategorie sowohl die reinen Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörungen (ICD-10 F90.0) als auch die Hyperkinetischen Störung des Sozialverhaltens (ICD-10: F90.1).

Verglichen mit heute üblichen Inanspruchnahmeverteilungen in kinderpsychiatrischen Kliniken und Praxen müssen die berechneten 9% als sehr niedrig eingeschätzt werden. Sie sind Ausdruck einer in den 70er und 80er Jahren in der Kinder- und Jugendpsychiatrie üblichen zurückhaltenden Diagnosevergabe für Hyperkinetische Störungen. Für die Studie ergibt sich daraus die vorteilhafte Situation, dass bei Rückgriff auf die damalige Diagnose die Stichprobe aus Kindern rekrutiert wird, bei denen das Störungsbild sehr deutlich ausgeprägt war. Gleichzeitig muss darauf geachtet werden,

dass der zu erwartende höhere Anteil der Kinder, bei denen die Diagnose fälschlicherweise nicht gestellt wurde (falsch Negative), nicht vorzeitig aus dem Screening-Prozess ausgeschieden werden.

Da das Konzept des ‚Hyperkinetischen Syndroms‘ sowohl im klinischen Sprachgebrauch als auch in den gängigen Klassifikationssystemen (ICD-9, ICD-10, DSM-III; DSM-III-R, DSM-IV) in den vergangenen Jahrzehnten einem erheblichen Wandel unterworfen war, wurden alle früher üblichen Termini in den Such-Algorithmus einbezogen.

Es wurden alle Akten aus dem Archiv bestellt, die:

- entweder als Erst- oder als Zweitdiagnose ein Hyperkinetisches Syndrom in der Basis-Dokumentation (BADO) vermerkt hatten,
- in der BADO oder im Arztbrief mind. einer der folgenden Kategorien zugeordnet wurden: MCD, Motorische Unruhe, Störung der Impulskontrolle, emotionale Störung, Lernstörung, Konzentrations- und Wahrnehmungsstörung,
- in den systematisch archivierten Verhaltensbeschreibungen der sog. Sensorisch-Integrativen Diagnostik (SI-Diagnostik) deutliche Hinweise auf das Störungsbild enthielten.

Insgesamt wurden 1.124 Akten bestellt und gesichtet.

Mehr als die Hälfte der Akten (n=612) musste in einer frühen Analysephase ausgesondert werden, weil bereits bei der ersten Sichtung deutlich wurde, dass die Ein- und Ausschlusskriterien verletzt sind. Bei vielen Akten war auch absehbar, dass der aufwendige Diagnosealgorithmus (sog. Retro-Check) nicht durchführbar sein würde, da Verhaltensbeschreibungen der Lehrer, der Erzieher oder der Eltern nicht verfügbar waren. Eine Reihe von Akten war nicht auswertbar, weil standardisierte Routineverfahren (z.B. Child Behavior Checklist, Rutter-Scales oder Conners-Skalen) fehlten oder aber Diskrepanzen zwischen der elektronisch gespeicherten Basisdokumentation und den ärztlichen Befunden aufgefallen waren.

Trotz Datenbank-basierter Vorauswahl mussten weitere 4 Akten ausgesondert werden, weil die festgelegte Altersgrenze fehlerhaft berechnet worden war.

Die verbleibenden 508 Fälle wurden von uns mit frankiertem Rückumschlag angeschrieben.

Bei 161 Personen (31%) war kein Kontakt herstellbar, obwohl diese in regelmäßigen Intervallen erneut angeschrieben wurden. Einige Briefe kamen trotz nachweislich korrekter Adresse wieder zurück. Zusätzlich war in einigen Fällen kein Eintrag im öffentlichen Telefonbuch vorgenommen worden, so dass eine telefonische Kontaktaufnahme nicht möglich war. Bei einigen Probanden erwies sich die schriftliche Kontaktaufnahme über die Eltern als hilfreich.

In 63 Fällen (12%) erhielten wir eine definitive Absage. Als Gründe nannten diese Probanden, dass sie kein Interesse an einer Nachuntersuchung oder keine Zeit dafür hätten. Einige Probanden teilten auch unumwunden mit, dass sie nicht an die Vergangenheit erinnert werden möchten.

Die Zahl der ehemaligen Patienten, die erfolgreich für die Teilnahme gewonnen werden konnten, beläuft sich auf 284 untersuchte Personen.

In den beiden assoziierten universitären Kinder- und Jugendpsychiatrien in Frankfurt und Köln wurde aus Gründen begrenzter Personalressourcen auf die primäre Sichtung von Arztbriefen und testpsychologischen Verhaltensbeschreibungen verzichtet. Die Vorauswahl erfolgte über die Basisdokumentation, die für alle drei Kliniken identisch ist. Als sehr hilfreich für die Kooperation hat es sich erwiesen, dass die drei Studienzentren bereits zuvor gemeinsame Projekte durchgeführt hatten. So war beispielsweise eine Reliabilitätsstudie zu dem in allen drei Kliniken eingesetzten psychopathologischen Befund im Rahmen einer Diplomarbeit durchgeführt worden (Möllmann et al., 1998). Mittels Videorating konnte dabei ein hohes Maß an diagnostischer Übereinstimmung zwischen den Kliniken nachgewiesen werden.

Aus forschungsökonomischen Gesichtspunkten wurden in Frankfurt und Köln überwiegend Probanden untersucht, von denen aus den archivierten BtM-Rezepten die

Verordnung von Methylphenidat bekannt war und deren Diagnose mittels des Retro-Check bestätigt werden konnte. Sowohl in Frankfurt als in Köln erfolgte das Aktenscreening durch studienfinanzierte Projektmitarbeiter.

Insgesamt konnten in Frankfurt 47 Probanden und in Köln 25 Probanden in die Studie eingeschlossen werden. Anteilig waren in Frankfurt 94% (44/47) und in Köln 36% (9/25) der Probanden mit Methylphenidat behandelt worden.

3.1.2 Einschlusskriterien

In die Studie wurde aufgenommen, wer

- ehemals als Patient in einem der drei Studienzentren behandelt wurde,
- zum Nachuntersuchungszeitpunkt mindestens 15 Jahre alt war,
- einen Intelligenzquotienten von mindestens 80 Punkten aufwies,
- die Diagnose einer ADHS hat (und diese einem nach modernen Forschungskriterien konzipierten Diagnose-Check standhielt),
- nur eine geringe und eng umschriebene Anzahl von Komorbiditäten aufwies (siehe nachfolgenden Abschnitt über die erlaubten Zusatzdiagnosen)
- keines der nachfolgend beschriebenen Ausschlusskriterien erfüllte,
- im Rahmen der ADHS medikamentös mit Methylphenidat behandelt wurde bzw. keine medikamentöse Behandlung erhalten hat,
- seit mindestens 12 Monaten kein Methylphenidat mehr erhalten hat,
- zu Beginn der Methylphenidat-Medikation das 15. Lebensjahr noch nicht vollendet hatte,
- zum Zeitpunkt der klinischen Diagnosestellung das 14. Lebensjahr noch nicht vollendet hatte.

Ergänzende Bemerkungen zu den erlaubten Zusatzdiagnosen nach ICD-9

Hinsichtlich der Komorbidität wurde a priori eine Reihe von möglichen Zusatzdiagnosen definiert, die nicht zum Ausschluss aus der Studie führten ('erlaubte Zusatzdiagnosen'). Nach klinischer Einschätzung handelt es sich dabei um Zusatzdiagnosen, von denen angenommen werden kann, dass sie keine systematische Beeinflussung des Missbrauchs- und Abhängigkeitsrisikos bewirken. Eine Ausnahme bildet hier die Störung des Sozialverhaltens, die mit einem erhöhten Suchtrisiko einhergeht und sehr häufig mit der ADHS assoziiert ist. Die Störung des Sozialverhaltens wurde in die Gruppe der erlaubten Zusatzdiagnosen aufgenommen, weil der Einfluss einer komorbiden Sozialstörung explizit Gegenstand unseres Forschungsdesigns ist. Eine reine Sozialstörung (d.h. ohne Vorliegen einer ADHS) führte zum Ausschluss aus der Studie. In der Terminologie der ICD-10 Klassifikation bedeutet dies, dass die Ziffer F90.1 (Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens) erlaubt ist, nicht aber die Ziffer F91.x (reine Sozialstörung).

Die Gruppe der emotionalen Störungen wurde als Zusatzdiagnose zugelassen, da diese häufig auch sekundär mit ADHS assoziiert sind und das Suchtverhalten nach bisher verfügbarer Evidenz nicht maßgeblich beeinflussen. Darüber hinaus hatten Pilotuntersuchungen und Befragungen von Kollegen mit langjähriger Erfahrung ergeben, dass die aus heutiger Sicht falsch negativ diagnostizierten ADHS-Fälle zu einem hohen Prozentsatz eine emotionale Störung als Erst- oder Zweitdiagnose erhalten hatten.

Es sei an dieser Stelle nochmals betont, dass mit der Festlegung von Einschlussdiagnosen und erlaubten Zusatzdiagnose noch nicht entschieden war, ob die Störung auch tatsächlich vorlag. Diese Entscheidung wurde erst auf der Grundlage des sog. Retro-Checks nach modernen diagnostischen Kriterien gefällt.

Bei der Festlegung der Einschlusskriterien musste dafür Sorge getragen werden, dass potentielle frühere Fehldiagnosen nicht vorab zum Ausschluss des Probanden führten. Aus diesen Überlegungen heraus ist auch die Minimale Cerebrale Dysfunktion (MCD) in der Liste der Einschlusskriterien enthalten. Weiterhin sind Teilleistungsstörungen (auf der zweiten Achse des Multiaxialen Klassifikationschemas, MAS) wie auch Ticstörungen (1.Achse) häufig mit der ADHS assoziiert. Für spezifische suchtrelevante

Einflüsse dieser Komorbiditäten lag kein Anhalt vor, so dass wir auch diese Störungsbilder als Zusatzdiagnosen akzeptierten.

Tabelle 1: Erlaubte IDC-9 Zusatzdiagnosen

Erlaubte Zusatzdiagnosen	ICD-9 Code
Störungen des Sozialverhaltens in Kombination mit Hyperkinetischem Syndrom	312.x
Emotionale Störungen (als Zweitdiagnose)	313.x
Tics etc. (als Zweitdiagnose)	307.x
Umschriebene Entwicklungsrückstände (Teilleistungsstörungen)	Multiaxiales Klassifikationssystem Kategorien 1 bis 6
Minimale Cerebrale Dysfunktion (MCD)	348.6

3.1.3 Ausschlusskriterien

Probanden, die folgende Kriterien erfüllten, wurden nicht in die Studie aufgenommen:

- Alter unter 15 Jahre
- IQ unter 80 Punkten (siehe hierzu auch Unterkapitel: Ergänzende Bemerkungen zum Ausschlusskriterium mangelnder Intelligenz)
- Der Diagnose-Check fiel negativ aus
- Vorliegen schwerer internistischer Erkrankungen (z.B. Diabetes mellitus, juveniles Rheuma, endokrinologische Störungen insbesondere der Schilddrüse und der Nebennieren)
- Vorliegen schwerer neurologischer Erkrankungen, (z.B. Fehlbildungen des ZNS, cerebrale Kinderlähmung, Epilepsien)
- Jemals mit Antidepressiva behandelt
- Jemals mit Neuroleptika behandelt
- Jemals weitere psychotrope Medikamente erhalten (die Definition der psychotropen Wirkung wurde dabei bewusst weit gefasst, so dass beispielsweise auch Cortisonhaltige Präparate bei systemischer Asthma-Behandlung, aufgrund ihres möglichen psychotropen Effekts zum Ausschluss aus der Studie führten).

- Probanden, die im Rahmen der ADHS nur mit anderen Stimulanzien behandelt wurden (z.B. Amphetamin, Pemolin, Fenetyllin).
- Probanden, die aufgrund von mangelnder Methylphenidat-Response auf andere Stimulanzien (insbesondere Amphetamin) umgestellt wurden (siehe hierzu auch Unterkapitel: Ergänzende Bemerkungen zum Ausschlusskriterium der mangelnden Methylphenidat-Response).
- Probanden, die innerhalb der letzten 12 Monate Methylphenidat erhalten haben.
- Vorliegen einer nachfolgend aufgelisteten komorbiden Störung:

Tabelle 2: ICD-9 Ausschlussdiagnosen

Ausschluss-Diagnosen	ICD-9	Störungsgruppe (vgl. Diagnosegruppen der Grundgesamtheit)
Senile und präsenile organische Psychosen	290.x	Psychosen
Alkoholpsychosen	291.x	
Drogenpsychosen	292.x	
Vorübergehende organische Psychosen (akute exogene Reaktionstypen)	293.x	
Andere (chronische) organische Psychosen	294.x	
Schizophrene Psychosen	295.x	
Affektive Psychosen	296.x	
Paranoide Syndrome	297.x	
Andere nichtorganische Psychosen	298.x	
Typische Psychosen des Kindesalters	299.x	
Neurosen	300.x	Neurosen
Persönlichkeitsstörungen (Psychopathien, Charakterneurosen)	301.x	Persönlichkeitsstörungen
Sexuelle Verhaltensabweichungen und Störungen	302.x	Sexuelle Störungen
Alkoholabhängigkeit	303	Suchterkrankungen
Medikamenten- /Drogenabhängigkeit	304.x	
Medikamenten- und Drogenmissbrauch ohne Abhängigkeit	305.x	
Körperliche Funktionsstörungen psychischen Ursprungs	306.x	Psychosomatosen
Anorexia nervosa	307.1	Essstörungen
Andere Essstörungen (u.a. Bulimie)	307.5	
Enkopresis	307.7	Enkopresis
Psychalgien	307.8	Sonstige
Psychogene Reaktionen (akute Belastungsreaktionen)	308.x	Belastungsreaktionen
Anpassungsstörungen / Depressive Reaktionen	309.x	Depressionen
Spezifische nichtpsychotische psychische Störungen nach Hirnschädigungen	310.x	
Anderweitig nicht klassifizierbare depressive Zustandsbilder	311	
Isolierte Störung des Sozialverhaltens (d.h. ohne hyperkinetische Störung)	312.x	Störung des Sozialverhaltens

Ergänzende Bemerkungen zum Ausschlusskriterium der mangelnden Methylphenidat-Response

Ziel der Studie ist es, innerhalb der Treatment-Gruppe möglichst nur Methylphenidat-Responder zu haben. Die Response wurde neben den Hinweisen im klinischen Verlauf nach folgenden Gesichtspunkten eingeschätzt:

- 1.) Wurde ein Patient nach kurzfristiger Methylphenidat-Gabe (=Mittel der ersten Wahl) auf ein Amphetamin (=Mittel der zweiten Wahl) umgestellt, so ist von einer mangelnden Methylphenidat-Response auszugehen. Solche Fälle wurden ausgeschlossen.
- 2.) Wurde ein Patient nach kurzfristiger Amphetamingabe (evt. aufgrund von Compliance-Problemen) dagegen auf Methylphenidat umgesetzt und behielt der Arzt dann diese Medikation mit gutem Erfolg bei, so muss eine Methylphenidat-Response angenommen werden. Insgesamt liegen drei dieser Fälle vor.

Unter Berücksichtigung der tierexperimentellen Ergebnisse ist die Beschränkung der Treatment-Gruppe auf Methylphenidat-Responder geboten. Bei Nicht-Response muss von anderen neurobiologischen oder psychischen Ursachen der Störung ausgegangen werden. Mit der Einschränkung auf Responder wird die Stichprobe zusätzlich theoriekonform homogenisiert (Wirksamkeit des dopaminergen Systems etc.).

Ergänzende Bemerkungen zum Ausschlusskriterium mangelnder Intelligenz

In die Stichprobe gelangen nur Probanden mit einem IQ ≥ 80 . Das retrospektive Datenmaterial beinhaltet allerdings Ergebnisse unterschiedlicher Intelligenztests. Es wurde vorab eine an der Häufigkeit und an der Validität des jeweiligen Verfahrens orientierte Rangfolge erstellt, die in der nachfolgenden Tabelle wiedergegeben ist. Das Häufigkeitskriterium wurde gewählt, um die Homogenität der Intelligenz-Daten zu maximieren. Das hierarchische Vorgehen folgt dabei den Ausführungen von Baumert (1973) über Validitätskriterien unterschiedlicher Intelligenztestverfahren. Der am

häufigsten durchgeführte Intelligenztest war der Hamburg Wechsler Intelligenztest für Kinder (HAWIK) in der Fassung von 1976. Auch seine Kurzform, der WIPKI, ist mehrfach vorhanden, ebenso die revidierte Fassung (HAWIK-R) von 1983.

Tabelle 3: Liste der Intelligenzverfahren mit Einschlusshierarchie

Rang	IQ-Test	Einschlussmodalität für IQ-Gesamtwert
1.	HAWIK	Bei Vorliegen mehrerer Tests ist das Verfahren mit der kleinsten Rangordnung zu verwenden
2.	WIPKI	
3.	HAWIK-R	
4.	CFT-1	
5.	CFT-20	
6.	AID	
7.	CMM	
8.	RAVEN	
9.	KRAMER	
10.	PSB	

3.1.4 Drop-out-Analyse

Von den untersuchten 284 Probanden konnte in 264 Fällen die Diagnose einer ADHS nach modernen ICD-10-Forschungskriterien bestätigt werden (Retro-Check positiv). 20 Fälle erfüllten die Diagnosekriterien nur unvollständig und wurden von den Analysen ausgeschlossen.

Von den verbleibenden 264 Fällen verweigerten 3 Personen die Urinprobe.

7 Probanden machten zu lückenhafte Angaben in den Suchtmoduln des DIA-X, so dass dieses nicht auswertbar war. Im Sinne eines konservativen Vorgehens erfolgte bei fehlender abhängiger Variable ein fallweiser Ausschluss („listwise deletion“). Zusätzlich wurde im Sinne einer drop-out-Analyse anhand nur teilweise verfügbarer Daten überprüft, ob es Hinweise auf mögliche Verzerrungen aufgrund des fallweisen Ausschlusses gab.

Bei weiteren 39 Fällen berichteten die Eltern oder die Probanden während der Untersuchung von weiteren Ausschlusskriterien, die in der Regel vorab per Aktenscreening nicht ersichtlich waren. In einigen wenigen Fällen ergaben sich auch im Rahmen weiterer Aktenanalysen oder ergänzender Befunde Zusatzinformationen, die zum Ausschluss der betreffenden Probanden führten (beispielsweise die

zwischenzeitliche Einnahme weiterer Psychopharmaka). Die Faktoren, die zum Ausschluss geführt haben, sind nachfolgend aufgelistet.

- 22 Probanden hatten unter Methylphenidat keine hinreichende Response und wurden auf Amphetamin-Saft umgestellt oder sie wurden primär mit Amphetamin behandelt.
- 4 Probanden hatten zwischenzeitlich zusätzliche psychotrope Medikamente eingenommen (Neuroleptikum n=2; trizyklisches Antidepressivum n=1; Benzodiazepin n=1).
- 7 Probanden waren weniger als 3 Wochen mit Methylphenidat behandelt worden.
- 3 Probanden nahmen noch kurz vor dem Untersuchungstermin Methylphenidat ein.
- 2 Probanden hatten bei der ersten Methylphenidat-Gabe bereits das 15. Lebensjahr vollendet.
- 1 Proband hatte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits das 14. Lebensjahr vollendet.

Somit mussten insgesamt 26 Personen (22 + 4) wegen potentieller pharmakogener Interferenz ausgeschlossen werden. Bei 13 Personen (7 + 3 + 2 + 1) traf ein Zeitkriterium nicht zu. Die Begründung zum Ausschluss pharmakogener Interferenzen ergibt sich unmittelbar aus der Fragestellung der Studie sowie aus der Kenntnis, dass Amphetamin-Saft gegenüber Methylphenidat abweichende Pharmakokinetik- und -dynamik aufweist.

Bei 7 Kindern wurde eine Methylphenidat-Behandlung begonnen, dann aber innerhalb von wenigen Tagen oder Wochen insbesondere aufgrund mangelnder Response wieder abgesetzt. Unter klinischen Gesichtspunkten wurde eine untere Behandlungsdauer von 3 Wochen festgesetzt. Innerhalb dieses Zeitraums wird üblicherweise in den beteiligten Zentren die Response eingeschätzt. Entscheidet sich der behandelnde Arzt gemeinsam mit den Eltern und dem Kind für eine Weiterbehandlung, so kann davon ausgegangen werden, dass die Response positiv eingeschätzt wurde.

Da unsere Forschungsfrage voraussetzt, dass die Kinder auf das Medikament respondieren, wurden alle Probanden ausgeschlossen, die kürzer als 3 Wochen behandelt wurden (n=7).

Der Ausschluss der genannten 39 Fälle erfolgt mit dem Ziel, die Validität der Studienergebnisse verbessern. Gleichzeitig bietet sich damit die Möglichkeit, mit orientierenden Analysen zu überprüfen, ob die strengen Ein- und Ausschlusskriterien einen Einfluss auf das Studienergebnis hatten. Fallen die Ergebnisse unabhängig von dem Ein- oder Ausschluss der genannten 39 Fälle stabil aus, so lässt sich daraus schließen, dass die Effekte auch bei weniger streng selektierten Patienten zu erwarten sind. Werden die Ergebnisse deutlich beeinflusst, so ist Skepsis geboten, ob die Ergebnisse auf den klinischen Alltag generalisiert werden können.

Für die orientierenden Analysen dient uns ein Vierfelderschema mit der Methylphenidat-Behandlung (ja/nein) als Prädiktor und dem Urinbefund (positiv/negativ) als Zielkriterium.

Der Übersichtlichkeit halber ist das Vorgehen bei der Stichprobenauswahl nachfolgend noch einmal tabellarisch zusammengefasst.

Tabelle 4: Tabellarische Auflistung der Stichprobenauswahl

284	Untersuchte Probanden	
-20	Retro-Check negativ (Diagnosekriterien nicht bestätigt)	
-3	Verweigerten die Urinprobe	
-7	Unvollständige Angaben im Suchtmodul des DIA-X	
-39	Hinweise auf Ausschlusskriterien kurz vor, während oder nach der Untersuchung	
	davon:	22 MPH-Nonresponder
		4 Zwischenzeitlich andere Psychopharmaka
		7 Zu kurz behandelt (unter 3 Wochen)
		3 Aktuell noch MPH
		2 MPH-Beginn nach 15. Lebensjahr
1 Diagnose nach 14. Lebensjahr		
215	Stichprobe	

Ausschluss aufgrund fehlender Informationen zum Drogenkonsum:

Bei drei Versuchspersonen fehlen die objektiven Angaben, so dass eine orientierende Analyse nicht möglich ist.

Für insgesamt sieben der 264 Versuchspersonen fehlen subjektive Angaben zum Drogenkonsum (DIA-X), was überwiegend auf eingeschränkte Compliance zurückzuführen ist. Beispielsweise erschienen die Personen zu einem weiteren Termin nicht mehr oder verweigerten die Mitarbeit. Da die Informationen über den Drogenkonsum für die Beantwortung der Forschungsfrage unumgänglich ist, wurde ein fallweiser Ausschluss (listwise deletion) vorgenommen. Betrachtet man die (unvollständige) Vierfeldertafel für die genannten 7 Personen, so wurden sechs im Kindesalter mit Methylphenidat behandelt. Bei keinem Probanden konnten Drogenmetabolite im Urin nachgewiesen werden. Da das Vierfelder-Schema nicht vollständig ist, kann keine Signifikanzprüfung vorgenommen werden. Ein deskriptiver Vergleich der Rohdaten zeigt jedoch, dass die ausgeschlossene Gruppe gegenüber der Studienstichprobe mit 14 positiven versus 92 negativen Urinbefunden in der mit Methylphenidat behandelten Gruppe (13,2% Positivbefunde) die protektive Wirkung von Methylphenidat statistisch noch akzentuiert hätte (bei $n=215$: $\chi^2 = 10,024$; $p = 0,002^{**}$; bei $n = 215$ plus 7: $\chi^2 = 11,098$; $p = 0,001^{**}$).

Ausschluss aufgrund von Amphetaminbehandlung:

Bei den Probanden die ausschließlich bzw. zuletzt Amphetamin erhalten haben, muss die Response auf Methylphenidat angezweifelt werden. Ein Validitätsmerkmal der Studie soll sein, dass sie selektiv den Einfluss von Methylphenidat untersucht. Der Vergleich aller Probanden ohne Medikament ($n=109$), mit der Amphetamingruppe ($n=22$) ergibt einen Chi-Quadrat-Wert von 0,225 mit einer nicht-signifikanten, zweiseitigen Alpha-Fehlerwahrscheinlichkeit von 0,635. Würden die mit Amphetamin behandelten Patienten in die Studie aufgenommen, so wäre in dem Gesamtergebnis der protektive Effekt der Stimulanzen etwas abgeschwächt (bei $n=215$: $\chi^2 = 10,024$; $p =$

0,002**; bei n =215 plus 22: $\chi^2 = 6,399$; $p = 0,011^*$). Mit anderen Worten: Die Einschränkung der Stichprobe auf die sicheren Methylphenidat-Responder trägt zu der Akzentuierung der gefundenen Effekte bei.

Ausschluss aufgrund anderer psychotroper Medikamente:

Wie oben erläutert, wurden bei einigen Probanden erst im Rahmen der Untersuchung weitere Ausschlussfaktoren bekannt. Einer von vier Probanden, die wegen der zwischenzeitlichen Einnahme weiterer Psychopharmaka ausgeschlossen wurden, war nicht mit Methylphenidat behandelt worden. Er hatte einen negativen Urinbefund. Die übrigen drei Probanden hatten Methylphenidat erhalten und wiesen einen positiven Urinbefund auf. Insgesamt würde die Alpha-Fehlerwahrscheinlichkeit bei nicht Berücksichtigung anderer psychotroper Medikamente geringfügig größer ausfallen (bei n=219: $\chi^2 = 7,189$; $p = 0,007^{**}$).

Ausschluss aufgrund verschiedener Zeitkriterien:

Drei Personen nahmen noch innerhalb des letzten Jahres vor Untersuchungstermin Methylphenidat ein. Drei andere Personen hatten entweder zum Zeitpunkt der Diagnosestellung oder bei Beginn der Behandlung die festgelegte Altersgrenze überschritten. Alle sechs Probanden hatten einen negativen Urinbefund. Außer dem zum Zeitpunkt der Diagnosestellung volljährigen Probanden hatten alle eine MPH-Behandlung erhalten. Würde man die theoretischen Vorüberlegungen missachten und diese Probanden in die Studie einschließen, so ergäbe sich ein noch größerer Chi-Quadrat-Wert bzw. eine noch kleinere Alpha-Fehlerwahrscheinlichkeit (bei n=215: $\chi^2 = 10,024$; $p = 0,0015^{**}$; bei n = 215 plus 6: $\chi^2 = 10,878$; $p = 0,00097^{***}$).

Ausschluss aufgrund eines zu kurzen Behandlungszeitraumes von unter 21 Tagen:

Würden die 7 Probanden einbezogen, die nur kurzzeitig behandelt wurden und von denen auszugehen ist, dass sie nicht hinreichend auf das Methylphenidat reagiert haben, so würde das Ergebnis nicht maßgeblich beeinflusst. Es ergäbe sich eine geringgradig höhere Signifikanz, die in erster Linie auf die vergrößerte Stichprobe bei

sonst ähnlicher Gruppenverteilung zurückzuführen ist. (Bei $n=215$: $\chi^2 = 10,02$; $p = 0,0015^{**}$; bei $n=215$ plus 7: $\chi^2 = 10,35$; $p = 0,0013^{**}$).

Bei der Prüfung, ob das Gesamtergebnis von der Festlegung einer Mindestbehandlungsdauer beeinflusst wird, wurden probeweise Analysen für einen Cut-Off-Wert von 3 Monaten und von 6-Monaten berechnet. Dabei verliert man weitere 19 Probanden in der Treatment-Gruppe (63 statt 82 Behandelte). Der Einfluss auf das Zielkriterium ist jedoch zu vernachlässigen (Methylphenidat > 90 Tage, $n=191$, $\chi^2 = 9,526$; $p = 0,00203^{**}$; Methylphenidat > 180 Tage, $n=172$, $\chi^2 = 10,503$; $p = 0,00119^{**}$).

3.1.5 Endgültige Stichprobe

In der nach Berücksichtigung aller Ausschlusskriterien verbleibenden Stichprobe, befinden sich 19 weibliche (8,8%) und 196 (91,2%) männliche Versuchspersonen. 48 (22,3%) hatten einen positiven Urinbefund.

Damit wurden neun Probanden mehr in die Studie eingeschlossen, als vorab in der biometrischen Fallzahlschätzung gefordert.

3.2 Überprüfung von Power, Präzision, antizipierter Prävalenz und Effektstärke

Die Abweichung von der avisierten Fallzahl ergab sich aus dem Umstand, dass in einer multizentrischen Studie die Rekrutierung nicht vollständig steuerbar ist und wir trotz Erreichen der geforderten Fallzahl auf die Untersuchung bereits einbestellter, untersuchungswilliger Probanden nicht verzichten wollten. Es resultiert eine effektive Stichprobe von 215 Probanden, bei der die Gleichverteilungsannahme ist mit 106 Methylphenidat-Behandelten und 109 unbehandelten ehemaligen ADHS-Patienten verletzt ist. Die vorab festgelegte Power von .80 ist damit nicht mehr zutreffend.

Die erwartete Power, d.h. die Wahrscheinlichkeit, mit der in der Studie der durchgeführte Signifikanztest den zu messenden Behandlungseffekt richtig erfasst, fällt durch die

größere Fallzahl günstiger aus. Auch wirkt sich die größere Fallzahl positiv auf die sog. Präzision der Analyse aus, die einen Richtwert für die Genauigkeit der Zielgröße darstellt (Konfidenzintervall).

Bevor die weiteren Auswertungsschritte vollzogen wurden, berechneten wir zunächst die realen Kenngrößen für die Power und die Präzision der Studie. Die Analyse wurde mit ‚SAMPLE POWER 1.20‘ (Lizenz HUSS: 3455976) durchgeführt und erbrachte eine Power von 85,4% sowie eine Präzision des Zielwertes von +/- 0,13 (95%iges Konfidenzintervall). Der Originalausdruck ist nachfolgender Abbildung zu entnehmen.

Power for a test of the null hypothesis

One goal of the proposed study is to test the null hypothesis that the proportion positive is identical in the two populations. The criterion for significance (alpha) has been set at 0,05. The test is 2-tailed, which means that an effect in either direction will be interpreted.

With the proposed sample size of 109 and 106 for the two groups, the study will have power of 85,4% to yield a statistically significant result.

This computation assumes that the difference in proportions is 0,20 (specifically, 0,50 versus 0,30)

This effect was selected as the smallest effect that would be important to detect, in the sense that any smaller effect would not be of clinical or substantive significance. It is also assumed that this effect size is reasonable, in the sense that an effect of this magnitude could be anticipated in this field of research.

Precision for estimating the effect size

A second goal of this study is to estimate the difference between the two populations. Based on these same parameters and assumptions the study will enable us to report the difference in proportions with a precision (95,0% confidence level) of approximately plus/minus 0,13 points.

Specifically, an observed difference of 0,20 would be reported with a 95,0% confidence interval of 0,07 to 0,33.

The precision estimated here is the approximate expected precision. Precision will vary as a function of the observed proportions (as well as sample size), and in any single study will be narrower or wider than this estimate.

Notes

Power computation: Normal approximation (unweighted mean p)

Precision computation: Log method

Abbildung 5: Effektive Power- und Präzisionsanalyse

Das Studiendesign und die Fallzahlschätzung basierten auf einer Reihe von theoretischen Annahmen, die post hoc überprüft werden sollten. Je treffsicherer die Annahmen waren, desto valider ist die Gesamtaussage der Studie anzusehen. Als kritischer Aspekt muss dabei immer die a priori postulierte Prävalenz des Zielparameters angesehen werden.

In unserer Schätzung gingen wir von einer Prävalenz von Suchtindikatoren von 50% aus. In der Stichprobe fanden wir bei 48 von 215 (22,3%) Probanden Drogenmetabolite im Urin. Da sich diese Werte auf den Konsum innerhalb der vergangenen 5 Tage bezieht, muss von einer deutlich größeren Jahres-Prävalenz ausgegangen werden. Werden zusätzliche subjektive Angaben herangezogen, liegt der Anteil der Konsumenten illegaler Drogen für die vergangenen 12 Monate bei 53%. Damit erweist sich die Vorabfestlegung der Prävalenz-Daten als realitätsnah.