

Aus der Psychiatrischen Universitätsklinik der Charité –  
Universitätsmedizin Berlin im St. Hedwig Krankenhaus

DISSERTATION

Beeinflusst eine Komorbidität mit oppositionellem  
Trotzverhalten oder einer Störung des Sozialverhaltens die  
Wirkung von Atomoxetin bei ADHS-Symptomen?

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Laura Marina Kipp

aus Baunatal

Datum der Promotion: 03.12.2021

## **Vorwort**

In der vorliegenden Dissertation wurde die Frage bearbeitet, ob sich komorbide Störungen des Sozialverhaltens auf den Therapieeffekt von Atomoxetin auswirken. Teile der Arbeit wurden vorab in einer Publikation (*Wehmeier PM, Kipp L, Banaschewski T, Dittmann RW, Schacht A., Does Comorbid Disruptive Behavior Modify the Effects of Atomoxetine on ADHD Symptoms as Measured by a Continuous Performance Test and a Motion Tracking Device?, J Atten Disord. 2015 Jul;19(7):591-602.*) veröffentlicht, bei der ich Erstautorin bin (geteilte Erstautorenschaft). Diese Monografie zeigt eine umfassendere Aufarbeitung der Fragestellung. Insbesondere wurden zwei Hypothese untersucht: 1) Atomoxetin wirkt stärker auf die in Fremdbeurteilung erfasste Schwere von ADHS-Symptomatik in Personen mit Störung des Sozialverhaltens im Vergleich zu Personen ohne diese Störung. 2) Atomoxetin wirkt stärker auf die in einer Computer-basierten Testung erfasste Schwere von ADHS-Symptomatik in Personen mit im Vergleich zu Personen ohne Störung des Sozialverhaltens.

# Inhaltsverzeichnis

<b>VORWORT</b>	<b>2</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>5</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>5</b>
<b>ABSTRAKT</b>	<b>6</b>
<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>9</b>
<b>1.1. ADHS IM KINDHEITS- UND JUGENDALTER</b>	<b>9</b>
1.1.1. EPIDEMIOLOGIE DER ADHS	9
1.1.2. SYMPTOME DER ADHS	11
1.1.3. SUBTYPEN DER ADHS	12
1.1.4. DIFFERENTIALDIAGNOSEN	13
1.1.5. VERLAUF DER ADHS	15
1.1.6. ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE	15
1.1.7. GENETISCHE FAKTOREN	16
1.1.8. NEUROBIOLOGISCHE FAKTOREN	17
1.1.9. STRUKTURELLE UND FUNKTIONELLE SOWIE BIOCHEMISCHE FAKTOREN	17
1.1.10. NEUROANATOMISCHE FAKTOREN	18
<b>1.2. KOMORBIDE STÖRUNGEN</b>	<b>19</b>
1.2.1. ALLGEMEIN	19
1.2.2. OPPOSITIONAL DEFIANT DISORDER (ODD) UND CONDUCT DISORDER (CD)	20
<b>1.3. DIAGNOSTIK VON ADHS BZW. ODD UND CD</b>	<b>22</b>
<b>1.4. THERAPIE VON ADHS</b>	<b>23</b>
<b>1.5. ATOMOXETIN</b>	<b>24</b>
<b>1.6. PLAZEBOKONTROLLIERTE STUDIE ZUR AUSWIRKUNG VON ATOMOXETIN AUF DIE EXEKUTIVFUNKTION, INHIBITIONSFÄHIGKEIT UND HYPERAKTIVITÄT (PRIMÄRSTUDIE)</b>	<b>25</b>
<b>1.7. AUSWIRKUNG VON ATOMOXETIN AUF DIE SYMPTOMATIK VON ADHS UND KOMORBIDER STÖRUNG DES SOZIALVERHALTENS (SEKUNDÄRANALYSE)</b>	<b>27</b>
<b>1.8. FRAGESTELLUNG UND NULLHYPOTHESEN</b>	<b>28</b>
<b>2. METHODE</b>	<b>29</b>
<b>2.1. STUDIENDESIGN</b>	<b>29</b>
<b>2.2. PATIENTEN</b>	<b>30</b>
<b>2.3. MESSUNG DER WIRKSAMKEIT (EFFICACY)</b>	<b>31</b>

2.3.1. DIAGNOSE-CHECKLISTE FÜR AUFMERKSAMKEITSDEFIZIT-/HYPERAKTIVITÄTSSTÖRUNGEN DCL-ADHS .....	31
2.3.2. ATTENTION-DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER RATING SCALE-IV-PARENT VERSION: INVESTIGATOR-ADMINISTERED AND SCORED (ADHD-RS).....	31
2.3.3. CLINICAL GLOBAL IMPRESSION (CGI).....	32
2.3.4. WEEKLY RATINGS OF MORNING AND EVENING BEHAVIOR-REVISED – INVESTIGATOR RATED SCALE (WREMB-R-INV).....	32
2.3.5. QB-TEST.....	32
<b>2.4. VERTRÄGLICHKEIT .....</b>	<b>37</b>
<b>2.5. STATISTISCHE ANALYSE.....</b>	<b>37</b>
<b>3. ERGEBNISSE .....</b>	<b>39</b>
<b>3.1. PATIENTENDISPOSITIONEN .....</b>	<b>39</b>
<b>3.2. BASELINE-CHARAKTERISTIKA .....</b>	<b>40</b>
<b>3.3. EFFEKT VON ATOMOXETIN AUF SYMPTOMSCHWERE - BEURTEILUNGSSKALEN .....</b>	<b>44</b>
<b>3.4. EFFEKT VON ATOMOXETIN AUF MAßE DES QB-TESTS .....</b>	<b>46</b>
<b>4. DISKUSSION .....</b>	<b>50</b>
<b>4.1. METHODE BZW. DATENERHEBUNG.....</b>	<b>51</b>
<b>4.2. DISKUSSION DER BASELINE-DATEN .....</b>	<b>51</b>
<b>4.3. DISKUSSION DER ERGEBNISSE .....</b>	<b>52</b>
<b>4.4. EINSCHRÄNKUNGEN DER ARBEIT.....</b>	<b>54</b>
<b>4.5. HAUPTAUSSAGE .....</b>	<b>55</b>
<b>5. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>56</b>
<b>6. ANHANG: .....</b>	<b>68</b>
<b>6.1. DIAGNOSTIC CRITERIA FOR ATTENTION-DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER.....</b>	<b>68</b>
<b>6.2. QB-TEST FAS (ROHWERTE/ACTUAL VALUE UND Q SCORE) .....</b>	<b>70</b>
<b>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG .....</b>	<b>71</b>
<b>ANTEILSERKLÄRUNG AN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN .....</b>	<b>72</b>
<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>73</b>
<b>PUBLIKATIONS LISTE .....</b>	<b>74</b>
<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>75</b>

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Vergleich der Diagnosekriterien nach ICD-10 (10) und DSM-IV (11) .....	10
Tabelle 2: Zuordnung der Differentialdiagnosen von ADHS zu deren Kernsymptomen	13
Tabelle 3: Effektstärken der einzelnen Variablen des Qb-Tests im Full Analysis Sets (FAS), (p-Wert <0,001, wenn nicht anders vermerkt) (74).....	25
Tabelle 4: Effektstärken der Beurteilungsskalen des Full Analysis Sets (p-Wert <0,001, wenn nicht anders vermerkt) (74) .....	26
Tabelle 5: Baseline-Charakteristika der Behandlungsgruppen.....	41
Tabelle 6: Baseline-Charakteristika der Patienten mit und ohne komorbide ODD/CD (t-test or $\chi^2$ -test) .....	43
Tabelle 7: Effektstärken (ES), p-Wert der Wirkung von Atomoxetin versus Placebo und p-Wert des Gruppenvergleichs mit versus ohne ODD/CD der Daten (FAS), die mithilfe der Rating-Skalen ADHD-RS, CGI und WREMB-R erhoben wurden (ANCOVA der LOCF, Veränderung zur Baseline) .....	45
Tabelle 8: ANCOVA für die Q- Scores des Qb-Tests (FAS und PPP) .....	47
Tabelle 9: Qb-Test FAS (Rohwerte/Actual Value und Q Score).....	70

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Studiendesign (76).....	30
Abbildung 2: Dauer und Intervall der optischen Stimuli des Qb-Tests (90).....	34
Abbildung 3: Patientendispositionen (85) .....	40
Abbildung 4: Effektstärken innerhalb und zwischen den Untergruppen mit und ohne ODD/CD für die Q-Scores der Variablen des Qb-Tests des Full Analysis Sets. ....	48
Abbildung 5: Effektstärken innerhalb und zwischen den Untergruppen mit und ohne ODD/CD für die Q-Scores der Variablen des Qb-Tests der Per Protocoll Population...	49

## **Abstrakt**

**Einleitung:** Bei der vorliegenden Dissertation handelt es sich um eine Sekundäranalyse einer randomisierten Doppelblindstudie. In der zugrunde liegenden Primärstudie wurde bei Kindern mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (DSM-IV) gezeigt, dass Atomoxetin im Vergleich zu Placebo die Symptomschwere verringert. In der vorliegenden Dissertation geht es darum, wie sich komorbide Störungen des Sozialverhaltens auf den Therapieeffekt von Atomoxetin auswirken. Zwei Hypothese werden untersucht: 1) Atomoxetin wirkt stärker auf die in Fremdbeurteilung erfasste Schwere von ADHS-Symptomatik in Personen mit Störung des Sozialverhaltens im Vergleich zu Personen ohne diese Störung. 2) Atomoxetin wirkt stärker auf die in einer Computer-basierten Testung erfasste Schwere von ADHS-Symptomatik in Personen mit im Vergleich zu Personen ohne Störung des Sozialverhaltens.

**Methodik:** Die Sekundäranalyse basiert auf einer randomisierten Doppelblindstudie mit Atomoxetin (Zieldosis 1,2 mg / kg KG) im Vergleich zu Placebo. Sie umfasst 125 Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren. Die Daten wurden auf die Reduktion der ADHS-Symptome unter Atomoxetin versus Placebo in der Behandlung bei Patienten mit oder ohne komorbide Störung des Sozialverhaltens untersucht. Dabei wurden standardisierte klinische Beurteilungsskalen sowie ein computerbasierte Daueraufmerksamkeitstest kombiniert mit einer Aufzeichnung der Kopfbewegung durch eine Infrarotkamera eingesetzt (Qb-Test). Für die Sensitivitätsanalyse wurde eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) durchgeführt. Dafür wurde der letzte von einem Patienten vorliegende Wert für die Endauswertung verwendet (Last Observation Carried Forward).

**Ergebnisse:** Die Daten zeigen keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich. Hypothese 1 kann nicht bestätigt werden. Es zeigt sich ein Trend bei dem „Hyperaktivität/Impulsivität“ Subscore der ADHD-Rating Scale. Die Symptome der ADHS werden trendweise stärker gemindert bei Probanden mit komorbider Störung des Sozialverhaltens.

Auch Hypothese 2 kann nicht bestätigt werden. Trendweise zeigt sich bei einer Variablen („Distanz“), die dem Kernsymptom Hyperaktivität zugeschrieben wird, eine bessere Wirkung von Atomoxetin bei den Probanden mit komorbider Störung des

Sozialverhaltens. Dagegen zeigt sich bei einer Variablen („normalisierte Variation der Reaktionszeit“), die dem Symptom „Unaufmerksamkeit“ zugeordnet ist, eine trendweise bessere Wirkung bei der Gruppe ohne Störung des Sozialverhaltens.

**Schlussfolgerung:** Die Studie ergab, entgegen unserer Hypothesen, dass Atomoxetin die ADHS-Symptome verbessert, unabhängig davon, ob Betroffene eine komorbide Störung des Sozialverhaltens aufweisen oder nicht. Trendweise Ergebnisse weisen in die Richtung, dass der Behandlungseffekt von Atomoxetin bei Patienten mit Störung des Sozialverhaltens ausgeprägter sein könnte als bei Patienten ohne. Dabei scheint die Besserung eher die Hyperaktivität zu betreffen als die Unaufmerksamkeit oder die Impulsivität.

**Introduction:** The study is based on a randomized, double-blind study of 6-12 year-old children diagnosed with hyperkinetic disorder (ICD-10) or attention deficit / hyperactivity disorder (ADHD, DSM-IV). A computer-based test showed that atomoxetine was superior to placebo in reducing the severity of ADHD symptoms. The objective is to compare the reduction of ADHD symptoms under atomoxetine in patients with and without comorbid Oppositional Defiant Disorder (ODD) or Conduct Disorder (CD) and to consider what the effects can be attributed to. Two hypotheses are examined: 1) Atomoxetine has a stronger effect on the severity of ADHD symptoms in persons with ODD/CD compared to persons without ODD/CD assessed by (subjective) rating scales. 2) Atomoxetine has a greater impact on the (objective) severity of ADHD symptoms detected in a computer-based test in persons with ODD/CD than those without ODD/CD.

**Methods:** This secondary analysis was based on a randomized, double-blind study of atomoxetine (target dose 1.2 mg/kg body weight) versus placebo. The study included 125 patients, aged 6–17 years. The data was collected using standardized clinical questionnaires as well as computer-based Continuous Performance Test (cb-CPT) combined with an infra-red motion tracking device. The scores were analyzed using ANCOVA.

**Results:** The data show no significant differences. Hypothesis 1 can not be confirmed. There is a trend in the subscore of the ADHD rating scale for "hyperactivity / impulsivity". The effect of atomoxetine is more pronounced in the group with comorbid

ODD / CD, though not significantly. Also hypothesis 2 could not be confirmed, no significance is shown. In the computer-based test two variables showed a trend. The variable "distance", attributed to the core symptom of hyperactivity, showed a more pronounced effect of atomoxetine in patients with ODD/CD. Whereas one variable ("normalized variation of reaction time ") associated with the symptom "inattention" showed a more pronounced effect in the group without ODD or CD.

**Conclusion:** Contrary to our hypotheses, the study has shown that Atomoxetine improves ADHD symptoms, regardless of whether or not a comorbid ODD/CD has been observed. There were no statistically significant differences between the groups. A trend in the results suggest that the treatment effect of atomoxetine is slightly more pronounced in patients with ODD / CD comorbidity than in those without this comorbidity. Improvement tends to affect hyperactivity rather than inattention and / or impulsivity.

## 1. Einleitung

Dieser Arbeit liegt eine Multicenterstudie mit Kindern im Alter von 6 bis 12 Jahren zugrunde, bei denen eine Hyperkinetische Störung (ICD-10) bzw. eine Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) (DSM-IV) diagnostiziert wurde. In einer Primäranalyse wurde gezeigt, dass Atomoxetin dem Placebo signifikant überlegen ist, in der Behandlung von ADHS-Symptomen.

In dieser Arbeit als Sekundäranalyse soll es darum gehen, wie sich komorbide Störungen des Sozialverhaltens auf den Therapieeffekt von Atomoxetin auswirken.

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit ist es, die Reduktion der ADHS-Symptome unter Atomoxetin (versus Placebo) bei Patienten mit im Vergleich zu Patienten ohne komorbide Störung des Sozialverhaltens zu untersuchen. Für diese Untersuchungen verwende ich (1) standardisierte klinische Beurteilungsskalen und (2) einen Test aus einem computerbasierten Leistungs- und Aktivitätstest, der mit einer Bewegungsaufzeichnung durch Infrarotkamera kombiniert wird.

In der Einleitung soll nun zunächst auf die Diagnose der ADHS mit ihren Unterformen und auf die komorbide Störung des Sozialverhaltens eingegangen werden.

### 1.1. ADHS im Kindheits- und Jugendalter

Eine der häufigsten psychiatrischen Störungen im Kindes- und Jugendalter ist die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS). Um eine genauere Vorstellung von der Ätiologie, Symptomatik sowie Diagnostik der ADHS und ihrer Therapie zu erlangen, werden ihre Grundzüge im Folgenden dargestellt.

#### 1.1.1. Epidemiologie der ADHS

Störungen, die derzeit unter Hyperkinetischen Störungen (ICD-10) bzw. Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (DSM-IV) zusammengefasst werden, sind vielgestaltig. Im DSM-III wurde diese Diagnose noch gar nicht klassifiziert. Inzwischen wird sie, weil sie mit auffälligen Verhaltensstörungen und Erziehungsschwierigkeiten einhergeht, kontrovers diskutiert (1,2).

Die Prävalenzangaben fallen teilweise sehr unterschiedlich aus, da bei der Diagnosestellung verschiedene Kriterien nach DSM-IV oder ICD-10 zugrunde gelegt

werden (3). Auch bei den Prävalenzen der Subtypen sind die Angaben unterschiedlich (4).

Generell kann ADHS als psychiatrische Störung in allen Altersklassen auftreten, sie gehört zu den häufigsten im Kindes- und Jugendalter (5). In nach DSM-IV-Kriterien diagnostizierten Stichproben von Patienten mit ADHS fallen Prävalenzen höher aus als in Stichproben von Patienten, die nach ICD-10-Kriterien diagnostiziert wurden. Während die Diagnose bei 2 bis 18% der US-amerikanischen Kinder im Schulalter nach DSM-IV getroffen wird (6), beläuft sich die Rate auf 2,4% in Deutschland (7) nach ICD-10-Kriterien. Ursächlich dafür könnte sein, dass nach DSM-IV für die Diagnosestellung Symptome aus zwei Symptomgruppen (Aufmerksamkeitsdefizit bzw. Hyperaktivität/Impulsivität) ausreichen, während nach ICD-10-Kriterien Symptome aus drei Symptomgruppen (Aufmerksamkeitsstörung, Hyperaktivität, Impulsivität) zur Diagnosestellung gefordert werden (siehe auch Tabelle 1).

Im Allgemeinen wird von einer weltweiten Prävalenz von etwa 5% aller Kinder im Schulalter ausgegangen (8). Jungen sind drei- bis neunmal häufiger betroffen als Mädchen (9). Die Differenz zwischen den Geschlechtern nimmt mit zunehmenden Alter ab (4). Bei 50% persistiert die Störung noch im Jugendalter und fast ein Drittel der Betroffenen haben noch deutliche Symptome im Erwachsenenalter (9).

Inzwischen gibt es das DSM-V als neues Klassifikationssystem. Es haben sich jedoch keinen wesentlichen Änderungen der diagnostischen Kriterien ergeben, sodass der Einfluss des neuen Klassifikationssystems keine Auswirkungen auf die Prävalenzzahlen von ADHS im Kindes- und Jugendalter haben dürfte (8).

Tabelle 1: Vergleich der Diagnosekriterien nach ICD-10 (10) und DSM-IV (11)

ICD-10	DSM-IV
F90 Hyperkinetische Störungen	Aufmerksamkeitsdefizit- /Hyperaktivitätsstörung (ADHS)
F90.0 Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung	314.01 ADHS, gemischter Subtypus
F90.1 Hyperkinetische Störung des	314.01+312.8 oder 313.81 ADHS, gemischter Subtypus und Störung

Sozialverhaltens	des Sozialverhaltens oder Störung mit oppositionellem Trotzverhalten
F98.8 Aufmerksamkeitsstörung ohne Hyperaktivität	314.00 ADHS, überwiegend unaufmerksamer Subtypus
keine Entsprechung	314.01 ADHS, überwiegend hyperaktiv-impulsiver Subtypus

### 1.1.2. Symptome der ADHS

Unaufmerksamkeit, motorische Unruhe und erhöhte Impulsivität sind die Kernsymptome der ADHS (12). Sie treten als durchgängiges Muster auf und sind in ihrer Ausprägung dem Alter, dem Entwicklungsstand und der Intelligenz des Kindes nicht angemessen. Sie zeigen sich in verschiedenen Situationen und in zwei oder mehr Lebensbereichen (z.B. in der Schule [am Arbeitsplatz] und zu Hause) (11), was zu einer deutlichen Beeinträchtigung der kognitiven und psychosozialen Funktionsfähigkeit führt (13). Die Symptome treten dauerhaft auf, nach DSM-IV-Kriterien kann die Diagnose ADHS gestellt werden, wenn die Symptome seit wenigstens sechs Monaten bestehen (11).

Das Aufmerksamkeitsdefizit zeigt sich bei den Betroffenen häufig darin, dass sie Sorgfaltsfehler machen und unaufmerksam gegenüber Details sind. Sie können sich nicht länger mit der gleichen Aufmerksamkeit einer Aufgabe widmen. Häufig scheinen sie nicht zu hören, können dem Gesagten jedenfalls nur schlecht folgen, oder die Aufgaben und Pflichten trotz Bemühungen nicht erfüllen. Gemieden werden Aufgaben, die konstanter Aufmerksamkeit bedürfen, Arbeitsmaterialien werden häufig verloren. Sie sind vergesslich und leicht ablenkbar (14).

Hyperaktivität äußert sich bei den Betroffenen oft in einem Drang, sich bewegen zu müssen. Im Schulunterricht springen die Kinder von ihren Plätzen auf und laufen herum. Sie neigen zu exzessivem Klettern und unnötig lautem Spielen oder Sprechen (4). Durch pädagogische Maßnahmen können diese Symptome in der Regel nicht abgemildert werden (4).

Dazwischenreden, exzessives Reden und fehlende Geduld sind Komponenten der Impulsivität (14). Dadurch stören sie oft soziale Situationen: Sie platzen mit der Antwort vor dem Ende der Frage heraus (4), unterbrechen andere im Gespräch, stören sie oder reden exzessiv (14). Zudem haben die Kinder ein erhöhtes Unfallrisiko bzw. ein erhöhtes Risiko, sich zu verletzen (15).

Über die Kernsymptome hinaus, geht die Störung mit anderen psychopathologischen Auffälligkeiten einher. Beispielsweise ist die Informationsverarbeitung gestört. Daraus resultieren langsamere und variabelere Reaktionszeiten mit entsprechenden Leistungseinbußen, auch in reizarmen Situationen (16). Zudem sind exekutive Funktionen beeinträchtigt (17). Exekutive Funktion ist ein Überbegriff für eine Reihe verschiedener kognitiver Prozesse, wie beispielsweise Selbstregulierung, Inhibitionsfähigkeit, Widerstand gegenüber Ablenkung, Abstraktionsvermögen und die Leistung des Arbeitsgedächtnisses (18). Sie dienen problemlösendem Denken, zielgerichtetem und flexiblem Verhalten sowie der Steuerung von Antrieb, Motivation und Affekt.

### 1.1.3. Subtypen der ADHS

Wie oben schon angemerkt – und in Tabelle 1 nachvollziehbar –, unterscheiden sich DSM-IV und ICD-10 in den Kriterien, nach denen ADHS in Subtypen eingeteilt werden. Im ICD-10 sind die Hyperkinetischen Störungen unter F90 beschrieben. F90.0 umfasst die einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung. Als einziger Subtyp wird hier in F90.1 die Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens benannt, die ADHS mit einer Störung des Sozialverhaltens verbindet und in F91 genauer beschrieben wird. Ferner ist in F98 (Andere Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend) unter Punkt acht die Aufmerksamkeitsstörung ohne Hyperaktivität aufgeführt – und zwar mit anderen Störungen in einem Kontext von Verhaltensauffälligkeiten, die nicht unbedingt pathologisch sein müssen (z.B. Daumenlutschen, exzessive Masturbation oder Nasenbohren).

Eindeutiger ist das Klassifikationssystem DSM-IV, das auch dieser Studie zugrunde liegt. Es geht von drei Subtypen der ADHS aus: der überwiegend unaufmerksame Typ, der überwiegend hyperaktiv-impulsive Typ oder der kombinierte Typ.

Demnach müssen für die Subtypen sechs oder mehr Symptome der Unaufmerksamkeit, des hyperaktiven-impulsiven Verhaltens oder von beidem erfüllt

sein (19). In Bezug auf die Subtypen weichen die Angaben der Prävalenzen voneinander ab. Insgesamt tritt der unaufmerksame Subtyp am häufigsten auf, gefolgt vom kombinierten Typ (20).

#### 1.1.4. Differentialdiagnosen

Durch die Heterogenität des Krankheitsbildes kann es schwierig sein, eine deutliche Abgrenzung zu anderen Störungsbildern zu treffen. Schaut man sich die einzelnen Diagnosekriterien zu ADHS im ICD-10 und DSM-IV an, so wird deutlich, dass auf Symptomebene viele Überlappungen zu anderen Störungsbildern vorhanden sind. Ferner können viele der Störungen, die eigene Störungsbilder darstellen, als Komorbidität bei ADHS auftreten. Schwierigkeiten, Aufmerksamkeit aufrechtzuerhalten, zeigen sich beispielsweise auch, wenn das Kind eine umschriebene Entwicklungsstörung schulischer Fertigkeiten hat. Durch diese Beeinträchtigung ist das Kind nicht mehr fähig, am Unterricht aktiv teilzunehmen. Sie reagieren oft frustriert, ihre Ablenkbarkeit steigert sich. Zu erwarten ist außerdem, dass die Frustrationstoleranz herabgesetzt ist und sie unruhig auf ihrem Platz sitzen. Häufiges Ermahnen durch Lehrer können diese Symptome verstärken (4).

Die Differentialdiagnosen werden in Tabelle 2 den Kernsymptomen der ADHS gegenübergestellt, um einen systematischen Überblick zu gewähren.

Tabelle 2: Zuordnung der Differentialdiagnosen von ADHS zu deren Kernsymptomen

Unaufmerksamkeit	Entwicklungsstörungen (ICD-10 F80-F89) insbesondere: Umschriebene Entwicklungsstörung des Sprechens und der Sprache (F80); Umschriebene Entwicklungsstörung der schulischen Fertigkeiten (F81); Kombinierte umschriebene Entwicklungsstörungen (F83); tiefgreifende Entwicklungsstörung (F84) insbesondere Asperger-Syndrom
------------------	---

	(F84.5). Depressive Episode (F32). Angststörung (F42). Schulische Über- bzw. Unterforderung. Störung des Sozialverhaltens (F91).
Hyperaktivität und Impulsivität	Entwicklungsstörungen (ICD-10 F80-F89) insbesondere: Umschriebene Entwicklungsstörung der schulischen Fertigkeiten (F81); Umschriebene Entwicklungsstörung der motorischen Funktionen (F82); Kombinierte umschriebene Entwicklungsstörungen (F83). Manische Episode (F30). Ticstörung (F95). Schulische Über- bzw. Unterforderung. Störung des Sozialverhaltens (F91). Reaktive Bindungsstörung (F94.1).

Grundsätzlich ist zu unterscheiden, ob Symptome chronisch oder akut auftreten. Zur Diagnosestellung der ADHS nach DSM-IV und ICD-10 ist es notwendig, wie oben beschrieben, dass die Symptome über einen Zeitraum von sechs Monaten bestehen, also chronisch sind. Das ist insoweit sinnvoll, da die Aufmerksamkeit eines Kindes z.B. durch Übermüdung herabgesetzt werden kann. Auch das Ausagieren des Kindes von familiären Schwierigkeiten kann zur Erfüllung der ADHS-Symptomkriterien führen. Mit hoher Wahrscheinlichkeit treten diese Symptome aber nur akut auf.

Natürlich gibt es auch diagnostische Abklärungsnotwendigkeiten gegenüber somatischen Störungen (21). Insbesondere Aufmerksamkeitsdefizite können im Zusammenhang mit einer Epilepsie oder einer postinfektiösen bzw. posttraumatischen Enzephalopathie vorkommen, bei Hyperaktivität sollte auch an eine Hyperthyreose gedacht werden. Diagnostischer Ausschluss sollte über bildgebende Verfahren, EEG bzw. T4/TSH- Labor erfolgen.

Zudem können Medikamente, die Kindern verschrieben werden, ADHS-Symptomatik imitieren. Dazu gehören Phenobarbital, Antihistamika, Kortikosteroide und Sympathomimetika (21). Meist besteht hier ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Einnahme der Medikamente und dem Einsetzen der Symptomatik.

#### 1.1.5. Verlauf der ADHS

In der Kindheit (6 bis 12 Jahre) zeigen sich die verschiedenen Subtypen (etwa eine ADS mit bzw. ohne Hyperaktivität) nebeneinander. Es wird angenommen, dass die Störung bei etwa 50% der Fälle in der Jugend und Adoleszenz (12 bis 21 Jahre) noch andauert (9). Hier wandelt sich das klinische Bild. Die motorische Unruhe lässt nach, was man nicht mit einem Verschwinden der ADHS-Symptomatik verwechseln darf (4). Die Bedeutung der Aufmerksamkeitsstörung nimmt zu. In der Schule oder im Rahmen einer Ausbildung wachsen die Anforderungen an die Betroffenen. Es wird zum Problem, dass die Betroffenen immer eigenverantwortlicher lernen und sie ihre Arbeit selbst strukturieren müssen. Auch ein Impulskontrollverlust kann ein anderes Ausmaß als in der Kindheit annehmen – bis hin zu Ausbrüchen körperlicher Gewalt. Das Risiko des Schulabbruchs, für Delinquenz und die Entwicklung einer Suchterkrankung ist deutlich vorhanden (22).

Die Störung persistiert bei 30 bis 50% der Betroffenen bis ins Erwachsenenalter (23). Auch hier tritt die motorische Unruhe in den Hintergrund, die Störung der Impulskontrolle nimmt eine Mittelstellung ein, während die Symptome des Aufmerksamkeitsdefizits bestehen bleiben (24). Zusätzlich tritt häufig eine Emotionsregulationsstörung auf. Typisch dafür ist eine schnelle Induktion von Wut oder Trauer (4). Bei Erwachsenen ist die Prävalenz für Substanzmissbrauch erhöht, auch ohne eine komorbide Störung des Sozialverhaltens (24).

#### 1.1.6. Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie und Pathogenese der ADHS ist noch nicht abschließend erklärt. Die Heterogenität des Krankheitsbildes spiegelt sich auch in der Heterogenität der Ätiologie und Pathogenese wider. Umfassende Diskurse zeigten Hinweise auf genetische, biochemische, neuroanatomische, neurophysiologische, psychosoziale, neurobiologische, exogene und ähnliche Faktoren, die in unterschiedlichem Ausmaß

als Ursache für eine ADHS ausgemacht wurden. Ein einziges pathophysiologisches Profil gibt es nicht (25). Im Folgenden wird ein Einblick in die ätiologischen Faktoren gegeben. Insbesondere ist das noradrenerge Transmittersystem interessant, da der selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Atomoxetin Gegenstand dieser Arbeit ist.

#### 1.1.7. Genetische Faktoren

Genetische Faktoren spielen in der Ätiologie der ADHS eine sehr wichtige Rolle. Man geht von einer genetische Beteiligung von 70 bis 95% aus (26). Vermutlich wird die Vulnerabilität des Individuums, ADHS zu bekommen, erhöht. Zwillingsstudien ergaben hohe Konkordanzdaten, die zwischen 50 und 80% bei monozygoten und zwischen 30 bis 40% bei dizygoten Zwillingen lagen (27). Generell ist das Erkrankungsrisiko erhöht, wenn Familienmitglieder betroffen sind. 15 bis 20% der engen Verwandten von Kindern mit ADHS erfüllen ebenfalls die Diagnosekriterien, genauer ist bei 15 bis 20% der Mütter, 30% der Väter und 30% der Geschwister eine ADHS nachzuweisen (28).

Ferner wiesen humangenetische Analysen wiederholt Veränderung auf. Durch eine Vielfalt molekulargenetischer Befunde zeigte sich, dass mehrere Gene an der Entstehung der ADHS beteiligt sind. Es könnte auch ein Erklärungsmodell sein, warum ADHS ein breites Spektrum an Komorbiditäten bietet und teilweise einen so divergenten Verlauf der Störung zeigt.

Am häufigsten wird das Dopamin-4-Rezeptor-Gen (DRD4-Gen) bzw. das 7-repeat-Allel des Gens in diesem Zusammenhang genannt (29–31). Jedoch zeigten sich auch in anderen Genen Veränderungen, etwa im Dopaminrezeptor-, Dopamintransporter- (z.B. DAT1) und Serotoninrezeptorgenen, (32–34) ferner auch in dem Gen zum Noradrenalintransporter (35,36).

In einer Studie zu Kandidatengenen von ADHS wurde gezeigt, dass drei dopaminergen Gene zu 2,3%, drei serotonergen Gene zu 3% und sechs adrenerge Gene zu 6,9%, also insgesamt zwölf Gene 11,6% zu der Varianz bezüglich des Phänotyps beitragen (37). Dies zeigt, dass adrenerge Gene eine größere Rolle spielen als dopaminerge und serotonerge Gene zusammen (37).

### 1.1.8. Neurobiologische Faktoren

Die Heterogenität von ADHS zeigt sich auch in den neurobiologischen Überlegungen. Ein einziges neurobiologisches Profil gibt es nicht (16). Merkmale der Störung sind beispielsweise eine Beeinträchtigung der Informationsverarbeitung, langsamere und variabelere Reaktionszeiten mit Einbußen in reizarmen Situationen, Störung der motorischen Kontrolle, situationsunangemessene Aufmerksamkeitssteuerung sowie Beeinträchtigung der exekutiven Funktionen (8). Unter den sogenannten exekutiven Funktionen versteht man einen höheren kognitiven Kontrollmechanismus, dem Selbstregulation und zielorientiertes Verhalten unterliegen. Dazu gehört problemlösendes Denken, zielgerichtetes und flexibles Verhalten, Arbeitsgedächtnis, Inhibitionskontrolle und die Selbststeuerung von Antrieb, Motivation und Affekt (17). Die Exekutivfunktionen werden von verzweigten neuronalen Schaltkreisen ausgeführt, die unter anderem mit dem präfrontalen Kortex assoziiert sind (8). Das katecholaminerge Neurotransmittersystem ist hier beteiligt, sowohl Noradrenalin als auch Dopamin sind die relevanten Transmitter.

### 1.1.9. Strukturelle und funktionelle sowie biochemische Faktoren

Die bei der ADHS beeinträchtigten komplex psychischen Funktionen wie Aufmerksamkeit, Impulsivität, motorische Aktivität und exekutive Funktionen werden von weit verzweigten neuronalen Schaltkreisen ausgeführt (16). Der präfrontale Kortex spielt eine übergeordnete Rolle der funktionell miteinander verbundenen Neuronen des Kortex, des Striatums, des Pallidums bzw. der Substantia nigra und des Thalamus (16). Der präfrontale Kortex ist neuronal mit sensorischen, limbischen und motorischen Funktionseinheiten verbunden. Diese neuronale Verschaltung reguliert Sensomotorik, exekutive Funktionen, Aufmerksamkeit, aufmerksamkeitskontrollierte Augenbewegungen sowie Motivation, Emotion und Affektkontrolle (16). Auf Neurotransmitterebene sind Dopamin und Noradrenalin relevant.

Dopaminerge Synapsen befinden sich vorwiegend im präfrontalen Kortex, im Striatum und in den entsprechenden Assoziationsbahnen zum temporalen sowie parietalen Kortex. Dopamin wird im ventralen Tegmentum und in der Substantia nigra Pars compacta produziert. Dopaminerge Neurone ziehen vom ventralen Tegmentum zum Nucleus accumbens, der mit dem limbischen System verbunden ist. Das

mesolimbische System wirkt auf motorische Aktivität, Neugierde und planerisches Denken ein. Von der Pars compacta der Substantia nigra ziehen dopaminerge Bahnen zum Striatum und zum frontalen Kortex. Dieses mesokortikostriatale System beeinflusst stereotypen Bewegungen und Aufrechterhaltung von Aufmerksamkeit (16). Man unterscheidet das vordere von dem hinteren Aufmerksamkeitssystem (38) Die Funktionen des vorderen Aufmerksamkeitssystems wird vor allem durch Dopamin, das hintere durch Noradrenalin vermittelt (4). Die Systeme hängen sehr eng miteinander zusammen. Im präfrontalen Kortex fehlen Dopamintransporter weitgehend. Freies Dopamin kann entweder aus dem synaptischen Spalt lokal diffundieren, wird über die Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT) abgebaut oder durch ein Noradrenalintransporter in noradrenergen Neuronen wiederaufgenommen.

Mittelpunkt des noradrenergen Transmittersystems ist der Locus coeruleus im vorderen Bereich der Pons in der Nähe des vierten Ventrikels. Zu den neuronalen Funktionen gehört die Regulation von Affekten, Aggressionen, Vigilanz, Lernen und Gedächtnis (35,39–41). Zudem spielt Noradrenalin auch eine große Rolle in der Regulation von Exekutivfunktionen (42).

Bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit ADHS wurden im Vergleich zum Gesunden eine um 70% erhöhte Bindungskapazität der präsynaptischen Dopamintransporter gemessen (16,43,44). Aufgrund einer schnelleren Dopaminwiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt steht den nachfolgenden Neuronen weniger Dopamin zur Verfügung. Es deutet vieles darauf hin, dass darin die Bedeutung für die ADHS-Symptomatik liegt. Hemmt man die Wiederaufnahme von Dopamin durch Hemmung der Dopamintransporter oder auch durch Hemmung der Noradrenalintransporter präsynaptisch, so erhöht sich die Dopaminkonzentration im synaptischen Spalt.

#### 1.1.10. Neuroanatomische Faktoren

Neuroanatomische Abweichungen, die wahrscheinlich entwicklungsbedingt und nicht auf eine externe Schädigung zurückzuführen sind, werden mit ADHS assoziiert. Kernspintomographische Studien zeigten, dass Probanden mit ADHS eine Volumenverminderung in verschiedenen Bereichen des Gehirns aufweisen, insbesondere im frontalen und parieto-occipitalen Kortex, im Corpus callosum und im

Kleinhirn (45–47). Zudem konnte durch funktionelle Bildgebung gezeigt werden, dass der frontale Kortex bei Menschen mit ADHS in Ruhe und bei kognitiven und motorischen Aufgaben schlechter durchblutet wird (16,48). Hinweise gibt es, dass hingegen occipitale, temporale und cerebelläre Regionen stärker durchblutet werden. Insgesamt könnte dadurch die Beeinträchtigung der Verhaltenshemmung erklärt werden. Inhibitorische Defizite bei Patienten mit ADHS könnten mit kleineren subkortikalen Strukturen zusammenhängen, denn es hat sich gezeigt, dass der Nucleus caudatus und Globus pallidus bei Menschen mit ADHS kleiner sind (45).

Funktionelle bildgebende Untersuchungen haben außerdem ergeben, dass bei Erwachsenen mit ADHS im frontalen und parietalen Kortex (Nucleus caudatus und Putamen) ein verminderter Glukosemetabolismus herrscht (48). Bei männlichen Jugendlichen zeigte sich dieses Bild jedoch nicht (49), nur bei weiblichen (50).

## 1.2. Komorbide Störungen

### 1.2.1. Allgemein

Etwa 50 bis 80% der ADHS-Patienten haben andere psychiatrische Störungen als Komorbidität, darunter etwa umschriebene Entwicklungsstörungen, oppositionelle Verhaltensstörung, Lern- und Leistungsstörungen, Tics, affektive Störungen und Angststörungen (4). Einige können sekundär durch die ADHS-Symptomatik entstehen (51). Wie oben angeführt, treten viele Störungen, die differentialdiagnostisch in Betracht kommen, auch als Komorbidität auf. Komorbiditäten und Differentialdiagnosen stellen folglich in der Diagnostik und für den weiteren Verlauf der Erkrankung einen wichtigen Aspekt dar. An dieser Stelle soll auf die komorbiden Krankheiten der Störung mit oppositionellem Trotzverhalten (Oppositional Defiant Disorder, im Folgenden ODD) und Störung des Sozialverhaltens (Conduct Disorder, im Folgenden CD) eingegangen werden, weil sie für diese Arbeit besonders relevant sind.

## 1.2.2. Oppositional Defiant Disorder (ODD) und Conduct Disorder (CD)

### 1.2.2.1. Symptome von ODD und CD

Die Störung mit oppositionellem Trotzverhalten (Oppositional Defiant Disorder) (313.8) und die Störung des Sozialverhaltens (Conduct Disorder) (312.8) sind Diagnosen des DSM-IV (11). Zusammen mit der Diagnose Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) werden sie in die Kategorie „Attention-deficit and disruptive behavior disorders“ eingeordnet. ODD ist vor allem durch negatives, trotziges, unkooperatives, ungehorsames und feindliches Verhalten gegenüber Autoritäten gekennzeichnet, wobei diese dem Entwicklungsstand des Kindes nicht mehr entspricht. Mindestens vier von acht Diagnosekriterien nach DSM-IV müssen für mindestens sechs Monate erfüllt sein (11). Zu den Kriterien gehören, dass die Kinder oft Wutausbrüche bekommen, ständig mit Erwachsenen diskutieren, absichtlich die Anforderung und Regeln der Erwachsenen untergraben, andere für eigene Fehler beschuldigen und sich schnell schikaniert fühlen (11). Ausgeklammert ist dabei massives antisoziale Verhalten (52). Oft verlieren sie ihre Geduld, streiten sich, sind verärgert, gehässig und rachsüchtig. Überdies ärgern die Betroffenen sich schnell über andere, sind empfindlich und nachtragend (11). Die Verhaltensstörungen sind für Funktionseinbußen verantwortlich (53). Typischerweise setzen die Symptome vor dem achten Lebensjahr ein (54). ODD ist mit einer erheblichen Belastung der Betreuer des Kindes verbunden, insbesondere für die Eltern ist es mit Herausforderungen verbunden (54). Wenn die Diagnosekriterien für CD erfüllt sind, kann die Diagnose ODD nicht mehr gestellt werden, wobei diskutiert wird, ob diese Trennung sinnvoll ist (54).

Im ICD-10 (10) wird die oppositionelle Verhaltensstörung als mildere Form der Störung des Sozialverhaltens klassifiziert (52). Conduct Disorder ist im ICD-10 (10) mit der Störung des Sozialverhaltens vergleichbar.

Mitunter werden CD und ODD als hierarchisch verwandt angesehen, wobei CD die schwerwiegendere Form darstellt (55).

Kernsymptom von CD ist ein durchgängiges und persistierendes Verhaltensmuster, in dem grundlegende Rechte anderer oder altersgemäße soziale und gesetzliche Normen verletzt werden (11). Die Betroffenen leben ihre Aggressionen gegen Menschen und Tiere in unterschiedlicher Weise aus, von Schikanen über physische Gewalt mit Waffen bis hin zu sexuellem Missbrauch (11). Zudem zerstören sie oft Eigentum anderer z.B.

durch Feuer und handeln arglistig. Nach dem DSM-IV gibt es 15 Diagnosekriterien in vier Gruppen gegliedert, drei davon müssen in den letzten zwölf Monaten erfüllt worden sein (11). Die vier Diagnosekriterien-Gruppen unterteilen sich in Aggressionen gegen Menschen und Tiere, Destruktivität gegen Gegenstände, Stehlen und Täuschen und schwere Regelverletzungen (53).

Die Subtypen von CD gliedern sich nach dem Beginn der Symptome, in einen frühen Beginn, bei zehnjährigen oder jüngeren Kindern und ab elf Jahren in einen späteren Beginn (56), wobei ein früher Beginn typisch ist, ein Symptombeginn nach dem 16. Lebensjahr ist eher selten (54).

#### 1.2.2.2. Epidemiologie von ODD und CD

In der Literatur wird die Prävalenz von der Störung mit oppositionellem Trotzverhalten (Oppositional Defiant Disorder, ODD) und der Störung des Sozialverhaltens (Conduct Disorder, CD) unterschiedlich angegeben. Die Prävalenz der ODD liegt zwischen 2,3 und 11,3% (57,58). Prävalenzangaben zu CD sind nur schwer auszumachen, Werte wie 1,47% und 9% sind zu finden (58,59).

Besser untersucht sind die Fälle von Kindern, bei denen zusätzlich zur ADHS auch ODD diagnostiziert wurde. Überwiegend ist die Häufigkeit der Komorbidität ODD bei Kindern mit ADHS mit 40 bis 60% angegeben (60,61). In 14 bis 20% der Fälle ist CD Komorbidität (62).

#### 1.2.2.3. Therapie von ODD und CD

Eine multimodale Therapie ist in der Behandlung sehr wichtig. Hinweise für eine signifikante Besserung der Symptome unter psychosozialen Interventionen wurden gefunden (63). Es gibt Hinweise darauf, dass Stimmungsstabilisatoren, typische und atypische Neuroleptika, Clonidin, Stimulantien und Nicht-Stimulantien wie Atomoxetin wirksam sind (55,64).

#### 1.2.2.4. Die Diagnose ADHS und die Doppeldiagnose ADHS und ODD/CD

Die Überlappung zwischen ADHS- und ODD-Symptomen ist groß. Bleiben die Störungen ADHS und ODD bis zur Adoleszenz und darüber hinaus bestehen, ist das mit einem erhöhten Risiko von delinquentem Verhalten, Substanzabhängigkeit, Angst, Depression und möglicherweise einer bipolaren Störung verbunden (57). Zudem wird

die Störung mit oppositionellem Trotzverhalten (Oppositional Defiant Disorder, ODD) als Vorstufe von der Störung des Sozialverhaltens (Conduct Disorder, CD) angesehen, was wiederum eine Vorstufe von einer Dissozialen bzw. Antisozialen Persönlichkeitsstörung sein kann (55). Bis zu 20% der Patienten mit ADHS erfüllen Kriterien der Verhaltensstörung im Sinne von der Störung des Sozialverhaltens (CD). Ein noch höherer Anteil der ADHS-Patienten haben Symptome einer Verhaltensstörung wie Aggressivität, ohne die vollen diagnostischen Kriterien zu erfüllen (62).

Atomoxetin hat sich bei der Behandlung komorbider Symptome von ODD bei Kindern mit ADHS in mehreren Studien als wirksam gezeigt (61,65,66). In zwei früheren Studien jedoch war der Behandlungseffekt auf die Symptomschwere von ODD von Atomoxetin nicht signifikant (64,67). In einer Arbeit von Newcorn et al. verbesserte Atomoxetin ADHS- und ODD-Symptome bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS und komorbiden ODD, obgleich Patienten mit komorbiden ODD höhere Dosen brauchten (60). Eine Verbesserung der ADHS-, ODD- und CD-Symptome unter der Behandlung von Atomoxetin zeigte eine Studie von Dittmann et al. (66). Insgesamt deuten die Ergebnisse darauf hin, dass Kinder und Jugendliche mit ADHS und komorbider Störung des Sozialverhaltens bzw. ODD oder CD in einem größeren Ausmaß von der Behandlung mit Atomoxetin profitieren. Wie stark die Wirkung von Atomoxetin auf ADHS-Symptome bei gleichzeitiger komorbiden Störung des Sozialverhaltens beeinflusst wird, ist allerdings unklar (68).

### 1.3. Diagnostik von ADHS bzw. ODD und CD

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS), die Störung mit oppositionellem Trotzverhalten (Oppositional Defiant Disorder, ODD) und die Störung des Sozialverhaltens (Conduct Disorder, CD) werden im DSM-IV-TR unter dem Kapitel 8 „Attention-Deficit and Disruptive Behavior Disorders“ zusammengefasst. Die Diagnosen werden nach den diagnostischen Kriterien des DSM-IV gestellt. Die diagnostischen Kriterien nach DSM-IV-TR werden im Anhang 1 ausführlich dargestellt.

Die Symptomschwere und den Verlauf der ADHS können mit verschiedenen diagnostischen Verfahren ermittelt werden. In dieser Studie wurden folgende Beurteilungsskalen verwendet: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale-IV-Parent Version: Investigator-Administered and Scored (ADHD-RS), Clinical Global

Impression-Severity scale (CGI-S), Weekly Ratings of Morning and Evening Behavior-Revised – Investigator Rated scale (WREMB-R-Inv). Zudem wurde ein computerbasierter Leistungs- und Aktivitätstest (computer-based Continuous Performance Test (cb-CPT) ) kombiniert mit einer Bewegungsaufzeichnung durch Infrarotkamera hinzugezogen (im Folgenden auch Qb-Test). Eine ausführliche Beschreibung der Bewertungsskalen und des computerbasierten Test (Qb-Test) erfolgt im Methodenteil (siehe 2.3.).

#### 1.4. Therapie von ADHS

Die Behandlung von ADHS sollte multimodal und interdisziplinär erfolgen, unter intensiver Einbeziehung der betroffenen Kinder und Jugendlichen, ihrer Eltern, Erzieher, Lehrer und sonstiger Bezugspersonen (69).

Neben einer möglichen pharmakologischen Behandlung ist eine ausführliche Aufklärung und Beratung von den Kindern/Jugendlichen, den Eltern, und den Erziehern bzw. Lehrern sinnvoll. Gemäß den britischen Leitlinien – eine gültige Version der deutschen Leitlinien existieren derzeit nicht – werden psychologische Therapien, insbesondere Psychoedukation, kognitive Verhaltenstherapie (CBT) in Einzel- und Gruppenformate, interpersonelle Psychotherapie (IPT ), Familientherapie, schulbasierte Interventionen, Training sozialer Fertigkeiten und Elterntraining empfohlen (70).

Untersuchungen zeigten, dass eine alleinige medikamentöse Therapie oder die kombinierte Behandlung aus Pharmako- und Verhaltenstherapie überlegen war gegenüber der alleinigen verhaltenstherapeutischen oder allgemeinärztlichen Behandlung (71). Bei ADHS ist eine Pharmakotherapie daher in Betracht zu ziehen. In den britischen Leitlinien wird die medikamentöse Therapie als Teil eines umfassenden Behandlungskonzepts, das andere Interventionen einschließt, empfohlen (70). Die Pharmakotherapie dient der Verminderung hyperkinetischer Symptome bzw. der Verbesserung der Aufmerksamkeit in der Schule, aber auch im Rahmen der Familie und in anderen Situationen. In den Vereinigten Staaten wird eine pharmakologische Therapie in der Regel als erstes in der Behandlung von ADHS eingesetzt (8). In Europa hingegen ist es meist indiziert, wenn eine stark ausgeprägte, situationsübergreifende hyperkinetische Symptomatik mit einer erheblichen Beeinträchtigung des Patienten oder seines Umfeldes besteht (8) – etwa bei einer drohenden Umschulung in eine

Förderschule, massiver Belastung der Eltern-Kind-Beziehung oder/und Störung der Beziehung zu Gleichaltrigen.

Methylphenidat und Atomoxetin sind in Deutschland zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit hyperkinetischen Störungen erlaubt. In anderen Ländern ist zudem Amphetamin (d-/l-Amphetamin, Amphetaminsalze) zur Behandlung zugelassen, in Deutschland wird es nur individuell rezeptiert.

Modafinil ist wegen seltener schwerer Nebenwirkungen (Steven Johnsons Syndrom) nicht zur Behandlung der Störung zugelassen, wobei die Wirksamkeit von Modafinil in mehreren kontrollierten Studien nachgewiesen werden konnte (72). Andere Medikamente, wie Trizyklische Antidepressiva und Bupropion sowie Alpha-Agonisten (Clonidin, Guanfazin), zeigten in Studien eine Wirkung, jedoch wird in den Leitlinien auf die Schwächen dieser Studien und geringere Effektstärken hingewiesen (72).

Die Wirkweise von Atomoxetin soll kurz genauer skizziert werden, da das Medikament für diese Arbeit insbesondere relevant ist.

### 1.5. Atomoxetin

Atomoxetin ist ein selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, der zur Behandlung der ADHS entwickelt wurde. In den USA ist Atomoxetin seit 2002 zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit ADHS zugelassen. Es zählt zu den Nicht-Stimulanzien. In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie wird Atomoxetin bei ADHS-Patienten als Mittel der ersten Wahl empfohlen, vor „allem bei Gefahr von Substanzmissbrauch durch den Patienten oder auch im Umfeld des Patienten und wenn eine Wirksamkeit über den gesamten Tag notwendig ist“ (72). Bei Non-Responder auf Methylphenidat wird es als Mittel der zweiten Wahl empfohlen (70).

Atomoxetin hemmt hochselektiv den präsynaptischen Noradrenalintransporter im synaptischen Spalt. Dadurch wird die Noradrenalin-Konzentration im synaptischen Spalt erhöht. Ferner zeigte sich tierexperimentell eine Erhöhung der Dopaminkonzentration im synaptischen Spalt im präfrontalen Kortex, nicht jedoch, wie bei Methylphenidat, im Striatum oder im Nucleus Accumbens (73).

## 1.6. Plazebokontrollierte Studie zur Auswirkung von Atomoxetin auf die

### Exekutivfunktion, Inhibitionsfähigkeit und Hyperaktivität (Primärstudie)

In der Primärstudie wurde untersucht, inwiefern Atomoxetin die Exekutivfunktionen, Inhibitionsfähigkeit und Hyperaktivität bei ADHS verbessern (74). In vorangegangenen Studien wurden die Effekte des Medikamentes durch standardisierte klinische Beurteilungsskalen von Eltern oder Untersuchenden erhoben. Bei der Primärstudie ging es darüber hinaus darum, mittels des im Methodenteil beschriebenen computerbasierten Daueraufmerksamkeitstests – kombiniert mit einer Aufzeichnung der Kopfbewegung (Qb-Test) – die Veränderung der ADHS-Symptomatik unter Atomoxetin zu erfassen. Dabei werden die Kernsymptome durch verschiedene Variablen objektiv erfasst. Auf diese Weise können gerade die Exekutivfunktionen eingehend untersucht werden. Im Folgenden werden Grundzüge der Primärstudie zusammengefasst.

Eine Behandlung mit Atomoxetin zeigte sich nach acht Wochen in allen Variablen des Qb-Tests dem Placebo signifikant überlegen. Die Schwere der Kernsymptome, Hyperaktivität, Unaufmerksamkeit und Impulsivität, die den Variablen zugeordnet sind, reduzierten sich im Vergleich zum Placebo signifikant. Auch in den Beurteilungsskalen (ADHD-RS, CGI-S, WREMB-R) zeigte sich eine signifikante Besserung der Symptomschwere unter Behandlung mit Atomoxetin im Vergleich zum Placebo (74).

Nach acht Wochen Behandlung reduzierten sich alle Werte der einzelnen Variablen des Qb-Tests signifikant gegenüber eines Placebos, bis auf zwei Variablen, alle mit einem p-Wert von  $<0,001$ . Die Effektstärken der einzelnen Variablen zeigt Tabelle 3.

Tabelle 3: Effektstärken der der einzelnen Variablen des Qb-Tests im Full Analysis Sets (FAS), (p-Wert  $<0,001$ , wenn nicht anders vermerkt) (74)

	Variable	Effektstärke
Hyperaktivität	Bewegungszeit	0,69
	Distanz	0,90
	Fläche	1,08
	Mikrobewegungen	1,00
	Bewegungssimplizität	0,38

Unaufmerksamkeit	mittlere Reaktionszeit	0,41
	Reaktionszeit Variation	0,71
	normalisierte Variation der Reaktionszeit	0,50
	Auslassfehler	0,70
Impulsivität	Impulsfehler	0,50
	zufällige Antwort	0,17 (p-Wert 0,022)
Weitere Variablen	Fehlerrate	0,94
	Mehrfachantworten	0,12 (p-Wert 0,178)

Die Effektstärken, die in der Primärstudie durch die Beurteilungsskalen erhoben wurden, zeigt die folgende Tabelle 4.

Tabelle 4: Effektstärken der Beurteilungsskalen des Full Analysis Sets (p-Wert <0,001, wenn nicht anders vermerkt) (74)

	Subscore	Effektstärke
ADHD-RS	Gesamt	1,30
	Unaufmerksamkeit	1,37
	Hyperaktivität/Impulsivität	1,07
CGI-S ADHD		1,11
WREMB-R	Gesamt	1,02
	Abend	0,59 (p-Wert 0,002)
	Morgen	0,62
	Item 11	1,30

Die Baseline-Charakteristika der Probanden in den Behandlungsgruppen der Studie waren vergleichbar mit den Baseline-Charakteristika anderer Placebo-kontrollierten Atomoxetin-Studien. Das erlaubt den Vergleich mit diesen Studien. Vorangegangene Untersuchungen nutzten lediglich klinische Beurteilungsskalen, wohingegen diese Studie als erste neben klinischen Beurteilungsskalen einen computerbasierten Daueraufmerksamkeitstests – kombiniert mit einer Aufzeichnung der Kopfbewegung (Qb-Test) verwendete. Das ermöglicht eine objektivere Technik, um Exekutivfunktionen, Inhibitionsfähigkeit und motorische Aktivität zu messen. Zudem können die einzelnen

Komponenten der ADHS-Symptome besser differenziert werden. Zugleich wurden wie in anderen Studien ein etabliertes Inventar an Beurteilungsskalen wie der ADHD-Rating Scale genutzt.

Alle Parameter zeigten statistisch einen signifikanten Vorteil der Behandlung mit Atomoxetin gegenüber einem Placebo.

Im Qb-Test variierten die Effektstärken von den Parametern. Die größten Effektstärken zeigten sich in den Parametern, die der Hyperaktivität zugeordnet sind, gefolgt von denen, die für Unaufmerksamkeit und Impulsivität sprechen. Ein vergleichbares Ergebnis fand sich in den Subscores der ADHD-RS (74).

Zusammenfassend konnte die Nullhypothese der Primärstudie, dass Atomoxetin im Vergleich zum Placebo keinen Behandlungseffekt bei ADHS-Patienten hat, verworfen werden. Anhand etablierter Beurteilungsskalen und dem computer-basierten Qb-Test wurde gezeigt, dass Atomoxetin dem Placebo signifikant überlegen war und die Symptomschwere der ADHS verringerte (74).

#### 1.7. Auswirkung von Atomoxetin auf die Symptomatik von ADHS und komorbider Störung des Sozialverhaltens (Sekundäranalyse)

Ein spezieller Teil der Auswertung der in Punkt 1.6. beschriebenen Primärstudie zu Auswirkung von Atomoxetin auf die Exekutivfunktion, Inhibitionsfähigkeit und Hyperaktivität (74) betrifft die Auswirkung von Atomoxetin auf die ADHS-Symptomatik von Kindern mit ADHS und komorbider Störung des Sozialverhaltens (75). Diese gesonderte Fragestellung als Sekundäranalyse ist Gegenstand dieser Arbeit. Speziell geht es um die Frage, wie sich komorbide Störungen des Sozialverhaltens auf den Therapieeffekt von Atomoxetin auswirken.

Der Datensatz wurde im Hinblick auf die Reduktion der ADHS-Symptome unter Atomoxetin versus Placebo in der Behandlung bei Patienten mit oder ohne komorbide Störung mit oppositionellem Trotzverhalten bzw. Störung des Sozialverhaltens (also ODD oder CD) untersucht. Dabei wurden standardisierte klinische Beurteilungsskalen sowie ein computerbasierter Daueraufmerksamkeitstest eingesetzt und mit einer Aufzeichnung der Kopfbewegung durch eine Infrarotkamera kombiniert (Qb-Test).

## 1.8. Fragestellung und Nullhypothesen

Ziel dieser Arbeit ist es zu untersuchen, inwiefern die Anwesenheit von einer Störung mit oppositionellem Trotzverhalten bzw. einer Störung des Sozialverhaltens – genauer von ODD und/oder CD – die Wirkung von Atomoxetin auf ADHS-Symptome modifiziert. Dazu werden ein etabliertes Inventar an Beurteilungsskalen und der Qb-Test, herangezogen.

Meine übergeordnete Hypothese ist, dass Atomoxetin stärker auf die Schwere von ADHS-Symptomatik in Personen mit Störung des Sozialverhaltens im Vergleich zu Personen ohne Störung des Sozialverhaltens wirkt. Konkret sollen zwei Hypothesen getestet werden:

Hypothese 1: Atomoxetin wirkt stärker auf die (subjektiv) in Fremdbeurteilung erfasste Schwere von ADHS-Symptomatik in Personen mit Störung des Sozialverhaltens im Vergleich zu Personen ohne Störung des Sozialverhaltens.

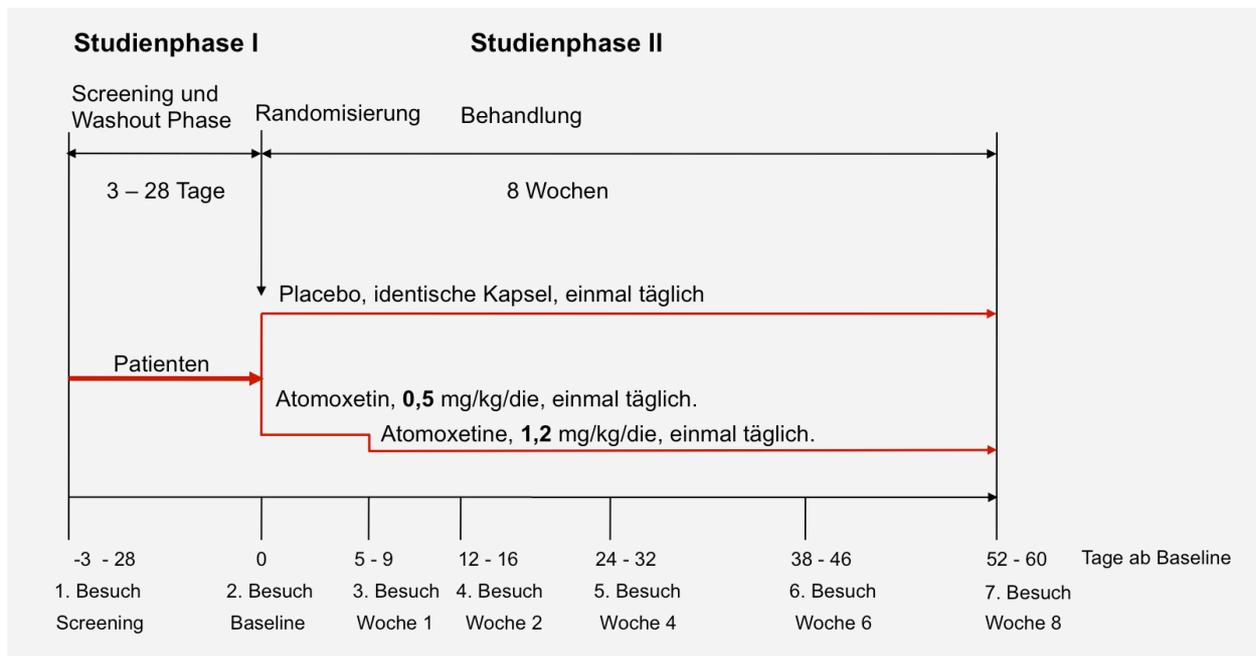
Hypothese 2: Atomoxetin wirkt stärker auf die (objektiv) in einer Computer-basierten Testung erfasste Schwere von ADHS-Symptomatik in Personen mit Störung des Sozialverhaltens im Vergleich zu Personen ohne Störung des Sozialverhaltens.

## 2. Methode

### 2.1. Studiendesign

Diese randomisierte, doppelblind placebokontrollierte, multizentrische, zweiarmige Studie wurde von der Ethikkommission (Universität Köln) zugelassen und in Deutschland unter der Studiennummer NCT00546910 gemäß den ICH-GCP-Richtlinien (Good Clinical Practice) durchgeführt. Insgesamt gab es sechzehn verschiedenen Studienorte in Deutschland: drei kinder- und jugendpsychiatrische Universitätskliniken, eine kinder- und jugendpsychiatrische Klinik und zwölf Privatpraxen für Kinder- und Jugendpsychiatrie und/oder Kinderheilkunde. Eine informierte Einwilligung des Erziehungsberechtigten und informierte Zustimmung des Kindes waren Voraussetzungen zur Teilnahme an der Studie. Teilnahmeberechtigte Patienten wurden in eine Verum- oder Placebogruppe randomisiert. Die Patienten der Verumgruppe nahmen acht Wochen das Medikament Atomoxetin ein: in der ersten Woche 0,5mg/kg am Tag, gefolgt von sieben Wochen mit der Standard-Zieldosis von 1,2 mg/kg am Tag. Die Patienten der anderen Gruppe bekamen acht Wochen lang ein Placebo in Darreichform als Kapsel, die genauso wie das Studienmedikament aussah. Die Medikation wurde täglich morgens verabreicht. Der computerbasierte Continuous Performance Test (Qb-Test) wurde an den Untersuchungstagen morgens vor der Medikamenteneinnahme, mittags und am späten Nachmittag bzw. frühen Abend durchgeführt. Die Wirksamkeit (efficacy) und die Toleranz wurden bei der Untersuchung der Baseline und nach ein, zwei, vier, sechs und acht Wochen beurteilt.

Abbildung 1: Studiendesign (76)



## 2.2. Patienten

In die Studie eingeschlossen wurden Jungen und Mädchen mit normaler Intelligenz ( $IQ \geq 70$ ) im Alter von sechs bis zwölf Jahren, die nach DSM-IV-Kriterien mit ADHS diagnostiziert wurden. Die Diagnose wurde bestätigt anhand der Diagnose-Checkliste für Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (DCL-ADHS), die in Deutschland Bestandteil der Diagnostik für Psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter nach ICD-10 und DSM-IV ist (77). Diese Kriterien sind mit denen der ADHD-Rating-Skala (ADHD-RS) vergleichbar, die oft in den USA verwendet wird (78,79). Komorbiditäten, die häufig mit ADHS einhergehen, stellten keinen Ausschlussgrund für die Teilnahme an der Studie dar. Deshalb konnten Patienten, die neben ADHS auch eine Störung des Sozialverhaltens (ODD oder CD) als komorbide Diagnose hatten, an der Studie teilnehmen. Ausschlusskriterien waren eine vorherige Behandlung mit Atomoxetin oder mit einem anderen Psychopharmakon, klinisch relevantes Über- oder Untergewicht, eine bipolare Störung in der Anamnese, eine Psychose, eine tiefgreifende Entwicklungsstörung, epileptische Anfälle (sofern sie nicht durch Fieber ausgelöst waren), ein ernsthaftes Suizidrisiko und andere klinisch relevante akute oder instabile Störungen.

### 2.3. Messung der Wirksamkeit (Efficacy)

Anhand eines etablierten Inventars an Fremdbeurteilungsskalen und des computerbasierten Daueraufmerksamkeitstests – kombiniert mit einer Aufzeichnung der Kopfbewegung (Qb-Test) wurde die Wirksamkeit gemessen. Im Folgenden werden diese dargestellt.

#### 2.3.1. Diagnose-Checkliste für Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen DCL-ADHS

Die Symptomkriterien für die Diagnosen der hyperkinetischen Störungen nach ICD-10 (10) und der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung nach DSM-IV (11) sind in der Diagnose-Checkliste für Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen enthalten (80). Die Symptomkriterien werden nach den drei Kernsymptomen gruppiert. Gemäß dieser Einteilung kann die Ausprägung der jeweiligen Symptomgruppe – Aufmerksamkeitsstörung, Überaktivität, Impulsivität – ermittelt werden (80). Der einseitige Test besteht aus 18 Items. Die Items der DCL-ADHS basieren direkt auf den Diagnosekriterien von ICD-10 und DSM-IV (81). Jedes Kriterium wird durch eine vierstufige Skala von 0 = „nicht vorhanden“ bis 3 = „sehr stark ausgeprägt“ bewertet. Der Beurteilungszeitrahmen umfasst die letzten sechs Monate. In den einzelnen Items sind die Unterschiede zwischen den Kriterien nach ICD-10 bzw. DSM-IV markiert.

#### 2.3.2. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale-IV-Parent Version: Investigator-Administered and Scored (ADHD-RS)

Die Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale (ADHD-RS-IV) misst die Symptomen von ADHS nach den Diagnosekriterien des DSM-IV. Die Fremdbeurteilungsskala beinhaltet 18 Items, wobei die ungeraden Items die Subskala der Unaufmerksamkeit beinhaltet, und die geraden Items die der Hyperaktivität und Impulsivität (78,79). Die einzelnen Items sind nah an den Diagnosekriterien des DSM-IV orientiert. Beurteilt wird über eine Likert-Skala von „Nie/Selten“, „Manchmal“, „Oft“ und „Sehr oft“.

### 2.3.3. Clinical Global Impression (CGI)

Der CGI wurde entwickelt, um einen globalen Eindruck der Patienten zu entwickeln vor Einnahme eines Medikamentes und nach Behandlung (82). Dabei wird der Schweregrad einer psychischen Erkrankung auf einer Skala mit sieben Punkten eingeschätzt und schließlich die Veränderung der Symptome nach Initiierung einer Behandlung (83).

### 2.3.4. Weekly Ratings of Morning and Evening Behavior-Revised – Investigator Rated scale (WREMB-R-Inv)

Die WREMB-R-Inv ist eine Rating-Skala, die Verhaltensprobleme am Morgen und am Abend widerspiegelt, die mit der ADHS einhergehen (84). Sie wird dazu verwendet, Informationen über die Symptome über den Tag hinweg zu erhalten. Wöchentlich wird das Verhalten bewertet, auf der Grundlage eines Interview mit den Eltern (85). Es gibt drei Subskalen „Morgen“, „später Nachmittag und Abend“ und ein einzelnes Item der „Schwierigkeit, einzuschlafen“. Die Items basieren auf spezifischen Problemen, die der jeweiligen Tageszeit zugeordnet sind, beispielsweise die Schwierigkeiten, aufzustehen, Hausaufgaben zu erledigen oder während des Abendessens, sitzen zu bleiben. Die Skala basiert auf der Daily Rating of Evening and Morning Behavior-Revised (DPREMB-R) Skala (85). Die WREMB-R-Inv Skala besteht aus elf Items, wobei sieben Items dem Subscore „später Nachmittag und Abend“ zugeordnet sind, drei sind dem Subscore „Morgen“ zugeordnet. Der Subscore „Schwierigkeit, einzuschlafen“ basiert auf einem Item. Jedes Item kann von 0 = keine Schwierigkeit bis 3 = viele Schwierigkeiten bewertet werden.

### 2.3.5. Qb-Test

Primärer Wirksamkeitsparameter waren die Werte, die mithilfe des cb-CPTs (computer-based continuous performance test) kombiniert mit Infrarot-Motion-Tracking-Technologie (Qb-Test, bereitgestellt von Qb-Tech, Göteborg, Sweden, <http://www.qbtech.com/qbtest>) erhoben wurden. Diese Messmethode wurde auf der Basis eines früheren Ansatzes zur Messung von Unaufmerksamkeit, Impulsivität und Hyperaktivität entwickelt (86–89). Teicher et al. zeigten, dass durch eine Messung der motorischen Aktivität während eines Daueraufmerksamkeitstests das Kernsymptom

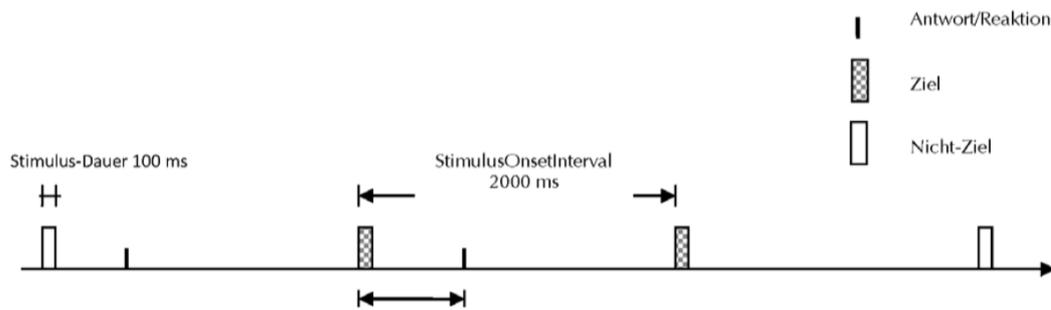
Hyperaktivität objektiv messbar ist (88). Der cb-CPT wird verwendet, um Störungen der Exekutivfunktionen, insbesondere die ADHS-Kernsymptome, objektiv messbar zu machen.

Der Qb-Test ist ein kombinierter Test aus einem computerbasierten Leistungstest und einem Aktivitätstest (computer-based Continuous Performance Test, im Folgenden cb-CPT genannt). Während der Proband die Aufgabe am Computer löst, werden seine Bewegungen mithilfe einer Infrarotkamera, die auf einem an der Stirn befestigten Reflektor gerichtet ist, aufgezeichnet. Die Ergebnisse des Qb-Tests werden online anhand einer normierten Stichprobe verglichen. Die Fallzahl der nach Alter und Geschlecht normierten Stichprobe beläuft sich auf insgesamt 426 Kinder. In den unterschiedlichen Altersgruppen von 6 bis 13 Jahren liegt die Fallzahl zwischen 83 und 37 Kindern in den Subgruppen, die jeweils wieder nach Geschlecht aufgeteilt werden. In den nach Geschlecht aufgeteilten Subgruppen liegen die Fallzahlen zwischen 17 und 47 Kindern. Mehrere Studien haben die Reliabilität und Validität des cb-CPT gezeigt (88,89) .

Das Ziel des cb-CPT ist es, die Werte bezüglich Impulsivität und Aufmerksamkeit zu messen. Dafür werden dem Probanden am Computer zwei verschiedene Stimuli präsentiert, ein grauer Kreis oder ein grauer durchgekrenzter Kreis. Der graue Kreis stellt ein Zielstimulus (Target) dar, während der durchgekrenzte Kreis kein Zielstimulus (Non-Target) ist. Die Probanden werden instruiert, bei einem Target, also dem grauen Kreis, einen Knopf zu drücken. Erscheint allerdings ein durchgekrenzter grauer Kreis, sollen sie den Knopf nicht drücken. Der Knopf soll mit dem Daumen der dominierenden Hand (rechts bei Rechtshändern, links bei Linkshändern) betätigt werden.

Die Stimuli werden auf dem Bildschirm mit einer Frequenz von einem Stimulus pro zwei Sekunden (0,5 Hz) präsentiert. Jeder Stimulus ist für 100 Millisekunden sichtbar. Ein Durchlauf des Tests dauert 15 Minuten. Während eines kompletten Qb-Test-Durchlaufs werden insgesamt 450 Stimuli präsentiert, die Anzahl von Targets und Non-Targets ist identisch, die Reihenfolge jedoch zufällig.

Abbildung 2: Dauer und Intervall der optischen Stimuli des Qb-Tests (90)



Die Aktivität wird gemessen, indem die Position des an der Stirn befestigten Reflektors in einem Koordinatensystem 50 Mal pro Sekunde aufgezeichnet wird. Die aufgezeichneten Daten werden gefiltert, um Störfaktoren (wie z.B. die Reflektion eines Fensters) zu kompensieren.

Insgesamt umfasst der Qb-Test 13 Variablen. Das Antwortprofil, das Bewegungsmuster und die Art und Anzahl der gemachten Fehler zeigen das jeweilige Aufmerksamkeits- und Impulsivitätsniveau sowie das Maß an motorischer Aktivität an. Die Variablen des Qb-Tests können wie folgt definiert werden:

#### a) Aktivitätsmessung

- Die Bewegungszeit (time active; TA) ist die Zeit in Prozent, in der sich der Patient mehr als 1cm/s bewegt. Es misst also umgekehrt die Fähigkeit des Patienten, still zu sitzen (74).
- Die Distanz (distance; DIS) entspricht der Länge der Strecke, die der Reflektor während des Tests insgesamt zurückgelegt hat. Sie ist ein Indikator für die gesamte Aktivität während des Tests. Diese Variable ist einer der sensitivsten Aktivitätsparameter zur Unterscheidung von ADHS-Patienten und gesunden Kontrollen (90)
- Die Fläche (area; AR) ist der Bereich, der während des Tests von den Bewegungen des Reflektors abgedeckt wurde. Das spiegelt die Lebendigkeit der Bewegung wider (74).
- Die Mikrobewegungen (microevents; ME) ist die Summe der Positionswechsel des Kopfes während der Testzeit, die einen Millimeter überschreiten. Eine hohe Anzahl an Wechseln bedeutet ein großes

Ausmaß an Aktivität. Die Variablen Bewegungszeit und Mikrobewegungen messen die Aktivität, wobei die Variable Mikrobewegungen darstellt, wie aktiv die Probanden waren (entsprechende einer Amplitude) und die Bewegungszeit die gesamte Länge der Aktivität, also die Dauer erfasst (90).

- Die Bewegungsimplicität (motion simplicity; MS) entspricht dem Ausmaß der Richtungsänderungen einer Bewegung. Das Muster kann entweder sehr simpel (100%) oder sehr komplex (0%) sein. Es wurde gezeigt, dass Simplizität mit der Leistung bei neuromotorischer Testung unter Kindern korreliert (27).

#### b) Messung der Aufmerksamkeit

- Die mittlere Reaktionszeit (mean reaction time; mRT) ist die durchschnittliche Zeit, die der Proband gebraucht hat, um auf ein Target zu reagieren. Sie zeigt die Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung und der Entscheidungsfindung (91). Zudem entspricht diese Variable der Zeitkomponenten bei Exekutivfunktionen (92).
- Die Reaktionszeit Variation (reaction time variation; RTV) ist die Standardabweichung der mittleren Reaktionszeit. Zusätzlich zu der mittleren Reaktionszeit, zeigt dieser Wert an, wie sehr die Reaktionszeit des Probanden während des Tests schwankte. Eine hohe Reaktionszeit Variation reflektiert Symptome, wie Schwierigkeit, aufmerksam zu bleiben, Vergesslichkeit, Desorganisation und Flüchtighkeitsfehler (93).
- Die normalisierte Variation der Reaktionszeit (normalized variation of reaction time; nVRT) verbindet die beiden Variablen. Langsame mittlere Reaktionszeiten führen oft zu einer hohen Variabilität. Dieser Effekt wird durch die Normalisierung der Reaktionszeit korrigiert (RTV/mRT).
- Der Auslassfehler (omission error; OE) zeigt an, wie oft der Proband bei einem Target keine Antwort gab, den Knopf also nicht betätigte. Dadurch wird die Unaufmerksamkeit und das Unvermögen des Probanden, auf eine Aufgabe fokussieren zu können, angezeigt. Viele Auslassfehler zeigen selektive Aufmerksamkeit und mangelhaftes Arousal an (94).

#### c) Messung der Impulsivität

- Ein Impulsfehler (commission error; CE) tritt auf, wenn der Proband den

Knopf drückt, obwohl der Stimulus kein Target war. Dies ist ein Resultat von antizipatorischen oder inkompletten Verarbeitung des Stimulus und kann als Maß für impulsives Verhalten herangezogen werden (95).

- Die zufällige Antwort (anticipatory response; ANT) ist diejenige, die kurz vor oder direkt nach (unter 150ms) der Präsentation eines Stimulus gegeben wird, also ein Knopfdruck, bevor man ein Target oder Non-Target sehen konnte. Sie ist wohl Ausdruck von der Erwartung eines Targets.

#### d) Weitere Variablen

- Die Fehlerrate (error rate; ER) ist das Gesamtverhältnis von falschen Antworten (OE+CE) zu richtigen Antworten ( Halperin u. a., 1991).
- Mehrfachantworten (multi response; MR) werden aufgezeichnet, wenn der Proband den Knopf nach Stimuluspräsentation mehrfach drückt. Somit zeigt er eine übermäßige Responsivität (93).

Die Werte, die mittels des Qb-Tests gemessen werden, sind standardisiert und für Alter und Geschlecht adjustiert, sogenannte q-scores. Die q-scores der Allgemeinbevölkerung haben einen Mittelwert von 0 mit der Standardabweichung 1. Höhere Werte in allen Qb-Test-Variablen zeigen schwerere Symptome an, das heißt alle Werte der Variablen sind so errechnet, dass sie in die gleiche Richtung zeigen. Gemäß der Food and Drug Administration (FDA) lautet die Definition für einen Biomarker, dass er einen Indikator für einen biologischen Prozess objektiv misst und die pharmakologische Antwort evaluiert (96). Der Qb-Test kann folglich als Biomarker gewertet werden, da er die neuropsychologischen Funktionen, also einen biologischen Prozess, objektiv misst und somit die pharmakologische Wirksamkeit von Atomoxetin beurteilen lässt. Ferner wurde gezeigt, dass der Test ökologische Validität besitzt (97). Ökologische Validität (ecological validity) nach Barkley et al. ist definiert als Maß, inwiefern ein Ergebnis eines Labormessverfahrens, das eigentliches, vermeintlich gemessenes, Verhalten in gewöhnlicher Umgebung abbildet (94). Zudem konnte mithilfe des Qb-Tests die Medikamentendosis ausgemacht werden, die das beste klinische Ergebnis ergibt (98).

Über die Diagnostik nach DSM-IV-TR-Kriterien (11) zur Basisdatenerhebung wurden die Symptomschwere und ihr Verlauf für ODD und CD in dieser Studie nicht weiter

erfasst.

#### 2.4. Verträglichkeit

Die Verträglichkeit wurde beurteilt, indem in offener Form nach unerwünschten Wirkungen gefragt wurde. Ferner wurden Vitalparameter und Körpergewicht erfasst. Siehe Tabelle 10.

#### 2.5. Statistische Analyse

Da keine Daten aus placebokontrollierten Studien mit dem Qb-Test vorlagen, als diese Studie geplant wurde, beruht die für die Berechnung der Stichprobengröße zugrunde gelegte Effektstärke auf Ergebnissen von anderen Endpunkten (z. B. von der ADHD-RS). Effektstärken von mindestens 0,5 wurden anhand der ADHD-RS für die Behandlung mit Atomoxetin angenommen. Bei einem zweiseitigen t-Test mit einem Signifikanzniveau von 5,0% waren insgesamt 128 Patienten erforderlich, um eine Power von 80,0% mit einer Effektstärke von 0,5 zu erreichen.

Die Patienten wurden in einem 1:1-Verhältnis in die Atomoxetin- und Placebo-Gruppe unter Verwendung eines computergenerierten Schemas über ein zentralisiertes Telefonsystems randomisiert.

Die zehn Variablen des Primärziels wurden hierarchisch getestet, um für Multiplizität zu kontrollieren. Die q-scores des Qb-Tests wurden in folgender Reihenfolge getestet: RTV, mRT, ME, CE, DIS, AR, OE, TA, MS und nVRT. Diese Reihenfolge wurde nach der mutmaßlichen statistischen Power der Variablen festgelegt.

Die primäre Wirksamkeitsanalyse waren wiederholte Messungen mithilfe der Restricted-maximum-likelihood-Methode unter Annahme einer unkonstruierten Kovarianzmatrix (MMRM).

Für die Sensitivitätsanalyse wurde eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) durchgeführt, eingeschlossen feste Effekte bezüglich der Baseline Scores, Behandlung, ODD/CD und Behandlung von ODD/CD bei den Items der Beurteilungsskalen. Die Analyse der cb-CPT/MT-Variablen beinhaltete zusätzlich die Bedingungen Tageszeit, Interaktionen und ODD/CD-Interaktionen. Dafür wurde der letzte von einem Patienten vorliegende Wert für die Endauswertung verwendet (Last Observation Carried Forward; LOCF).

Zwei Faktoren (Korbidität ODD und/oder CD bzw. Vorbehandlung mit Stimulanzen) wurden vorab im Studienprotokoll der Primärstudie als mögliche effektmodifizierende Variablen spezifiziert. Diese Arbeit als Sekundäranalyse konzentriert sich auf die Analysen, ob ODD/CD eine effektmodifizierende Komponente in der Behandlung mit Atomoxetin im Vergleich zu einem Placebo hat.

Die Merkmale der Baseline der Patienten mit und ohne ODD/CD wurden durch den t-Test („Alter“, die Merkmale unter „Schweregrad der Erkrankung“ sowie die der Variablen des QB-Tests) oder den  $\chi^2$ -Test („Geschlecht“, „DSM-IV Diagnose, ADHS Subtypen“, sowie weitere Charakteristika der Erkrankung“) verglichen. Alle statistischen Tests wurden unter Verwendung eines zweiseitigen Niveaus von 5% durchgeführt, mit einem Konfidenzintervall von 95%.

Eine Kontrolle der Multiplizität wurde im Gegensatz zur Primäranalyse (s.o.) nicht durchgeführt.

Alle Wirksamkeits- und Verträglichkeitsanalysen wurden mit den Daten des Full Analysis Sets (FAS) ausgeführt, die alle randomisierten Patienten umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Atomoxetin oder Placebo) erhalten haben. Eine weitere Sensitivitätsanalyse wurde mit den Daten der Per Protocoll Population (PPP) ausgearbeitet. Die PPP schließen die Studiendaten der Patienten aus, die eine niedrige Compliance hatten (ein Patient), die Studienmedikation weniger als sieben Tage einnahmen (ein Patient), die eine Psychotherapie begannen (ein Patient) oder während der Studie Stimulanzen erhielten (ein Patient). Zudem wurden die Testergebnisse des Qb-Tests herausgenommen, bei denen mindestens einmal die Zeit ohne Antwort („off task“) mehr als 45 Sekunden betrug (das entspricht 5% der gesamten Testzeit von 15 Minuten). Mit diesem Ansatz wurde die Analyse auf jene Testergebnisse beschränkt, in denen die Patienten 95% der Zeit mit dem Test beschäftigt waren. Unter bestimmten seltenen und extremen Umständen kann die Berechnung der q-scores zu unverhältnismäßig hohen Werten führen. Daher wurden q-scores über 100 für alle Analysen ausgeschlossen.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden deskriptiv ausgewertet. Die Daten dieser Arbeit wurden unter Verwendung von SAS-Software Version 8.2 oder höher (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) analysiert.

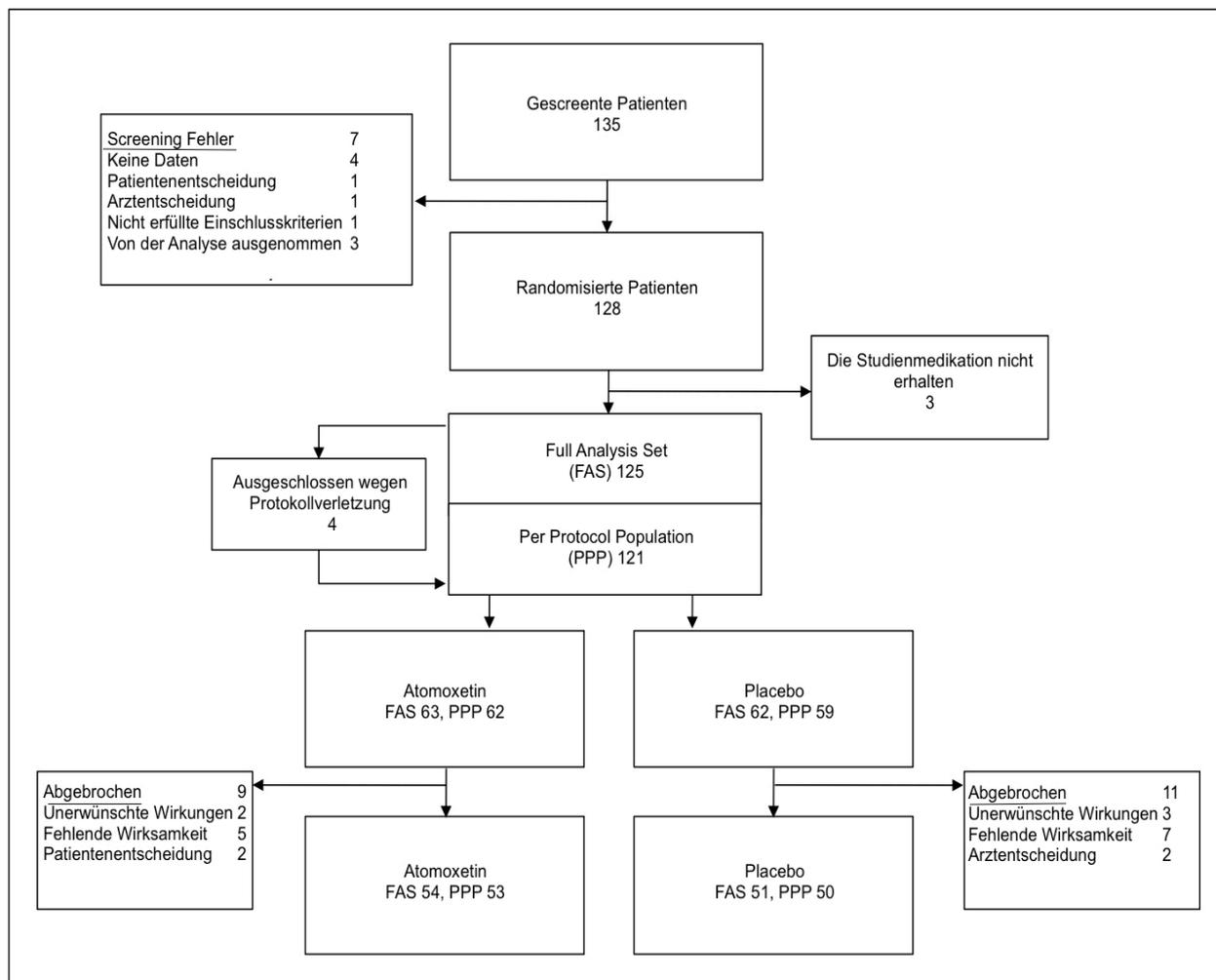
### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Patientendispositionen

Von den 135 initial gescreenten Patienten wurden 128 Patienten randomisiert und der Placebo- oder Verumgruppe zugewiesen. Davon erhielten 125 Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation, was dem Full Analysis Set (FAS) entspricht (Atomoxetin (Atx) n = 63, Placebo (Plc) n = 62; FAS n = 125). Vier Patienten verstießen gegen das Studienprotokoll. Somit wurde von dem Full Analysis Set die Per Protocol Population (PPP) (Atx n = 62, Plc n = 59; PPP n = 121) abgegrenzt.

Von diesen Patienten beendeten 105 (84,0%) die Studie (Abbildung 3). Die Abbruchquote war in der Placebogruppe (17,7%) geringfügig höher als in der Atomoxetingruppe (14,3%). Der häufigste Grund des Studienabbruchs war fehlende Wirksamkeit (9,6%; Atx n = 5, Plc n = 7), gefolgt von unerwünschten Wirkungen (4%; Atx = 2, Plc n = 3), die Entscheidung des Patienten (1,6%; Atx n = 2, Plc n = 0) und Entscheidung des Arztes (0,8%; Atx n=0, Plc n = 1). Der erste Patient wurde im Oktober 2007 in die Studie aufgenommen, im Mai 2009 wurde sie abgeschlossen.

Abbildung 3: Patientendispositionen (85)



### 3.2. Baseline-Charakteristika

In der gesamten Stichprobe war das Durchschnittsalter 9,0 Jahre mit einer Standardabweichung von 1,79. 77,6% der Probanden waren männlich. Die zwei Behandlungsgruppen (Atomoxetin versus Placebo) zeigten hinsichtlich der Baseline-Charakteristika keinen statistisch signifikanten Unterschied, insbesondere auch hinsichtlich des Schweregrads der Erkrankung bei Messung der Baseline durch die ADHD-Rating-Skala. In der Tabelle 5 sind die Baseline-Charakteristika detailliert aufgeführt.

Tabelle 5: Baseline-Charakteristika der Behandlungsgruppen

	Atomoxetin N=63		Placebo N=62		P-Wert
<b>Demographische Angaben</b>	Mean	SD	Mean	SD	
Alter [Jahre]	9.1	1.93	8.9	1.64	0,53
	n	%	n	%	
Geschlecht: Männlich	47	74.6	50	80.6	0,42
<b>DSM-IV Diagnose, ADHS Subtypen</b>	n	%	n	%	
Kombiniert	40	63.5	48	77.4	0,09
Vorwiegend unaufmerksam	17	27.0	11	17.7	0,22
Vorwiegend hyperaktiv, impulsiv	6	9.5	3	4.8	0,31
<b>Psychiatrische Komorbidität</b>	n	%	n	%	
Zumindest eine Komorbidität	25	39.7	25	40.3	0,94
Oppositional defiant disorder (ODD)	20	31.7	19	30.6	0,89
Conduct disorder (CD)	9	14.3	12	19.4	0,45
ODD oder CD	25	39.7	25	40.3	0,94
<b>Weitere Charakteristika der Erkrankung</b>	n	%	n	%	
Vorherige Stimulanzien Exposition	13	20.6	18	29.0	0,28
Mindestens ein Verwandter mit ADHS	36	57.1	35	56.5	0,94
<b>Schweregrad der Erkrankung</b>	Mean	SD	Mean	SD	
ADHD-RS total score	37.30	10.62	36.68	12.53	0,62
ADHD-RS, inattention subscore	19.98	5.22	19.13	6.05	0,41
ADHD-RS, hyperactivity/impulsivity subscore	17.32	6.77	17.55	7.51	0,86
CGI-S ADHD	5.11	1.02	5.05	1.11	0,75
WREMB-R total score	21.70	7.64	21.58	7.91	0,93
WREMB-R evening subscore	14.54	4.76	15.39	4.74	0,32
WREMB-R morning subscore	5.56	2.66	4.63	2.92	0,07
WREMB-R item 11("difficulty falling asleep")	1.60	1.23	1.56	1.26	0,86
<b>CB-CPT q-scores</b>	Mean	SD	Mean	SD	
Auslassfehler	1.20	1.26	1.25	1.22	0,82
Bewegungssimplizität	0.23	1.04	0.35	0.82	0,48
Bewegungszeit	0.64	1.19	0.82	0.73	0,31

Distanz	1.48	1.69	1.66	1.55	0,54
Fehlerrate	0.41	1.42	0.37	1.13	0,86
Fläche	1.19	1.63	1.48	1.48	0,30
Impulsfehler	-0.71	1.16	-0.87	0.93	0,40
Mehrfachantworten	0.00	1.08	-0.31	0.78	0,07
Mikrobewegungen	0.96	1.31	1.15	1.05	0,37
Normalisierte Variation der Reaktionszeit	0.98	1.46	0.82	1.20	0,50
Reaktionszeit	2.40	1.86	1.94	1.42	0,12
Variation der Reaktionszeit	2.87	2.14	2.41	1.72	0,19
Zufällige Antwort	0.32	1.03	0.10	0.77	0,18

Abkürzungen: SD = Standard Deviation, BMI = body mass index, ADHD-RS = Attention Deficit and Hyperactivity Disorder Rating Scale, CGI-S = Clinical Global Impression of Severity, WREMB = Weekly Ratings of Evening and Morning Behavior.

In Tabelle 6 sieht man die Baseline-Charakteristika der Probanden mit bzw. ohne komorbide Störung des Sozialverhaltens und oppositionellem Trotzverhalten (ODD/CD). Ein Trend für einen Unterschied der Baseline-Charakteristika zwischen diesen Gruppen zeigt sich bei der Familienanamnese. In der Gruppe mit ODD/CD fanden sich Verwandte mit ADHS trendweise ( $p = 0,09$ ) häufiger (66% versus 50,7%).

Hervorzuheben ist die Messung des Schweregrades der Erkrankung, signifikante Unterschiede finden sich bei der ADHS-Rating-Skala. Hier sind der Gesamtscore ( $p = 0,03$ ) und der Subscore für Unaufmerksamkeit ( $p = 0,02$ ) signifikant höher bei der Gruppe mit ODD/CD. Demnach zeigen die Probanden mit komorbider Störung des Sozialverhaltens und oppositionellem Trotzverhalten gemäß der ADHS-Rating Scale im Gesamtscore und im Subscore der Unaufmerksamkeit schwerere ADHS-Symptome vor Beginn der Intervention. Auch der Subscore für Hyperaktivität und Impulsivität zeigt eine Tendenz für einen solchen Unterschied ( $p = 0,08$ ). Hier beträgt die Differenz der Mittelwerte 2,1.

Betrachtet man hingegen die Ergebnisse des Qb-Tests, sind keine signifikanten Unterschiede der beiden Gruppen vor Beginn der Intervention auszumachen.

Tabelle 6: Baseline-Charakteristika der Patienten mit und ohne komorbide ODD/CD (t-test or  $\chi^2$ -test)

	Ohne ODD/CD N=75		Mit ODD/CD N=50		P-Wert
<b>Demographics</b>	<b>Mean</b>	<b>SD</b>	<b>Mean</b>	<b>SD</b>	
Alter [Jahre]	9,1	1,66	8,9	1,97	0,72
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
Geschlecht: Männlich	59	78,7	38	76,0	0,73
<b>DSM-IV Diagnose, ADHS Subtypen</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
Kombiniert	50	66,7	38	76,0	0,41
Vorwiegend unaufmerksam	18	24,0	10	20,0	
Vorwiegend hyperaktiv, impulsiv	7	9,3	2	4,0	
<b>Weitere Charakteristika der Erkrankung</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
Vorherige Stimulanzien Exposition	20	26,7	11	22,0	0,55
Mindestens ein Verwandter mit ADHS	38	50,7	33	66,0	0,090
<b>Schweregrad der Erkrankung</b>	<b>Mean</b>	<b>SD</b>	<b>Mean</b>	<b>SD</b>	
ADHD-RS total score	35,2	12,33	39,6	9,84	0,030
ADHD-RS, inattention subscore	18,7	6,11	20,9	4,58	0,020
ADHD-RS, hyper./imp. subscore	16,6	7,63	18,7	6,13	0,090
CGI-S ADHD	5,1	0,90	5,2	1,00	0,36
WREMB-R total score	20,9	8,08	22,7	7,16	0,21
WREMB-R evening subscore	14,5	4,91	15,6	4,46	0,23
WREMB-R morning subscore	4,9	2,99	5,4	2,54	0,31
WREMB-R item 11 (difficulty falling asleep)	1,5	1,25	1,7	1,23	0,39
<b>CB-CPT/MT q-scores (mean over the day)</b>	<b>Mean</b>	<b>SD</b>	<b>Mean</b>	<b>SD</b>	
Auslassfehler	1,1	1,24	1,4	1,21	0,12
Bewegungssimplizität	0,4	0,94	0,2	0,95	0,17

Bewegungszeit	0,8	0,96	0,6	1,01	0,41
Distanz	1,6	1,64	1,6	1,57	0,89
Fehlerrate	0,2	1,2	0,6	1,30	0,095
Fläche	1,4	1,62	1,4	1,46	0,96
Impulsfehler	-0,9	0,98	-0,7	1,17	0,47
Mehrfachantwort	-0,2	0,99	-0,1	0,93	0,78
Mikrobewegungen	1,1	1,19	1,0	1,15	0,64
Normalisierte Variation der					
Reaktionszeit	0.9	1.32	0.9	1.40	0.98
Reaktionszeit	2.2	1.45	2.2	1.99	0.95
Variation der Reaktionszeit	2.7	1.95	2.6	2.00	0.72
Zufällige Antwort	0.2	0.90	0.2	0.96	0.76

Abkürzungen: SD = Standard Deviation, BMI = body mass index, ADHD-RS = Attention Deficit and Hyperactivity Disorder Rating Scale, CGI-S = Clinical Global Impression of Severity, WREMB = Weekly Ratings of Evening and Morning Behavior

### 3.3. Effekt von Atomoxetin auf Symptomschwere - Beurteilungsskalen

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Beurteilungsskalen gezeigt. Somit beziehen sich die Ergebnisse auf die Hypothese 1, die besagt, dass Atomoxetin stärker auf die (subjektiv) in Fremdbeurteilung erfasste Schwere von ADHS-Symptomatik in Personen mit Störung des Sozialverhaltens im Vergleich zu Personen ohne Störung des Sozialverhaltens wirkt.

Tabelle 7: Effektstärken (ES), p-Wert der Wirkung von Atomoxetin versus Placebo und p-Wert des Gruppenvergleichs mit versus ohne ODD/CD der Daten (FAS), die mithilfe der Rating-Skalen ADHD-RS, CGI und WREMB-R erhoben wurden (ANCOVA der LOCF, Veränderung zur Baseline)

	Ohne ODD oder CD		Mit ODD oder CD		Gesamt		Gruppenvergleich P-Wert
	P-Wert	Effektstärke	P-Wert	Effektstärke	P-Wert	Effektstärke	
<b>ADHD-RS</b>							
Gesamtscore	0,001	0,76	<0,001	1,16	<0,001	0,93	0,274
Inattention subscore	0,002	0,75	0,004	0,84	<0,001	0,79	0,824
Hyperactivity/ Impulsivity subscore	0,002	0,72	<0,001	1,37	<0,001	0,98	0,074
<b>CGI-S ADHD</b>							
	0,004	0,61	<0,001	1	<0,001	0,77	0,248
<b>WREMB-R</b>							
Gesamtscore	0,01	0,6	0,001	0,93	<0,001	0,74	0,37
Evening subscore	0,007	0,65	0,001	0,96	<0,001	0,76	0,399
Morning subscore	0,13	0,36	0,011	0,75	0,006	0,52	0,3
Item 11	0,021	0,57	0,054	0,58	0,003	0,57	0,972

Die Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse der Auswertung der verschiedenen Beurteilungsskalen ADHD-RS, CGI und WREMB-R. Die Effektstärken samt Signifikanzniveau sind für die Probanden ohne komorbide ODD/CD bzw. mit ODD/CD sowie für alle Studienteilnehmer im einzelnen dargestellt. Der p-Wert des Gruppenvergleichs zeigt an, ob es zwischen der Gruppe mit und ohne ODD/CD signifikante Unterschiede gibt. Die Sensitivität der Werte des LOCF wurde mittels Kovarianzanalyse erhoben.

Aus der Tabelle geht insgesamt hervor, dass Atomoxetin nicht signifikant stärker auf die ADHS-Symptomatik in Personen mit Störung des Sozialverhaltens im Vergleich zu Personen ohne Störung des Sozialverhaltens wirkt. Die 1. Hypothese kann somit nicht bestätigt werden. Insgesamt kann festgestellt werden, dass Atomoxetin dem Placebo überlegen war, wenn es darum ging, die ADHS-Symptome zu lindern, unabhängig von komorbider ODD/CD (74). Atomoxetin wirkt also gemäß den Beurteilungsskalen auf die ADHS Symptomatik, jedoch nicht stärker bei Probanden mit komorbider Störung des Sozialverhaltens.

Beim Subscore der ADHD-Rating-Skala für „Hyperaktivität/Impulsivität (Hyperactivity/Impulsivity)“ konnte ein Trend für einen Unterschied festgestellt werden.

Der p-Wert des Gruppenvergleichs liegt bei 0,074: Die Symptome der Hyperaktivität und Impulsivität wurden bei Patienten mit komorbider ODD/CD trendweise stärker gemindert werden. Dieser Trend zeigte sich beim Subscore der Unaufmerksamkeit in der ADHD-RS jedoch nicht (p-Wert Gruppenvergleich = 0,82).

Auch anhand der Einschätzung der Symptome durch den CGI und durch den WREMB-R (Weekly Rating of Evening and Morning Behavior-Revised scale) fand sich im Gruppenvergleich kein signifikanter Unterschied. In diesen Skalen besserten sich die ADHD-Patienten mit ODD/CD unter Atomoxetin nicht signifikant mehr als ohne diese Komorbidität. (bei dem Beispiel liegt der p-Wert Wechselwirkung bei 0,25)

### 3.4. Effekt von Atomoxetin auf Maße des Qb-Tests

Die primäre Wirksamkeitsanalyse (MMRM) ergab, dass die Behandlung mit Atomoxetin über einen Zeitraum von acht Wochen einem Placebo signifikant überlegen ist, unabhängig von komorbider ODD/CD. Die Symptome der Hyperaktivität, Unaufmerksamkeit und Impulsivität, gemessen mithilfe des Qb-Tests anhand von zehn primären Variablen, wurden mit Atomoxetin signifikant mehr reduziert als mit Placebo, unabhängig von komorbider ODD/CD (74).

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Qb-Tests hinsichtlich der Unterschiede der Wirksamkeit von Atomoxetin im Vergleich zum Placebo bei ADHS-Patienten mit und ohne ODD/CD gezeigt, um die Hypothese 2 zu testen. Die Ergebnisse ergeben sich aus der Kovarianzanalyse (ANCOVA) der LOCF.

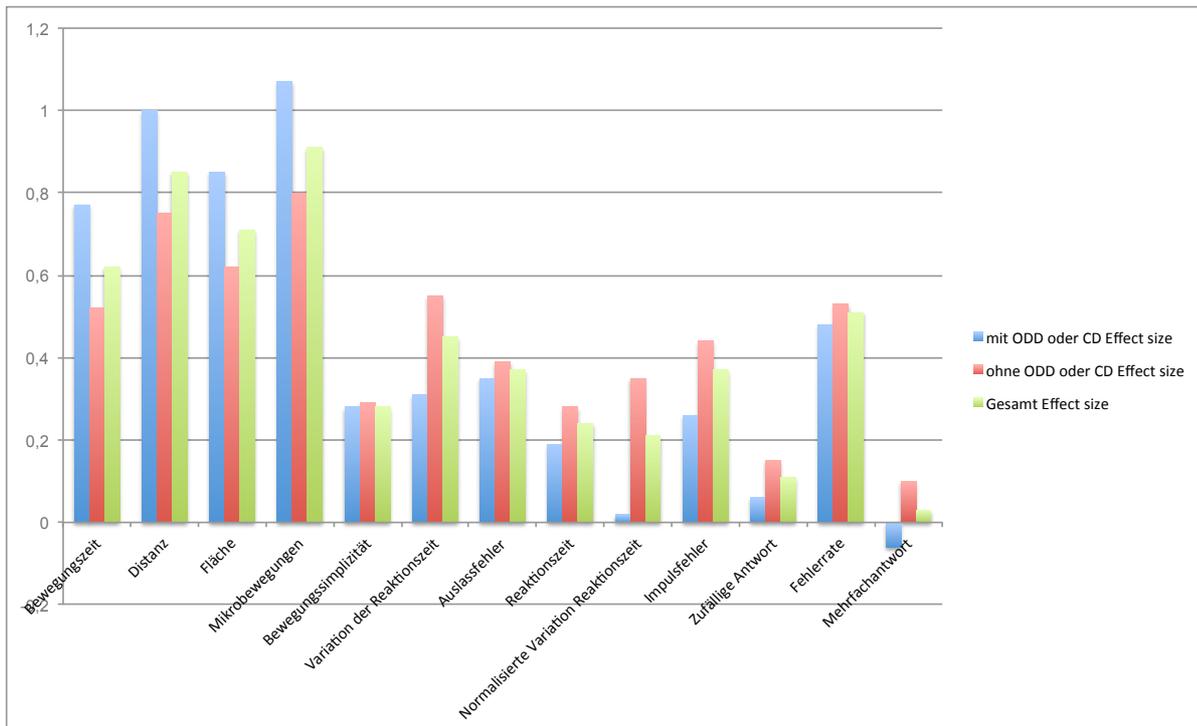
In der Tabelle 8 sind die Effektstärken der Untergruppe mit und ohne ODD/CD, der p-Wert des Gruppenvergleichs des Full Analysis Sets und der Per Protocol Population dargestellt. Der p-Wert gibt den Gruppenvergleich zwischen Behandlung und Komorbidität an, also den Unterschied der Wirksamkeit von Atomoxetin zwischen Probanden mit ODD/CD versus ohne ODD/CD. Kein p-Wert liegt unter dem Signifikanzniveau von 5%. Das bedeutet, dass sich die Wirksamkeit von Atomoxetin im Hinblick auf die mit dem Qb-Test erfassten Variablen nicht unterschied. Somit konnte unsere Hypothese 2 nicht bestätigt werden.

Lediglich für die Variable „Distanz“, die dem Kernsymptom Hyperaktivität zugeordnet ist, zeigte sich im PPP mit einem p-Wert 0,076 ein Trend. Hier ist die Effektstärke der Behandlung mit Atomoxetin in der Gruppe mit ODD/CD trendweise größer als in der Gruppe ohne ODD/CD (1,32 versus 0,81). Ferner lässt sich ein Trend im FAS der „normalisierten Variation der Reaktionszeit“ feststellen (p = 0,078): Die Effektstärke von Atomoxetin ist bei Patienten ohne ODD/CD (0,35) in der Tendenz größer als bei Patienten mit ODD/CD (0,02). Diese Variable dient dem Messen von Unaufmerksamkeit.

Tabelle 8: ANCOVA für die Q- Scores des Qb-Tests (FAS und PPP)

	Effektstärke (FAS)			Effektstärke (PPP)		
	Mit ODD/CD	Ohne ODD/CD	p-Wert*	Mit ODD/CD	Ohne ODD/CD	p-Wert*
<b>Cb-CPT Q-Scores</b>						
<b>Hyperaktivität</b>						
Bewegungszeit	0,77	0,52	0,170	1,04	0,65	0,161
Distanz	1,00	0,75	0,292	1,32	0,81	0,076
Fläche	0,85	0,62	0,264	1,04	0,73	0,241
Mikrobewegungen	1,07	0,80	0,276	1,44	0,94	0,158
Bewegungsimplicität	0,28	0,29	0,971	0,32	0,43	0,730
<b>Unaufmerksamkeit</b>						
Variation der Reaktionszeit	0,31	0,55	0,267	0,58	0,71	0,668
Auslassfehler	0,35	0,39	0,844	0,33	0,50	0,493
Reaktionszeit	0,19	0,28	0,652	0,46	0,38	0,757
normalisierte Variation Reaktionszeit	0,02	0,35	0,078	0,18	0,67	0,135
<b>Impulsivität</b>						
Impulsfehler	0,26	0,44	0,367	0,70	0,74	0,870
Zufällige Antwort	0,06	0,15	0,552	0,27	0,22	0,787
<b>Andere</b>						
Fehlerrate	0,48	0,53	0,806	0,61	0,69	0,768
Mehrfachantwort	-0,06	0,10	0,394	0,02	0,33	0,197

Abbildung 4: Effektstärken innerhalb und zwischen den Untergruppen mit und ohne ODD/CD für die Q-Scores der Variablen des Qb-Tests des Full Analysis Sets.



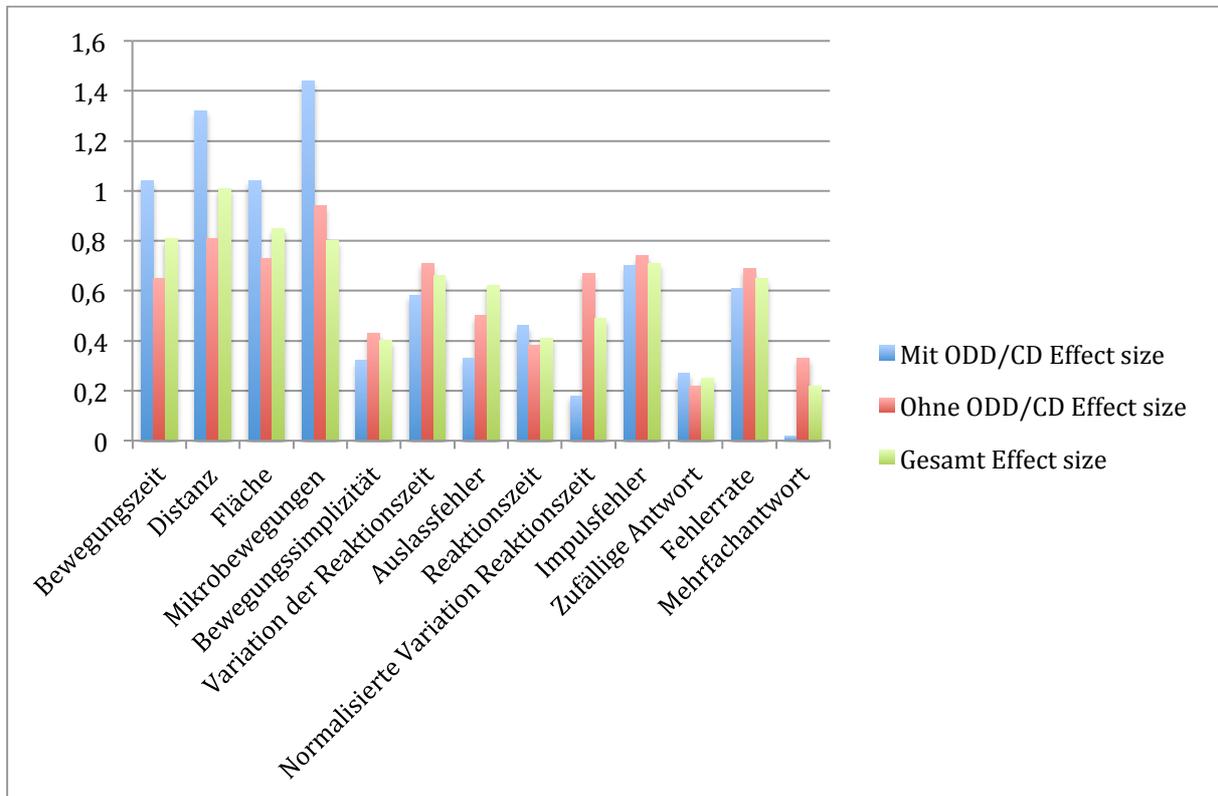
Die Abbildung 4 illustriert die Effektstärken sowohl der Subgruppen mit bzw. ohne ODD/CD als auch die der gesamten Gruppe. Die Werte beziehen sich auf die Effektstärken Q-Scores im Full Analysis Set, zu denen die statistischen Vergleiche der Subgruppen soeben berichtet wurden (Tabelle 8).

Es fällt bei Betrachtung der Balken auf, dass bei den meisten Subskalen, die der Hyperaktivität zugeordnet sind (Bewegungszeit, Distanz, Fläche und Mikrobewegungen, jedoch nicht Bewegungsimplicität), ein größerer numerischer Unterschied zwischen Patienten mit ODD/CD und ohne ODD/CD herrscht als bei den anderen Variablen. Wie oben berichtet (Tabelle 8), war der Unterschied in diesen Subskalen nicht statistisch signifikant und zeigte keinen Trend.

Bei den beiden Variablen der Impulsivität (Impulsfehler und zufällige Antwort) und zum Teil auch bei denen, die der Unaufmerksamkeit (Variation der Reaktionszeit, Reaktionszeit, normalisierte Variation der Reaktionszeit und auch leicht beim Auslassfehler) zugeordnet sind, zeigt sich dagegen in Abbildung 4 ein umgekehrtes Muster: Die Effektstärken der Patienten, die keine ODD oder CD haben, sind numerisch größer. Wie in Tabelle 8 berichtet, sind die Unterschiede für diese Subskalen jedoch ebenfalls nicht signifikant und fand sich nur für die Subskala „

normalisierte Variation der Reaktionszeit“ ein Trend. Die Effektstärke der Variable „Mehrfachantwort“ bei der Untergruppe Patienten mit ODD/CD ist negativ.

Abbildung 5: Effektstärken innerhalb und zwischen den Untergruppen mit und ohne ODD/CD für die Q-Scores der Variablen des Qb-Tests der Per Protocol Population



Die Abbildung 5 illustriert die Effektstärken der PPP-Daten, zu denen die statistischen Gruppenvergleiche ebenfalls bereits oben (Tabelle 8) berichtet wurden. Auch hier sieht man das für die FAS-Daten beschriebene Muster.

Eine separate Auswertung hat es auch mit den Rohwerten (Actual value) gegeben, eine Übersicht ist im Anhang in Tabelle 9 zu finden.

## 4. Diskussion

Die häufigste Komorbidität von ADHS-Patienten im Kindes- und Jugendalter ist eine Störung mit oppositionellem Trotzverhalten (Oppositional Defiant Disorder, ODD) und eine Störung des Sozialverhaltens (Conduct Disorder, CD) (ODD als komorbide Störung in 40–60% der Fälle; CD als komorbide Störung in 14–20% der Fälle, siehe 1.2.2.2.). Das Vorliegen einer dieser Komorbiditäten geht mit mehr ADHS-Symptomen, einem höheren Schweregrad der ADHS-Symptomen und einer schlechteren Prognose einher (60,61,65).

Unterschiedliche Studien haben mit verschiedenen Ansätzen den Zusammenhang von ADHS und ODD bzw. CD untersucht und die Auswirkung der Komorbidität auf die Behandlung beleuchtet. Zum einen suggerieren einige Studienergebnisse, dass Kinder und Erwachsene mit ADHS und ODD oder CD als komorbide Störung von Atomoxetin profitieren (57,60,61,66). Zum anderen haben Studien als Ergebnis, dass Atomoxetin wirksamer bei Patienten ohne ODD/CD sein könnte als bei Patienten mit einer dieser komorbiden Störungen (99). Diese Studienergebnisse wurden mit den gleichen oder mit ähnlichen Beurteilungsskalen erzielt, wie sie hier eingesetzt wurden. Aufgrund der diskrepanten Befunde stellt sich die Frage, ob eine komorbide ODD oder CD einen Einfluss auf die Wirksamkeit von Atomoxetin in der Behandlung einer ADHS hat. Dieser Frage ist die vorliegende Arbeit nachgegangen.

In dieser Arbeit ging es konkret darum, wie sich komorbide Störungen des Sozialverhaltens auf den Therapieeffekt von Atomoxetin bei Kindern mit ADHS auswirken. In Erweiterung zu den in den oben genannten Studien benutzten Beurteilungsskalen, wurden zudem Ergebnisse mit einem Computer basierten Continuous Performance Test (cbCPT) kombiniert mit einem Motion Tracking Device (Qb-Test) generiert, um Aufschluss über die Widersprüche zwischen verschiedenen Studien zu erlangen. Die übergeordnete Hypothese war, dass Atomoxetin stärker auf die Schwere von ADHS-Symptomatik in Personen mit Störung des Sozialverhaltens im Vergleich zu Personen ohne Störung des Sozialverhaltens wirkt. Konkret wurden zwei Hypothesen getestet werden:

Hypothese 1: Atomoxetin wirkt stärker auf die (subjektiv) in Fremdbeurteilung erfasste Schwere von ADHS-Symptomatik in Personen mit Störung des Sozialverhaltens im Vergleich zu Personen ohne Störung des Sozialverhaltens.

Hypothese 2: Atomoxetin wirkt stärker auf die (objektiv) in einer Computer-basierten Testung erfasste Schwere von ADHS-Symptomatik in Personen mit Störung des Sozialverhaltens im Vergleich zu Personen ohne Störung des Sozialverhaltens.

#### 4.1. Methode bzw. Datenerhebung

Bei mithilfe von Beurteilungsskalen erhobenen Daten spielt die Einschätzung des Raters immer eine Rolle. Daher ist ein Ratertraining vor Beginn der Datenerhebung zur Optimierung der Interraterreliabilität und Reduktion des Raterbias wichtig.

Bei der zugrunde liegenden Studie wurde über die etablierten Beurteilungsskalen hinaus der Qb-Test zur Erhebung objektiver Befunde eingesetzt. Wie oben beschrieben, handelt es sich um einen computerbasierten Leistungs- und Aktivitätstest, der keinerlei Rating von außen erfordert. Die Ergebnisse dieses Tests geben objektiven Aufschluss über die Symptome der ADHS (86,88). Zudem werden die Variablen des Tests den Kernsymptomen der ADHS zugeordnet. Die Symptome der ADHS und ihre Veränderung im Zeitverlauf konnten mit dieser Methode unabhängig von der Komorbidität ODD/CD erfasst werden.

#### 4.2. Diskussion der Baseline-Daten

Die Baseline-Charakteristika der Patienten in der zugrunde liegende Studie sind vergleichbar mit den Baseline-Charakteristika anderer placebokontrollierter Atomoxetin-Studien (99). Ein signifikanter Unterschied zeigte sich nicht.

Werden die Baseline-Charakteristika der Untergruppen mit bzw. ohne ODD/CD, die für diese Arbeit relevant sind, beleuchtet, so sind sie generell vergleichbar. Es gab die Tendenz, dass die Familienanamnese für ADHS bei den Patienten mit Komorbidität häufiger positiv war, wenn auch nicht statistisch signifikant. Das könnte daran liegen, dass ADHS und ODD/CD gemeinsame genetische Faktoren teilen (100).

Einen statistisch signifikanten Unterschied gab es im ADHD-RS-Gesamtscore und dem Subscore „Unaufmerksamkeit“, der bei den Patienten mit der komorbiden Störung des Sozialverhaltens höher war. Das heißt, dass die Probanden mit komorbider Störung mit oppositionellem Trotzverhalten bzw. Störung des Sozialverhaltens in diesem Fragebogen schwerere ADHS-Symptome gezeigt haben. Auch bei den Subscores „Hyperaktivität und Impulsivität“ zeigt sich eine Tendenz in die gleiche Richtung, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Dieses Ergebnis könnte daher rühren, dass

sich Symptome von ODD und CD mit Symptomen der ADHS überlappen, sodass die ADHS-Symptomschwere von dem Rater im Sinne eines Halo-Effekts als stärker eingeschätzt wurde und auf diese Weise in die Beurteilung eingeflossen sind. Dann wäre von einem „rater bias“ auszugehen. Dagegen spricht allerdings, dass eine Symptomüberlappung von ADHS und ODD/CD eher bei den Symptomen Hyperaktivität und/oder Impulsivität besteht und weniger bei dem Symptom Unaufmerksamkeit (60). Die signifikanten Unterschiede lagen jedoch bei dem Subscore „Unaufmerksamkeit“.

Eine solche Tendenz der Baseline-Charakteristika wie bei der ADHD-RS zeigten sich bei keiner Variablen des Qb-Tests. Hier waren die Werte der Baseline-Erhebung bei Probanden mit und ohne ODD und CD allesamt vergleichbar, auch konnten keine Tendenzen festgestellt werden.

Eine Erklärung für diesen Befund könnte sein, dass der Qb-Test die Symptome der ADHS objektiver messen und klarer von Symptomen der komorbide Störung des Sozialverhaltens (ODD/CD) abgrenzen kann, als das durch Beurteilungsskalen erfasst werden kann. Das könnte daher rühren, dass der Qb-Test Symptome von ODD und CD zu einem geringeren Maße misst. Damit wäre die Annahme eines Raterbias gestützt. Warum ein signifikanter Unterschied beim Gesamtscore wie auch beim Unaufmerksamkeits-Subscore besteht, wäre damit allerdings nicht erklärt.

Für die Analyse des Behandlungseffekts von Atomoxetin wurden die unterschiedlichen Werte der Baseline adjustiert. Abgesehen von den oben genannten Punkten sind die Baseline-Charakteristika der beiden Gruppen vergleichbar.

#### 4.3. Diskussion der Ergebnisse

Die erste Hypothese dieser Arbeit war, dass Atomoxetin auf die durch Beurteilungsskalen erfasste Schwere von ADHS-Symptomatik stärker bei Personen mit Störung des Sozialverhaltens im Vergleich zu Personen ohne Störung des Sozialverhaltens wirkt. Dies konnte nicht bestätigt werden.

Auch die zweite Hypothese, dass Atomoxetin stärker auf die in einer Computer-basierten Testung erfasste Schwere von ADHS-Symptomatik in Personen mit Störung des Sozialverhaltens im Vergleich zu Personen ohne Störung des Sozialverhaltens wirkt, konnte nicht bestätigt werden. Kein p-Wert im Gruppenvergleich war signifikant. Lediglich konnten Trends ausgemacht werden, die im Folgenden besprochen werden.

Schaut man sich zunächst die Post-Baseline-Daten der Beurteilungsskalen an, zeigt sich – gemessen an der ADHD-RS – eine Verbesserung der ADHS-Symptome generell. Indes ist eine Tendenz ( $p$ -Wert des Gruppenvergleichs = 0,074) bei den Effektstärken der Subscores für Hyperaktivität und Impulsivität zu sehen. Mit ODD/CD lag die Effektstärke bei 1,37, ohne bei 0,72. Hervorzuheben ist, dass die Werte der Baseline adjustiert wurden, das heißt, dass die gefundene Tendenz nicht durch die ungleiche Baseline bedingt sein kann. Einen Trend, wie bei dem Subscore für Hyperaktivität und Impulsivität im ADHD-RS, wurde weder bei dem Subscore für Unaufmerksamkeit noch beim Gesamtscore (total score) beobachtet. Demzufolge könnten ADHS-Patienten mit komorbider ODD/CD, was die Hyperaktivität und Impulsivität angeht, in einem größerem Maß von einer Therapie mit Atomoxetin profitieren als Patienten ohne diese Komorbidität.

Neuere Metaanalysen sprechen jedoch auch gegen diese These (68). Hier zeigte sich ebenfalls, dass eine komorbide Störung des Sozialverhaltens keinen Einfluss auf den Behandlungseffekt von Atomoxetin habe.

Auch die Parameter der übrigen Beurteilungsskalen zeigen keine signifikanten Unterschiede an.

Insgesamt gab es keine signifikanten Unterschiede in den Ergebnissen des Qb-Tests. Im Hinblick auf die Qb-Testparameter zeichnete sich der Trend ab, dass die Effektstärke von der Variablen „normalisierten Variation der Reaktionszeit“ höher war bei Patienten ohne ODD/CD, was dem Kernsymptom Unaufmerksamkeit zugerechnet wird. Ein signifikanter Behandlungseffekt von Atomoxetin konnte bei der Variablen „normalisierten Variation der Reaktionszeit“ nur bei den Patienten ohne ODD/CD nachgewiesen werden. Gegenläufig dazu standen die Parameter, die Hyperaktivität anzeigen.

Bei dem Parameter „Distanz“, das der „Hyperaktivität“ zugeordnet wird, etwa gibt es in dem Per-Protocol-Population zwischen den beiden Gruppen (mit bzw. ohne ODD/CD) eine Annäherung an ein Signifikanzniveau mit 7,6%. Die Effektstärke bei den Probanden mit ODD/CD ist hierbei numerisch höher. Dies deutet an, dass die Behandlung mit Atomoxetin in der Gruppe mit ODD/CD trendweise einen höheren Effekt bei dem Kernsymptom Hyperaktivität hat.

Dieses Ergebnis stimmt mit dem Subscore der ADHD-Rating-Skala wie oben beschrieben überein. Hingegen findet man ein entgegengesetztes Ergebnis bei den

beiden Parametern der Impulsivität, Impulsfehler und zufällige Antwort. Dort zeigten sich keine Unterschiede oder Trends. Mit der ADHD-RS werden Impulsivität und Hyperaktivität gemeinsam in einem Subscore erfasst. Im Gegensatz dazu werden die Kernsymptome Hyperaktivität und Impulsivität durch den Qb-Test getrennt erfasst.

Das ist einer der Vorteile des Qb-Tests. Durch einen Fragebogen, wie der gut etablierte ADHD-RS, lassen sich die Kernsymptome außerhalb der nach DSM-IV bestimmten Subtypen nicht abgrenzen. Daher können die Kernsymptome Hyperaktivität und Impulsivität nicht klar unterschieden werden (101).

Insgesamt wurde Atomoxetin gut vertragen, während der Studie traten keine schweren unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen auf. Das in dieser Studie beobachtete Verträglichkeitsprofil stimmt mit den Verträglichkeitsprofilen aus anderen Atomoxetin-Studien weitgehend überein. Die im Laufe der Studie aufgetretenen Nebenwirkungen sind allesamt in der Fachinformation aufgeführt, das heißt, im Laufe der Studie traten keine unerwarteten unerwünschte Ereignisse auf.

#### 4.4. Einschränkungen der Arbeit

Die Einschränkungen der Studie liegen in der relativ kurzen Beobachtungsdauer von 8 Wochen.

Eine weitere Einschränkung könnte die relativ enge und intensive Evaluation und Betreuung der Probanden durch einen Arzt gewesen sein. An einem Tag der Datenerhebung evaluierte der Arzt den Probanden dreimal anhand klinischer Beurteilungsskalen, was die Einschätzung des Arztes beeinflussen könnte. Das könnte zu einer besseren Differenzierung zwischen Non-Responder in der Placebogruppe und Responder in der Atomoxetingruppe geführt haben. Zudem hatte der evaluierende Arzt Zugang zu den Ergebnissen des Qb-Tests, sodass die Kenntnis der Testergebnisse in die klinische Beurteilung und damit in das Rating des Arztes eingegangen sein könnte. Der Zugang zu den Testparametern des Qb-Tests spiegelt jedoch ein gewöhnliches klinisches Setting wider. Das Verblinden des evaluierenden Arztes gegenüber dem Qb-Test-Ergebnis wäre hingegen eine experimentelle und damit artifizielle Situation gewesen, was unter Umständen andere Einflussfaktoren hätte nach sich ziehen können.

Eine weitere Einschränkung dieser Studie ist, dass ihr Fokus auf den ADHS-Symptomen lag und die Symptomschwere von ODD/CD nicht mit der gleichen Akribie

erhoben bzw. verfolgt wurde. Daher lässt sich nicht beurteilen, ob die Verbesserung der ADHS-Symptome mit einer Verbesserung von ODD/CD-Symptomen verbunden war, worauf eine ähnliche Studie hindeutet (66).

Darüber hinaus wurde die ODD/CD-Diagnose vom Prüfarzt auf der Grundlage der DSM-IV TR-Kriterien klinisch festgestellt und nicht mit einem standardisierten diagnostischen Interview oder Fragebogen validiert.

Schließlich haben Analysen zu dem Gruppenvergleich, wie sie hier verwendet werden, im Allgemeinen eine geringe statistische Aussagekraft, da die Power für die gesamte Stichprobe und nicht für Untergruppen bestimmt wird. Daher sollten Trends dennoch berücksichtigt werden. Sie bilden die Grundlage für weitere Forschungen.

#### 4.5. Hauptaussage

Ausgehend von der Frage, ob eine komorbide Störung des Sozialverhaltens bzw. ODD und/oder CD die Wirkung von Atomoxetin auf ADHS-Symptome modifiziert, zeigen die Ergebnisse keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Behandlungseffekts von Atomoxetin. Weder Hypothese 1, die diese Frage anhand von Beurteilungsskalen überprüfte, noch Hypothese 2, dass Atomoxetin stärker auf die (objektiv) in einer Computer-basierten Testung erfasste Schwere von ADHS-Symptomatik in Personen mit ODD/CD im Vergleich zu Personen ohne ODD/CC wirkt, konnte bestätigt werden.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass Atomoxetin die Symptomschwere von ADHS im Vergleich zu einem Placebo reduziert. Zudem wurde der positive Effekt von Atomoxetin auf die ADHS (Exekutivfunktionen, Inhibitionskontrolle und Hyperaktivität) durch die Parameter des Qb-Tests deutlich.

Die Studie hat entgegen unserer Hypothesen ergeben, dass Atomoxetin die ADHS-Symptome verbessert, unabhängig davon, ob Betroffene eine komorbide Störung des Sozialverhaltens aufweisen oder nicht.

Aufgrund der Ergebnisse der Studie, die keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zeigen, lässt sich keine unterschiedliche Behandlung mit Atomoxetin der ADHS bei Patienten mit oder ohne Störung des Sozialverhaltens rechtfertigen.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Bartens W. Kinder und ADHS: Ritalin für Vierjährige. sueddeutsche.de [Internet]. 25. Oktober 2011 [zitiert 17. Juli 2012]; Verfügbar unter: <http://www.sueddeutsche.de/gesundheit/hyperaktivitaetsyndrom-adhs-ritalin-fuer-vierjaehrige-1.1172284>
2. Hoffmann C. Ritalin gegen ADHS Wo die wilden Kerle wohnten. FAZNET [Internet]. 16. Februar 2012 [zitiert 17. Juli 2012]; Verfügbar unter: <http://www.faz.net/aktuell/politik/inland/ritalin-gegen-adhs-wo-die-wilden-kerle-wohnten-11645933.html>
3. Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C, Biederman J. The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry*. Juni 2003;2(2):104–13.
4. Kahl K, Puls JH, Schmid G. Praxishandbuch ADHS : Diagnostik und Therapie für alle Altersstufen 27 Tabellen. Stuttgart: Thieme; 2007.
5. Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 16. Juli 2005;366(9481):237–48.
6. Mental Health in the United States: Prevalence of Diagnosis and Medication Treatment for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder --- United States, 2003. Centers of Disease Control and Prevention (CDC). 2. September 2005;54:842–7.
7. Brühl B, Lehmkuhl G. Der Fremdbeurteilungsbogen für hyperkinetische Störungen (FBB-HKS) - Prävalenz hyperkinetischer Störungen im Elternurteil und psychometrische Kriterien. *Kindheit und Entwicklung*. 2000;(Volume 2, Nummer 2):116–26.
8. Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, Rohde LA, Sonuga-Barke EJ, Tannock R, Franke B. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature Reviews Disease Primers*. 6. August 2015;15020.
9. Döpfner M, Fröhlich J, Lehmkuhl G. Leitfaden Kinder- und Jugendpsychotherapie (Bd.1). Hyperkinetische Störungen. Göttingen: Hogrefe; 2000.
10. Weltgesundheitsorganisation (WHO), Herausgeber. Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F) ; klinisch-diagnostische Leitlinien. 8.,

überarb. Aufl., unter Berücksichtigung der Änderungen entsprechend ICD-10-GM 2011. Bern: Huber; 2011. 455 S.

11. American Psychiatric Association (APA), Herausgeber. Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen: Textrevision - DSM-IV-TR. übersetzt nach der Textrevision der 4. Aufl. Göttingen; Bern; Toronto; Seattle: Hogrefe; 2003. 1001 S.
12. Maziade M, Rouleau N, Lee B, Rogers A, Davis L, Dickson R. Atomoxetine and neuropsychological function in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a pilot study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. Dezember 2009;19(6):709–18.
13. Taylor E, Döpfner M, Sergeant J, Asherson P, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, Rothenberger A, Sonuga-Barke EJ, Steinhausen HC, Zuddas A. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder -- first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2004;13 Suppl 1:17-30.
14. Remschmidt H. Multiaxiales Klassifikationsschema für psychische Störungen des Kindes- und Jugendalters nach ICD-10 der WHO : mit einem synoptischen Vergleich von ICD-10 mit DSM-IV. 5., vollst. überarb. und erw. Aufl. Bern [u.a.]: Huber; 2006.
15. DiScala C, Lescohier I, Barthel M, Li G. Injuries to children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics*. Dezember 1998;102(6):1415–21.
16. Banaschewski T, Roessner V, Uebel H, Rothenberger A. Neurobiologie der Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS). *Kindheit und Entwicklung*. Juli 2004;13(3):137–47.
17. Doyle AE. Executive functions in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006;67 Suppl 8:21–6.
18. Aguiar A, Eubig PA, Schantz SL. Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: A Focused Overview for Children’s Environmental Health Researchers. *Environmental Health Perspectives*. 9. September 2010;118(12):1646–53.
19. American Psychiatric Association. Diagnostic criteria from DSM-IV-TR. Washington, D.C.: The Association; 2000.
20. Woo BSC, Rey JM. The validity of the DSM-IV subtypes of attention-

deficit/hyperactivity disorder. *Aust N Z J Psychiatry*. Mai 2005;39(5):344–53.

21. Grosse KP, Skrodzki K K. ADHS bei Kindern und Jugendlichen. Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e.V. Aktualisierte Fassung 2007. In: Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin eV Leitlinien Kinder- und Jugendmedizin. München und Jena: Elsevier: Urban & Fischer; 2007.
22. Rösler M, Retz W, Retz-Junginger P, Hengesch G, Schneider M, Supprian T, u. a. Prevalence of attention deficit-/hyperactivity disorder (ADHD) and comorbid disorders in young male prison inmates. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. Dezember 2004;254(6):365–71.
23. Schmidt M. Verlauf von psychischen Störungen bei Kindern und Jugendlichen. *Deutsches Ärzteblatt*. Oktober 2004;101 (38):2536–2541.
24. Retz-Junginger P, Sobanski E, Alm B, Retz W, Rösler M. [Age and gender aspects of attention-deficit hyperactivity disorder]. *Nervenarzt*. Juli 2008;79(7):809–19.
25. di Michele F, Prichep L, John ER, Chabot RJ. The neurophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Int J Psychophysiol*. Oktober 2005;58(1):81–93.
26. Blum K, Chen AL-C, Braverman ER, Comings DE, Chen TJH, Arcuri V, Blum SH, Downs BW, Waite RL, Notaro A, Lubar J, Williams L, Prihoda TJ, Palomo T, Oscar-Bermann M. Attention-deficit-hyperactivity disorder and reward deficiency syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat*. Oktober 2008;4(5):893–918.
27. Heiser P, Friedel S, Dempfle A, Konrad K, Smidt J, Grabarkiewicz J, Herpenz-Dahlmann B, Remschmidt H, Hebebrand J. Molecular genetic aspects of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. Oktober 2004;28(6):625–41.
28. Bradley JD, Golden CJ. Biological contributions to the presentation and understanding of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review. *Clin Psychol Rev*. August 2001;21(6):907–29.
29. Sunohara GA, Roberts W, Malone M, Schachar RJ, Tannock R, Basile VS, Wigal T, Wigal SB, Schuck S, Moriarty J, Swanson JM, Kennedy JL, Barr CL. Linkage of the dopamine D4 receptor gene and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Dezember 2000;39(12):1537–42.

30. Asherson PJ, Curran S. Approaches to gene mapping in complex disorders and their application in child psychiatry and psychology. *Br J Psychiatry*. August 2001;179:122–8.
31. El-Faddagh M, Laucht M, Maras A, Vöhringer L, Schmidt MH. Association of dopamine D4 receptor (DRD4) gene with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in a high-risk community sample: a longitudinal study from birth to 11 years of age. *J Neural Transm*. Juli 2004;111(7):883–9.
32. Barr CL, Wigg KG, Bloom S, Schachar R, Tannock R, Roberts W, Malone M, Kennedy JL. Further evidence from haplotype analysis for linkage of the dopamine D4 receptor gene and attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet*. 12. Juni 2000;96(3):262–7.
33. Curran S, Mill J, Tahir E, Kent L, Richards S, Gould A, Hockett L, Sharp J, Batten C, Fernando S, Ozbay F, Yazgan Y, Simonoff E, Thompson M, Taylor E, Asherson P. Association study of a dopamine transporter polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder in UK and Turkish samples. *Mol Psychiatry*. Juli 2001;6(4):425–8.
34. Swanson JM, Flodman P, Kennedy J, Spence MA, Moyzis R, Schuck S, Murias M, Moriarity J, Barr C, Smith M, Posner M. Dopamine genes and ADHD. *Neurosci Biobehav Rev*. Januar 2000;24(1):21–5.
35. Wang YM, Xu F, Gainetdinov RR, Caron MG. Genetic approaches to studying norepinephrine function: knockout of the mouse norepinephrine transporter gene. *Biol Psychiatry*. 1. November 1999;46(9):1124–30.
36. Barr CL, Kroft J, Feng Y, Wigg K, Roberts W, Malone M, Ickowicz A, Schachar R, Tannock R, Kennedy JL. The norepinephrine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet*. 8. April 2002;114(3):255–9.
37. Comings DE, Gade-Andavolu R, Gonzalez N, Wu S, Muhleman D, Blake H, Dietz G, Saucier G, MacMurray JP. Comparison of the role of dopamine, serotonin, and noradrenaline genes in ADHD, ODD and conduct disorder: multivariate regression analysis of 20 genes. *Clin Genet*. März 2000;57(3):178–96.
38. Teicher M, Andersen S, Navalta C, Polcari A, Kim D. Neuropsychiatric disorders of childhood and adolescence. In: *The American Psychiatric Publishing Textbook of*

Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences. Washington, D.C.: American Psychiatric Publishing; 2002. S. 1069–119.

39. Ferry B, Roozendaal B, McGaugh JL. Role of norepinephrine in mediating stress hormone regulation of long-term memory storage: a critical involvement of the amygdala. *Biol Psychiatry*. 1. November 1999;46(9):1140–52.

40. Friedman JI, Adler DN, Davis KL. The role of norepinephrine in the pathophysiology of cognitive disorders: potential applications to the treatment of cognitive dysfunction in schizophrenia and Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*. 1. November 1999;46(9):1243–52.

41. Nestler EJ, Alreja M, Aghajanian GK. Molecular control of locus coeruleus neurotransmission. *Biol Psychiatry*. 1. November 1999;46(9):1131–9.

42. Stahl SM. Neurotransmission of cognition, part 2. Selective NRIs are smart drugs: exploiting regionally selective actions on both dopamine and norepinephrine to enhance cognition. *J Clin Psychiatry*. Februar 2003;64(2):110–1.

43. Cheon K-A, Ryu YH, Kim Y-K, Namkoong K, Kim C-H, Lee JD. Dopamine transporter density in the basal ganglia assessed with [123I]IPT SPET in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Februar 2003;30(2):306–11.

44. Dougherty DD, Bonab AA, Spencer TJ, Rauch SL, Madras BK, Fischman AJ. Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 18. Dezember 1999;354(9196):2132–3.

45. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, Blumenthal JD, James RS, Ebens CL, Walter JM, Zijdenbos A, Evans AC, Giedd JN, Rapoport JL. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA*. 9. Oktober 2002;288(14):1740–8.

46. Casey BJ, Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Schubert AB, Vauss YC, Vaituzis AC, Dickstein DP, Sarfatti SE, Rapoport JL. Implication of right frontostriatal circuitry in response inhibition and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. März 1997;36(3):374–83.

47. Berquin PC, Giedd JN, Jacobsen LK, Hamburger SD, Krain AL, Rapoport JL, Castellanos FX. Cerebellum in attention-deficit hyperactivity disorder: a morphometric MRI study. *Neurology*. April 1998;50(4):1087–93.
48. Amen DG, Carmichael BD. High-resolution brain SPECT imaging in ADHD. *Ann Clin Psychiatry*. Juni 1997;9(2):81–6.
49. Ernst M, Zametkin AJ, Phillips RL, Cohen RM. Age-related changes in brain glucose metabolism in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and control subjects. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1998;10(2):168–77.
50. Ernst M, Liebenauer LL, King AC, Fitzgerald GA, Cohen RM, Zametkin AJ. Reduced brain metabolism in hyperactive girls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. August 1994;33(6):858–68.
51. Fegert JM, Eggers C, Resch F. Hyperkinetische Störungen. In: *Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters* [Internet]. Berlin: Springer; 2012 [zitiert 21. Juli 2012]. S. 889–909. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-19846-5>
52. Turgay A. Psychopharmacological treatment of oppositional defiant disorder. *CNS Drugs*. 2009;23(1):1–17.
53. Freitag CM, Retz W, Banaschewski T, Herausgeber. *ADHS und komorbide Erkrankungen: neurobiologische Grundlagen und diagnostisch-therapeutische Praxis bei Kindern und Erwachsenen*. 1. Aufl. Stuttgart: Kohlhammer; 2007. 172 S.
54. Loeber R, Burke J, Pardini DA. Perspectives on oppositional defiant disorder, conduct disorder, and psychopathic features. *J Child Psychol Psychiatry*. Januar 2009;50(1–2):133–42.
55. Burke JD, Loeber R, Birmaher B. Oppositional defiant disorder and conduct disorder: a review of the past 10 years, part II. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. November 2002;41(11):1275–93.
56. Loeber R, Burke JD, Lahey BB, Winters A, Zera M. Oppositional defiant and conduct disorder: a review of the past 10 years, part I. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Dezember 2000;39(12):1468–84.

57. Hazell P. Review of attention-deficit/hyperactivity disorder comorbid with oppositional defiant disorder. *Australas Psychiatry*. Dezember 2010;18(6):556–9.
58. Costello EJ, Mustillo S, Erkanli A, Keeler G, Angold A. Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. *Arch Gen Psychiatry*. August 2003;60(8):837–44.
59. Ford T, Goodman R, Meltzer H. The British Child and Adolescent Mental Health Survey 1999: the prevalence of DSM-IV disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Oktober 2003;42(10):1203–11.
60. Newcorn JH, Spencer TJ, Biederman J, Milton DR, Michelson D. Atomoxetine treatment in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid oppositional defiant disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. März 2005;44(3):240–8.
61. Biederman J, Spencer TJ, Newcorn JH, Gao H, Milton DR, Feldman PD, Witte MM. Effect of comorbid symptoms of oppositional defiant disorder on responses to atomoxetine in children with ADHD: a meta-analysis of controlled clinical trial data. *Psychopharmacology (Berl)*. Januar 2007;190(1):31–41.
62. McBurnett K, Pfiffner LJ. Treatment of aggressive ADHD in children and adolescents: conceptualization and treatment of comorbid behavior disorders. *Postgrad Med*. November 2009;121(6):158–65.
63. Gathright MM, Tyler LH. Disruptive Behaviors in Children and Adolescents [Internet]. 2014. Verfügbar unter: <http://psychiatry.uams.edu/files/2015/02/disruptive.pdf>
64. Kaplan S, Heiligenstein J, West S, Busner J, Harder D, Dittmann R, Casat C, Wernicke JF. Efficacy and safety of atomoxetine in childhood attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid oppositional defiant disorder. *J Atten Disord*. Oktober 2004;8(2):45–52.
65. Dell’Agnello G, Maschietto D, Bravaccio C, Calamoneri F, Masi G, Curatolo P, Besana D, Mancini F, Rossi A, Poole L, Escobar R, Zuddas A; LYCY Study Group. Atomoxetine hydrochloride in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid oppositional defiant disorder: A placebo-controlled Italian study. *Eur Neuropsychopharmacol*. November 2009;19(11):822–34.

66. Dittmann RW, Schacht A, Helsberg K, Schneider-Fresenius C, Lehmann M, Lehmkuhl G, Wehmeier PM. Atomoxetine versus placebo in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid oppositional defiant disorder: a double-blind, randomized, multicenter trial in Germany. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. April 2011;21(2):97–110.
67. Bangs ME, Hazell P, Danckaerts M, Hoare P, Coghill DR, Wehmeier PM, Williams DW, Moore RJ, Levine L; Atomoxetine ADHD/ODD Study Group. Atomoxetine for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder. *Pediatrics*. Februar 2008;121(2):e314-320.
68. van Wyk GW, Hazell PL, Kohn MR, Granger RE, Walton RJ. How oppositionality, inattention, and hyperactivity affect response to atomoxetine versus methylphenidate: a pooled meta-analysis. *J Atten Disord*. Mai 2012;16(4):314–24.
69. Remschmidt H, Quaschner K, Aster S von, Herausgeber. *Kinder- und Jugendpsychiatrie: eine praktische Einführung ; 175 Tabellen*. 6., überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2011. 552 S.
70. National Collaborating Centre for Mental Health (Great Britain), National Institute for Health and Clinical Excellence (Great Britain), British Psychological Society, Royal College of Psychiatrists. *Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management of ADHD in children, young people, and adults*. Leicester; London: British Psychological Society ; Royal College of Psychiatrists; 2009.
71. Jensen PS, Hinshaw SP, Swanson JM, Greenhill LL, Conners CK, Arnold LE, Abikoff HB, Elliott G, Hechtman L, Hoza B, March JS, Newcorn JH, Severe JB, Vitiello B, Wells K, Wigal T. Findings from the NIMH Multimodal Treatment Study of ADHD (MTA): implications and applications for primary care providers. *J Dev Behav Pediatr*. Februar 2001;22(1):60–73.
72. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, Herausgeber. *Leitlinien zu Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter: mit 9 Tabellen*. 3. überarb. und erw. Aufl. Köln: Dt. Ärzte-Verl; 2007. 488 S.
73. Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Threlkeld PG,

Heiligenstein JH, Morin SM, Gehlert DR, Perry KW. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*. November 2002;27(5):699–711.

74. Wehmeier PM, Schacht A, Ulberstad F, Lehmann M, Schneider-Fresenius C, Lehmkuhl G, Dittmann RW, Banaschewski T. Does Atomoxetine Improve Executive Function, Inhibitory Control, and Hyperactivity?: Results From a Placebo-Controlled Trial Using Quantitative Measurement Technology. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. Oktober 2012;32(5):653–60.

75. Wehmeier PM, Kipp L, Banaschewski T, Dittmann RW, Schacht A. Does Comorbid Disruptive Behavior Modify the Effects of Atomoxetine on ADHD Symptoms as Measured by a Continuous Performance Test and a Motion Tracking Device? *J Atten Disord*. Juli 2015;19(7):591–602.

76. Wehmeier PM, Schacht A, Minarzyk A, Schneider-Fresenius C, Lehmann M, Lehmkuhl G, Dittmann RW, Banaschewski T. Does Atomoxetine improve executive function and inhibitory control as measured by an objective computer-based test? A randomized, placebo-controlled study. *European Psychiatry*. München: Elsevier; 2010;25(1):1482

77. Döpfner M, Görtz-Dorten A, Lehmkuhl G. Diagnostik-System für psychische Störungen nach ICD-10 und DSM-IV für Kinder und Jugendliche – II. Bern: Verlag Hans Huber, Hogrefe AG; 2008.

78. DuPaul G, Power T, Anastopoulos A, Reid R. ADHD Rating Scale-IV: Checklists, Norms, and Clinical Interpretations. In New York: The Guilford Press; 1998. S. 28–42.

79. Faries DE, Yalcin I, Harder D, Heiligenstein JH. Validation of the ADHD Rating Scale as a clinician administered and scored instrument. *Journal of Attention Disorders*. 1. Januar 2001;5(2):107–15.

80. Döpfner M, Görtz-Dorten A, Lehmkuhl G. DISYPS-II Diagnostik-System für psychische Störungen nach ICD-10 und DSM-IV für Kinder und Jugendliche - II. Huber; 2009.

81. Barkmann C, Schulte-Markwort M, Brähler E, Herausgeber. Klinisch-

psychiatrische Ratingskalen für das Kindes- und Jugendalter. Göttingen: Hogrefe; 2011. 503 S. (Diagnostik für Klinik und Praxis).

82. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology [Internet]. Rockville, Md: U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs; 1976. 616 S. (DHEW publication ; no. (ADM) 76-338). Verfügbar unter: <https://archive.org/details/ecdeuassessmentm1933guyw>

83. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)*. Juli 2007;4(7):28–37.

84. Wehmeier PM, Dittmann RW, Schacht A, Helsberg K, Lehmkuhl G. Morning and evening behavior in children and adolescents treated with atomoxetine once daily for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): Findings from two 24-week, open-label studies. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*. 2009;3(1):5.

85. Wehmeier PM, Schacht A, Wolff C, Otto WR, Dittmann RW, Banaschewski T. Neuropsychological outcomes across the day in children with attention-deficit/hyperactivity disorder treated with atomoxetine: results from a placebo-controlled study using a computer-based continuous performance test combined with an infra-red motion-tracking device. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. Oktober 2011;21(5):433–44.

86. Schechter MD, Timmons GD. Objectively measured hyperactivity--I. Comparison with normal controls. *J Clin Pharmacol*. Juni 1985;25(4):269–75.

87. Halperin JM, Matier K, Bedi G, Sharma V, Newcorn JH. Specificity of inattention, impulsivity, and hyperactivity to the diagnosis of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. März 1992;31(2):190–6.

88. Teicher MH, Ito Y, Glod CA, Barber NI. Objective measurement of hyperactivity and attentional problems in ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. März 1996;35(3):334–42.

89. Heiser P, Frey J, Smidt J, Sommerlad C, Wehmeier PM, Hebebrand J, Remschmidt H. Objective measurement of hyperactivity, impulsivity, and inattention in children with hyperkinetic disorders before and after treatment with methylphenidate.

Eur Child Adolesc Psychiatry. April 2004;13(2):100–4.

90. Ulberstad F. QbTest Technisches Manual. Rev E; 2012.

91. Paulus MP, Geyer MA. A temporal and spatial scaling hypothesis for the behavioral effects of psychostimulants. *Psychopharmacology (Berl)*. 1991;104(1):6–16.

92. Denckla MB. Research on executive function in a neurodevelopmental context: Application of clinical measures. *Developmental Neuropsychology*. Januar 1996;12(1):5–15.

93. Tannock R. Attention deficit hyperactivity disorder: advances in cognitive, neurobiological, and genetic research. *J Child Psychol Psychiatry*. Januar 1998;39(1):65–99.

94. Barkley RA. The ecological validity of laboratory and analogue assessment methods of ADHD symptoms. *J Abnorm Child Psychol*. April 1991;19(2):149–78.

95. Halperin JM, Wolf L, Greenblatt ER, Young G. Subtype analysis of commission errors on the continuous performance test in children. *Developmental Neuropsychology*. Januar 1991;7(2):207–17.

96. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. März 2001;69(3):89–95.

97. Tabori-Kraft J, Sørensen MJ, Kaergaard M, Dalsgaard S, Thomsen PH. Is OPTAx useful for monitoring the effect of stimulants on hyperactivity and inattention? A brief report. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. August 2007;16(5):347–51.

98. Teicher MH, Polcari A, McGreenery CE. Utility of objective measures of activity and attention in the assessment of therapeutic response to stimulants in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. Juni 2008;18(3):265–70.

99. Cheng JYW, Chen RYL, Ko JSN, Ng EML. Efficacy and safety of atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents-meta-analysis and meta-regression analysis. *Psychopharmacology (Berl)*. Oktober 2007;194(2):197–209.

100. Dick DM, Viken RJ, Kaprio J, Pulkkinen L, Rose RJ. Understanding the covariation among childhood externalizing symptoms: genetic and environmental influences on conduct disorder, attention deficit hyperactivity disorder, and oppositional defiant disorder symptoms. *J Abnorm Child Psychol.* April 2005;33(2):219–29.
101. Taylor E. Clinical foundations of hyperactivity research. *Behav Brain Res.* Juli 1998;94(1):11–24.

## 6. Anhang:

### 6.1. Diagnostic criteria for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder

A. Either (1) or (2):

(1) inattention: six (or more) of the following symptoms of inattention have persisted for at least 6 months to a degree that is maladaptive and inconsistent with developmental level:

(a) often fails to give close attention to details or makes careless mistakes in schoolwork, work, or other activities

(b) often has difficulty sustaining attention in tasks or play activities

(c) often does not seem to listen when spoken to directly

(d) often does not follow through on instructions and fails to finish school work, chores, or duties in the workplace (not due to oppositional behavior or failure to understand instructions)

(e) often has difficulty organizing tasks and activities

(f) often avoids, dislikes, or is reluctant to engage in tasks that require sustained mental effort (such as schoolwork or homework)

(g) often loses things necessary for tasks or activities (e.g., toys, school assignments, pencils, books, or tools)

(h) is often easily distracted by extraneous stimuli

(i) is often forgetful in daily activities

(2) hyperactivity-impulsivity: six (or more) of the following symptoms of hyperactivity-impulsivity have persisted for at least 6 months to a degree that is maladaptive and inconsistent with developmental level:

Hyperactivity

(a) often fidgets with hands or feet or squirms in seat

(b) often leaves seat in classroom or in other situations in which remaining seated is expected

(c) often runs about or climbs excessively in situations in which it is inappropriate (in adolescents or adults, may be limited to subjective feelings of restlessness)

(d) often has difficulty playing or engaging in leisure activities quietly

- (e) is often "on the go" or often acts as if "driven by a motor"
- (f) often talks excessively

#### Impulsivity

- (g) often blurts out answers before questions have been completed
- (h) often has difficulty awaiting turn
- (i) often interrupts or intrudes on others (e.g., butts into conversations or games)

B. Some hyperactive-impulsive or inattentive symptoms that caused impairment were present before age 7 years.

C. Some impairment from the symptoms is present in two or more settings (e.g., at school [or work] and at home).

D. There must be clear evidence of clinically significant impairment in social, academic, or occupational functioning.

E. The symptoms do not occur exclusively during the course of a Pervasive Developmental Disorder, Schizophrenia, or other Psychotic Disorder and are not better accounted for by another mental disorder (e.g., Mood Disorder, Anxiety Disorder, Dissociative Disorders, or a Personality Disorder).

## 6.2. Qb-Test FAS (Rohwerte/Actual Value und Q Score)

Tabelle 9: Qb-Test FAS (Rohwerte/Actual Value und Q Score)

	mit ODD oder CD LSMean	P-value	Effect size	ohne ODD oder CD LSMean	P-value	Effect size	Gesamt LSMean	P-value	Effect size	Wechselwirkung P-value
<b>Hyperactivity</b>										
<b>Time active</b>										
Actual Value	19,87	<0,001	<0,001	10,68	<0,001	<0,001	0,53	14,37	<0,001	0,71
Q-value	0,77	<0,001	<0,001	0,52	<0,001	<0,001	0,52	0,62	<0,001	0,62
<b>Distance</b>										
Actual Value	12,36	<0,001	<0,001	9,29	<0,001	<0,001	0,53	10,52	<0,001	0,61
Q-value	1,14	<0,001	<0,001	1,06	<0,001	<0,001	0,75	1,2	<0,001	0,85
<b>Area</b>										
Actual Value	36,55	<0,001	<0,001	26,98	<0,001	<0,001	0,54	30,83	<0,001	0,62
Q-value	1,21	<0,001	<0,001	0,87	<0,001	<0,001	0,62	1,01	<0,001	0,71
<b>Microevents</b>										
Actual Value	4,95	<0,001	<0,001	3,44	<0,001	<0,001	0,58	4,05	<0,001	0,68
Q-value	1,07	<0,001	<0,001	0,8	<0,001	<0,001	0,8	0,91	<0,001	0,91
<b>Motion-simplicity</b>										
Actual Value	1,63	0,094	0,094	1,34	0,09	0,09	0,23	1,46	0,017	0,25
Q-value	0,28	0,108	0,108	0,29	0,043	0,043	0,29	0,28	0,009	0,28
Inattention										
Actual Value	15,9	0,155	0,155	28,4	0,002	0,002	0,42	23,25	0,001	0,34
Q-value	0,53	0,079	0,079	0,96	<0,001	<0,001	0,55	0,78	<0,001	0,45
<b>Omission error</b>										
Actual Value	6,17	0,065	0,065	4	0,142	0,142	0,2	4,87	0,021	0,24
Q-value	0,49	0,03	0,03	0,55	0,003	0,003	0,39	0,53	<0,001	0,37
<b>Mean Reaction</b>										
Actual Value	41,76	0,023	0,023	30,06	0,044	0,044	0,27	34,53	0,003	0,31
Q-value	0,27	0,198	0,198	0,39	0,022	0,022	0,28	0,34	0,01	0,24
<b>Normal Variation</b>										
Actual Value	0,32	0,833	0,833	2,98	0,017	0,017	0,32	1,91	0,048	0,21
Q-value	0,02	0,911	0,911	0,49	0,003	0,003	0,35	0,3	0,019	0,21
<b>Impulsivity</b>										
<b>Comission error</b>										
Actual Value	2,77	0,015	0,015	2,83	0,002	0,002	0,41	2,78	<0,001	0,4
Q-value	0,26	0,094	0,094	0,44	<0,001	<0,001	0,44	0,37	<0,001	0,37
<b>Anticipatory</b>										
Actual Value	0,06	0,864	0,864	0,17	0,557	0,557	0,07	0,07	0,748	0,03
Q-value	0,06	0,638	0,638	0,15	0,128	0,128	0,15	0,11	0,148	0,11
Other										
<b>Error rate</b>										
Actual Value	5,99	0,003	0,003	4,2	0,011	0,011	0,34	4,89	<0,001	0,4
Q-value	0,68	0,004	0,004	0,75	<0,001	<0,001	0,53	0,72	<0,001	0,51
<b>Multi-Response</b>										
Actual Value	0	0,999	0,999	0,3	0,48	0,48	0,1	0,18	0,588	0,06
Q-value	-0,06	0,22	0,22	0,1	0,33	0,33	0,1	0,03	0,727	0,03

## **Eidesstattliche Versicherung**

Ich, Laura Kipp, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Beeinflusst eine Komorbidität mit oppositionellem Trotzverhalten oder einer Störung des Sozialverhaltens die Wirkung von Atomoxetin bei ADHS-Symptomen?“ bzw. „Does comorbid Oppositional Defiant Disorder or Conduct Disorder modify the effect of atomoxetine in ADHD symptoms?“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik und Resultaten werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **Anteilerklärung an erfolgten Publikationen**

Ich, Laura Kipp, hatte den unten näher angegebenen Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Wehmeier PM, Kipp L, Banaschewski T, Dittmann RW, Schacht A., Does Comorbid Disruptive Behavior Modify the Effects of Atomoxetine on ADHD Symptoms as Measured by a Continuous Performance Test and a Motion Tracking Device?, J Atten Disord. 2015 Jul;19(7):591-602.

Ich war an der Konzeption der Studie, der Datenauswertung und der statistischen Auswertung mitbeteiligt. An der Konzeption der Studie war ich ca. 20% beteiligt. An der Analyse der erhobenen Daten und deren Auswertung war ich federführend (Anteil ca. 70%) involviert. Bei der Erstellung des Manuskripts für die Veröffentlichung wurden die Abbildungen und Tabellen von mir (Anteil 100%) erstellt. Der Text wurde durch mich maßgeblich verfasst, nach Korrektur durch die Mitautoren maßgeblich überarbeitet und zusammen mit dem Erstautor finalisiert (Anteil 25%). An der Erarbeitung des Manuskriptabschnitts „Diskussion“ war ich maßgeblich (Anteil ca. 45%) beteiligt.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Publikationsliste

1. Wehmeier PM, Kipp L, Banaschewski T, Dittmann RW, Schacht A. Does Comorbid Disruptive Behavior Modify the Effects of Atomoxetine on ADHD Symptoms as Measured by a Continuous Performance Test and a Motion Tracking Device?. *J Atten Disord*. 2015 Jul;19(7):591-602.
2. Horn A, Kipp L, Meola A, Kühn AA, Leithner C. Teaching NeuroImages: Stroke mimicking thalamotomy: Cessation of tremor following ventrolateral thalamic ischemia. *Neurology*. 2016 Oct 25;87(17):e208-e209.

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Felix Bempohl und PD Dr. med. Peter M. Wehmeier.

Danken möchte ich außerdem Jürgen Berg, Christof Brücke, David Kipp, Gertraud Schlesinger-Kipp, Lorenz Schoder, Lena Serov, Isabell Trommer, Angelika Vandamme und Lena Wagner.

Gewidmet ist die Arbeit Johannes Kipp.