

Aus der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie,
Psychosomatik und Psychotherapie
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Marcel Romanos

WIRKSAMKEIT UND VERTRÄGLICHKEIT
DES DOPAMIN-AGONISTEN ROPINIROL
BEI JUNGEN PATIENTEN
MIT HYPERKINETISCHER STÖRUNG

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Dr. med. vet. Armin Claus
aus Overath

Würzburg, Mai 2013

Referent: Prof. Dr. Andreas Warnke
Koreferent: Prof. Dr. Peter Heuschmann
Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 28. April 2014

Der Promovend ist Arzt und Tierarzt

Meinen akademischen Lehrern und Mentoren

Univ.-Prof. Dr. med. Dipl. Psych. Andreas Warnke

und

Univ.-Prof. Dr. med. Christoph Wewetzer

gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Einführung	1
1.2 Definition und Klassifikation des Krankheitsbildes	3
2. Stand der Forschung	4
2.1 Hypothesen zur Krankheitsentstehung	4
2.2 Organisch-anatomische Lokalisation abweichender ZNS-Strukturen bei ADHS	5
2.3 Dysfunktionen an der dopaminergen Synapse	7
2.4 ADHS-Symptomatik und dopaminerges System im Tiermodell	8
2.5 Molekulargenetische Ursachen der ADHS-Erkrankung	9
2.6 Die Wirkung von Stimulanzien auf die dopaminerge Signalübertragung	11
2.7 Die pharmakologische Behandlung der ADHS	14
2.8 Gründe für eine Beforschung von Alternativen zur Stimulanzienmedikation	16
2.8.1 Therapieresistenz und Nonresponder	16
2.8.2 Wirkdauer	16
2.8.3 Nebenwirkungen	17
2.8.4 Suchtpotential und besondere Verordnung der Stimulanzien	20
2.9 ADHS und Restless-legs-Syndrom (RLS)	21
2.10 Dopaminrezeptor-Agonisten in der Behandlung von RLS und ADHS	22
2.11 Ropinirol als mögliche Alternative zu Stimulanzien	24
2.12 Fragestellung und Hypothesen	26
3. Stichprobe und Methode	28
3.1 Die Stichprobe	28
3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	28
3.1.2 Verfahren zur Feststellung der Diagnose	29
3.1.3 Merkmale der Ausgangsstichprobe	31
3.1.3.1 Medizinisch-organische Merkmale	31
3.1.3.2 Vorbehandlung	33
3.2 Verfahren zur Datenerhebung	34
3.2.1 Kontaktaufnahme	34
3.2.2 Durchführung der Untersuchung	35
3.2.2.1 Das Fragebogenverfahren	36
3.2.2.2 Der Aufmerksamkeitsbelastungstest	36
3.2.2.2.1 Auslassungsfehler und Daueraufmerksamkeit	37
3.2.2.2.2 Falsche Tastendrucke und Impulsivität	38
3.2.2.2.3 Qualitätskriterien für das CPT-O-X-Paradigma	38
3.2.2.2.4 Parameter des im Heilversuch angewandten CPT-Tests	38
3.3 Untersuchungsplan	41
3.3.1 Der Vortest	41
3.3.2 Endgültiger Medikationsplan und CPT-Zeitpunkte	43
3.3.3 Untersuchungsbedingungen während der CPT-Tests	46

3.3.4 Verhaltensbeobachtung nach Conners	47
3.3.5 Erfassung des Gesundheitszustandes und möglicher Nebenwirkungen	48
3.3.6 Interview zu möglichen Nebenwirkungen	49
3.3.7 Doses Record and Treatment Emergent Symptom Scale (DOTES)	49
3.4 Statistische Auswertung	50
4. Ergebnisse	51
4.1 Zu Hypothese 1	51
4.1.1 Ergebnisse der Probanden in den CPT-Tests unter Ropinirol	51
4.1.1.1 Go-Kondition als Maß für die Ausprägung der Daueraufmerksamkeit	51
4.1.1.2 NoGo-Kondition als Maß für die Ausprägung der Impulsivität	55
4.1.2 Die Kurzform des Eltern-Lehrer-Fragebogens nach Conners	59
4.1.3 Zusammenfassung der Ergebnisse zu Hypothese 1	61
4.2 Ergebnisse zum Vergleich von Ropinirol und Methylphenidat	61
4.2.1 Ergebnisse der CPT-Tests unter Methylphenidat versus Ropinirol	62
4.2.1.1 Vergleich der Ergebnisse in der Go-Kondition als Maß für die Ausprägung der Konzentrationsfähigkeit	62
4.2.1.1.1 Go-Kondition: Vergleich der Medikationswoche A unter ROP bzw. MPH	62
4.2.1.1.2 Go-Kondition: Vergleich der Medikationswoche B unter ROP bzw. MPH	64
4.2.1.1.3 Go-Kondition: Vergleich der Mittelwerte der beiden Medikationswochen	65
4.2.1.2 NoGo-Kondition als Maß für die Ausprägung der Impulsivität	65
4.2.1.2.1 NoGo-Kondition: Vergleich der Medikationswoche A unter ROP bzw. MPH	66
4.2.1.2.2 NoGo-Kondition: Vergleich der Medikationswoche B unter ROP bzw. MPH	67
4.2.2 Ergebnisse der Conners-Skalen im Vergleich von ROP und MPH	69
4.2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse zu Hypothese 2	70
4.3 Nebenwirkungen der Medikation unter ROP und MPH	71
5. Diskussion	76
5.1 Diskussion der Ergebnisse der Untersuchung der Wirkung von Ropinirol auf die Symptome von ADHS bei Kindern (Hypothese 1)	77
5.1.1 Diskussion der Veränderungen in den CPT-Tests unter Medikationsbedingungen	78
5.1.1.1 Diskussion der Ergebnisse hinsichtlich des Parameters Konzentrationsfähigkeit	78
5.1.1.2 Diskussion der Ergebnisse hinsichtlich des Parameters Impulsivität	79
5.1.2 Diskussion der Ergebnisse der Kurzform des Eltern-Lehrer-Fragebogens nach Conners	81

5.1.3 Zusammenfassende Diskussion der Ergebnisse hinsichtlich der Hypothese 1	82
5.2 Diskussion der Ergebnisse hinsichtlich der Hypothese 2	83
5.2.1 Diskussion hinsichtlich des Parameters Konzentrationsfähigkeit	83
5.2.2 Diskussion hinsichtlich des Parameters Impulsivität	84
5.2.3 Diskussion der Ergebnisse der Kurzform des Eltern-Lehrer-Fragebogens nach Conners im Vergleich von ROPINIROL und MPH	85
5.2.4 Zusammenfassende Diskussion der Ergebnisse hinsichtlich der Hypothese 2	86
5.3 Diskussion der Erhebung unerwünschter Wirkungen unter ROPINIROL und MPH	88
5.4 Diskussion der Aussagekraft und Gültigkeit der Ergebnisse	91
6. Ausblick	93
7. Zusammenfassung	95
8. Literaturverzeichnis	98
9. Abbildungsverzeichnis	113
10. Anhänge I bis IX	114

1. Einleitung

1.1 Einführung

Die internationale Klassifikation psychischer Störungen (ICD-10) fasst in ihrem Kapitel V (F) die einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung (ICD-10 F90.0) und die hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens (ICD-10 F90.1) unter dem Begriff „hyperkinetische Störungen“ zusammen (Dilling et al., 2011). Laut ICD-10 sind ein früher Beginn und die Kombination von Überaktivität, deutlicher Unaufmerksamkeit und Mangel an Ausdauer in der Erledigung gestellter Aufgaben typische Charakteristika dieser Störungen. Es handelt sich um eine häufige und die Lebensqualität oft stark beeinträchtigende Störung. Empfohlen wird eine multimodale Behandlung. Insbesondere bei deutlicher Ausprägung der Symptomatik und beim Ausbleiben eines therapeutischen Erfolgs mit nichtmedikamentösen Interventionen stellt die Pharmakotherapie mit Methylphenidat als Mittel der ersten Wahl eine tragende Säule der Behandlung hyperkinetischer Störungen dar. Zwar ist die Wirksamkeit und Sicherheit von Methylphenidat in zahlreichen Studien seit langem belegt, es gibt jedoch eine nicht zu vernachlässigende Anzahl von Nonrespondern auf die Medikation. Die Verordnung per Betäubungsmittelrezept ist obligatorisch. Hinzu kommt ein Nebenwirkungsprofil mit Appetitreduktion und Schlafstörungen als häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen. Folglich ist die Suche nach Alternativwirkstoffen zur medikamentösen Behandlung sinnvoll.

Viele Forscher weisen einer Dysfunktion des dopaminergen Systems die zentrale Rolle in der Verursachung der ADHS zu (z. B. Gerlach et al., 2001; Krause et al., 2003). Der Dopaminrezeptor-Agonist Ropinirol ist der erste in den USA zur Behandlung des Restless-Legs-Syndroms zugelassene Wirkstoff bei dem gleichzeitig eine reduzierende Wirkung auf Symptome einer Aufmerksamkeitsstörung beschrieben ist. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, erstmals prospektiv gezielt zu überprüfen, wie wirksam und in der Anwendung sicher der Dopaminrezeptor-Agonist Ropinirol bei der Behandlung der Symptome einer ADHS ist. Ein weiteres Ziel dieses in dieser Arbeit vorgestellten Heilversuchs war die Quantifizierung möglicher positiver Effekte im ebenfalls erstmals durchgeführten Wirksamkeitsvergleich gegen Methylphenidat als Hauptvertreter der zur Behandlung der ADHS zugelassenen Stimulanzien. Überprüft wurden also die folgenden Hypothesen: Hypothese 1: Ropinirol reduziert Symptome der Aufmerksamkeitsde-

fizit-/Hyperaktivitätsstörung bei Kindern mit ADHS und Hypothese 2: Ropinirol reduziert Symptome der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bei Kindern mit ähnlichem Ausmaß wie Methylphenidat. Insgesamt nahmen 9 Jungen mit ADHS im Alter zwischen 8 und 13 Jahren an dem Heilversuch teil, 3 dieser 9 Probanden im Rahmen eines Vortests, die übrigen 6 unter den Bedingungen des endgültigen Heilversuchs. Die Ergebnisse der vergleichsweise kleinen Probandengruppe zeigten sowohl im CPT-Test, einer Testform, die Medikationseffekte auf den Ausprägungsgrad der Kardinalsymptome des ADHS abbildet (Seifert et al., 2003), wie auch in der Auswertung der Symptomausprägungsskalen nach Conners (Conners, 1973), eine nicht unerhebliche Streubreite. Insgesamt konnte der Nachweis einer statistisch signifikanten Symptomreduktion von ADHS-Symptomen durch Ropinirol nicht erbracht werden. Entsprechend blieb auch in logischer Stringenz der Nachweis aus, dass Ropinirol ähnlich wirkstark gegen ADHS-Symptome ist wie Methylphenidat. In der Betrachtung der Einzelergebnisse zeigte sich, dass 5 von 6 Probanden unter Ropinirol weniger impulsiv handelten. Einzelne Patienten profitierten auch bezüglich ihrer Konzentrationsfähigkeit von Ropinirol deutlich. Die wichtigste unerwünschte Nebenwirkung von Ropinirol war die Tagesmüdigkeit, als spürbar beschrieben von 6 der 9 Probanden der Gesamtgruppe. Deren Häufigkeit und Ausprägungsgrad war dosisabhängig. Befürchtete imperative Schlafattacken unter Ropinirol blieben vollständig aus. Es ergaben sich somit einzelne Hinweise auf eine Teilwirksamkeit von Ropinirol gegen ADHS-Symptome bei einzelnen Probanden, vor allem für den Symptombereich der Impulsivität. Zur Gliederung: An die nachfolgende Definition und Klassifikation des Krankheitsbildes schließt sich eine Übersicht über den Stand der Forschung zu Ursachen und Behandlung der ADHS an. Auf die Darstellung der relevanten Literatur zu Dopaminrezeptor-Agonisten und ihrer Wirkung bei komorbid an ADHS Erkrankten folgt dann die Begründung, warum speziell der Wirkstoff Ropinirol als mögliche Alternative zu Stimulanzien gesehen werden kann und welche Hypothesen sich daraus ableiteten. Die Darstellung des Heilversuchs im engeren Sinne beinhaltet die Darlegung der Eigenschaften der Stichprobe und die Erklärung der angewandten Untersuchungsmethoden. Die danach detailliert dargelegten Ergebnisse werden abschließend in ihrer Bedeutung für die Frage diskutiert, ob Ropinirol als Vertreter der Dopaminrezeptor-Agonisten das Potenzial besitzt, ADHS-Symptome zu redu-

zieren. In der abschließenden Gesamtbetrachtung wird das Fazit dieses Heilversuchs zusammengefasst.

1.2 Definition und Klassifikation des Krankheitsbildes

Nach den kinder- und jugendpsychiatrischen Leitlinien (2007) sind hyperkinetische Störungen definiert durch ein durchgehendes Muster von Unaufmerksamkeit, Überaktivität und erhöhter Impulsivität, welches in einem für den Entwicklungsstand des Betroffenen abnormen Ausmaß situationsübergreifend auftritt. Die Störung beginnt vor dem Alter von 6 Jahren und sollte mindestens in zwei Lebensbereichen/Situationen (Schule, Familie, Untersuchungssituation) konstant auftreten, um eine unzweifelhafte Diagnose zu erlauben. Kinder mit Hyperaktivität und Aufmerksamkeitsstörungen sind in ihrer psychischen Entwicklung, ihrer schulischen und beruflichen Bildung sowie hinsichtlich ihrer sozialen Integration gefährdet. Die Erkrankung führt oft lebenslang zu schwergradigen psychosozialen Negativfolgen für die Betroffenen und ihre Familien, in denen nicht selten mehrere Familienmitglieder einer spezifischen Diagnostik und Behandlung bedürfen (Romanos et al., 2008).

Die Störung hat Krankheitswert, sie ist deshalb von der WHO in den Katalog der seelischen Erkrankungen aufgenommen worden. Nach der internationalen Klassifikation psychischer Störungen, der ICD 10, werden „Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung“ mit F 90.0 und „Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens“ mit F 90.1 verschlüsselt (Dilling et al., 2011). Im „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV-Text Revision“ der American Psychiatric Association (2000), der Weiterentwicklung des Standardwerkes von 1994, sind nach dem jeweiligen Überwiegen der Kardinalsymptome „Unaufmerksamkeit“ bzw. „Hyperaktivität und Impulsivität“ oder deren Kombination 3 Subtypen unterschieden. Die Kriterien für die Verschlüsselung F90.0 nach ICD 10 entsprechen hierbei sehr weitgehend dem kombinierten Subtyp 1 der Kriterien nach DSM IV-TR. Im Unterschied zum ICD-10 liegt der Beginn nach DSM-IV-TR vor dem Alter von 7 Jahren. Es kann zusätzlich eine Residualsymptomatik verschlüsselt und ein späterer Beginn der Symptomatik vermerkt werden. Je nach Klassifikationskriterien oder nach Stichprobenauswahl (Feldstichprobe oder klinische Stichprobe) schwanken die Angaben zur Häufigkeit hyperkinetischer Störungen erheblich. Man

kann laut Döpfner et al. (2008) in den deutschsprachigen Ländern nach ICD-10-Kriterien von einem Anteil von etwa 1% und nach DSM-IV-Kriterien von etwa 5% betroffener Kinder und Jugendlicher ausgehen. Dabei sind Jungen in der Altersgruppe bis ca. 10 Jahre (Kindergarten- und Grundschulalter) deutlich überrepräsentiert. Mädchen mit ADHS und besonders unaufmerksame Kinder ohne Hyperaktivität werden oft erst deutlich später als AD(H)S-Erkrankte identifiziert (BELLA-Studie, Döpfner et al., 2008). Nach früheren klinischen Stichproben galten Jungen als sechs- bis neunmal häufiger betroffen als Mädchen (Cohen et al., 1993). Nach neueren Untersuchungen sind „nur“ ca. 3- bis 4-mal mehr Jungen als Mädchen betroffen, da Mädchen früher wahrscheinlich unterdiagnostiziert waren (Döpfner et al., 2008; Huss et al., 2008).

2. Stand der Forschung

2.1 Hypothesen zur Krankheitsentstehung

Die Hypothesen zu den Ursachen für das Auftreten einer Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS) waren im Verlauf der letzten Jahrzehnte vielfältig. Neben früh diskutierten exogenen Schädigungen des ZNS (Göllnitz, 1954) wurden auch immunologische Einflüsse durch Nahrungsmittelallergene beforscht (Speer, 1970; Feingold, 1975; Prinz & Riddle, 1986). Erworbene ZNS-Schäden scheinen dabei nur für weniger als 5% der ADHS-Fälle ein wesentlicher Auslöser zu sein (Rutter, 1983). Eine oligoantigene Diät, basierend auf der Annahme nutritiv-allergener Ursachen, ist nach Remschmidt et al. (1993) wie auch Egger (1995) nur bei einem kleinen Prozentsatz der ADHS-Patienten effektiv. Die sog. INCA-Studie von Pelsser et al. (2011) wies andererseits einen gut dokumentierbaren Zusammenhang zwischen einer streng überwachten Eliminationsdiät und relevantem Rückgang von ADHS-Symptomen nach. Fast zwei Drittel der klinischen Responder dieser Studie zeigten nach erneuter Ernährung mit den zuvor eliminierten Nahrungsmitteln einen deutlichen Wiederanstieg der ADHS-Symptome. Auf der Grundlage neurobiologischer Überlegungen zur Genese der ADHS und nicht zuletzt aufgrund der Wirksamkeit von Psychostimulanzien wurde von Wender bereits 1971 die Katecholaminhypothese formuliert. Nach diesem Erklärungsansatz ist eine Störung der dopaminergen, noradrenergen und/oder serotonergen Neurotransmissi-

on ursächlich für ein beeinträchtigtetes Zusammenspiel der exzitatorischen und inhibitorischen motorischen Zentren des Gehirns und damit auch für eine hypermotorische Symptomausprägung. Wie in nachfolgenden Kapiteln ausführlich dargestellt, konzentrierte sich in den letzten Jahrzehnten eine große Zahl von Forschungsvorhaben besonders auf das dopaminerge Transmittersystem. Mit dem stürmischen Fortschritt der Möglichkeiten der Genforschung folgten auch zahlreiche Untersuchungen zur Genetik der ADHS (Banaschewski in Steinhausen et al., 2010). Die Vielfalt der Forschungsblickwinkel auf die ADHS und deren Ergebnisse zeigt, dass auch für diese psychiatrische Erkrankung keine einzelne allgemeingültige Ursache, sondern eine Vielzahl ätiologischer Faktoren anzunehmen ist. Dabei scheinen auch Gen-Umwelt-Interaktionen sehr wichtig zu sein (Renner et al., 2008). Heute geht man zum einen von einer Erblichkeit der Erkrankung zwischen 70% und 80 % aus (Faraone et al., 2005).

Zum anderen sind für ADHS wahrscheinlich Frühgeburtlichkeit, Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft und möglicherweise auch das Geschlecht bedeutsame Umweltfaktoren (Milberger et al., 1996; Curran & Taylor, 2000; Spencer et al., 2002). Nach Quaschner & Theisen (2005) modifizieren Umwelteinflüsse vor allem den Schweregrad der Erkrankung, die Art der Begleitsymptomatik und den langfristigen Verlauf. Die Vielfalt und Komplexität der möglichen Zusammenhänge verdeutlicht auch die Arbeit von Romanos et al. (2010). Mit den Daten einer sehr großen Probandengruppe konnte der Nachweis geführt werden, dass beeinträchtigter Nachtschlaf bei Kindern und Jugendlichen in hohem Maße zu einem komorbiden Auftreten von ADHS und atopischen Ekzemen beiträgt.

2.2 Organisch-anatomische Lokalisation abweichender ZNS-Strukturen bei ADHS

Für den Lobus frontalis beschrieben Lou et al. (1990) Dysfunktionen bei Patienten mit ADHS mittels Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT). Ernst et al. (1998) fanden in Positronen-Emissions-Tomografie-Untersuchungen (PET) von erwachsenen Patienten mit ADHS ebenfalls Auffälligkeiten im Frontalhirn. Fallgatter et

al. (2004) beschrieben elektrophysiologische Defizite bei an ADHS erkrankten Jungen ebenfalls im Frontalhirnbereich, vor allem im anterioren Cingulum.

Lou et al. (1989) zeigten eine Verringerung der striatalen Durchblutung bei Menschen mit hyperkinetischen Symptomen mittels Aufzeichnung des regionalen cerebralen Blutflusses. Ernst et al. (1999) wiesen, wiederum mit der PET-Technik, veränderte Mittelhirnfunktionen im Sinne einer erhöhten DOPA-Decarboxylase-Aktivität bei Kindern mit ADHS nach.

Kinder, die durch einen Schlaganfall fokale Schädigungen des Putamen aufwiesen, hatten nach Max et al. (2002) ein erhöhtes Risiko, eine ADHS zu entwickeln.

MacMaster et al. (2003) stellten in Untersuchungen mittels Protonenmagnetresonanztomographie bei unmedizierten jugendlichen ADHS-Patienten ein erhöhtes glutaminiertes Resonanzbild frontostriataler Strukturen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe fest.

In den so mittels verschiedener bildgebender Verfahren untersuchten Frontal- und Mittelhirnstrukturen, welche bei Menschen mit ADHS-Symptomatik Abweichungen aufwiesen, spielt das dopaminerge System u. a. für die Kontrolle motorischer Funktionen eine zentrale Rolle (Gerlach et al., 2001).

Somit wurde vielfach der Blick der Forschung auf den Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer ADHS und dysfunktionalen Vorgängen an dopaminergen Synapsen gerichtet. Einer der deutlichsten Nachweise für diesen Zusammenhang gelang der Gruppe um Krause. Wie auf Seite 11 der vorliegenden Arbeit genauer dargestellt, konnte diese Forschergruppe unter Verwendung von SPECT-Untersuchungen bei erwachsenen ADHS-Patienten im unmedizierten Zustand eine deutlich erhöhte Dopamintransporterdichte im Striatum sichtbar machen, die nach Methylphenidatgabe auf das Niveau gesunder Kontrollprobanden zurückging (Krause et al., 2000; Krause et al., 2003). Auch in den Folgejahren wurde die Dysfunktion frontostriataler Strukturen mit differenzierten bildgebenden Methoden als zentraler Faktor der Pathophysiologie der ADHS identifiziert. Neben der SPECT-Technik kamen dabei die Magnetresonanztomographie (MRT), die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) und die Positronenemissionstomographie (PET) zum Einsatz (Cherkasova & Hechtman, 2009). Durch die Ergebnisse dieser bildgebenden Verfahren mehrten sich aber auch Hinweise, dass Hirnstrukturen außerhalb des frontostriatalen Regelkreises auch einen Beitrag noch

unklaren Ausmaßes zur Pathophysiologie der ADHS leisten könnten. Gefunden wurden bei ADHS-Patienten u.a. reduzierte Volumina und Funktionsstörungen im Temporal- wie auch im Parietal- und Occipitallappen, im Cerebellum und im Bereich der Seitenventrikel (Cherkasova & Hechtman, 2009; Emond et al., 2009).

Unbestritten blieb aber der Zusammenhang zwischen aberranter frontostriataler Funktion und Symptomen der ADHS.

2.3 Dysfunktionen an der dopaminergen Synapse

Das Wissen um die physiologischen Abläufe an dopaminergen Synapsen ist eine wichtige Voraussetzung für das Verständnis der dort möglichen Störungen und der Wirkungsweise der gegen ADHS eingesetzten Medikamente.

Nach Gerlach et al. (2001) erfolgt bei der dopaminergen Signalübertragung zunächst im präsynaptischen Zytoplasma die Synthese des Dopamins aus L-Dopa durch das Enzym Dopa-Decarboxylase.

Das so gebildete Dopamin wird dort in Vesikeln gespeichert und bei Ankunft eines neuronalen Impulses Ca^{2+} -vermittelt in den synaptischen Spalt freigesetzt. Nach Erreichen der postsynaptischen Membran binden die Dopaminmoleküle dort reversibel an Dopaminrezeptoren und initiieren damit eine G-Protein-vermittelte Kaskade weiterer intrazellulärer Signale bis hin zur Auslösung eines Aktionspotentials. Die anschließende Inaktivierung des Dopamins wird enzymatisch durch die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) und durch die Monoaminoxidase (MAO) geleistet. Gleichzeitig kommt es auch durch spezifische Transportproteine, die Dopamin-Transporter, zu einer Wiederaufnahme der Dopaminmoleküle in das präsynaptische Neuron und damit zu einer Limitierung der postsynaptischen Wirkung (siehe auch Abb.1 auf Seite 13).

Zahlreiche Untersuchungen zeigten mögliche Störungen der oben skizzierten dopaminergen Signalübertragung und deren Zusammenhang mit hyperkinetischer Symptomatik z. B. im Tiermodell, was im nachfolgenden Abschnitt 2.4 ausgeführt wird.

2.4 ADHS-Symptomatik und dopaminerges System im Tiermodell

Mögliche Antworten auf die Frage, ob ADHS-typische Symptome kausal mit Dysfunktionen im dopaminergen System zusammenhängen, versuchte man u. a. im Tiermodell zu finden.

So konnte an einem mutierten Mäusemodell, der sog. Coloboma-Maus, gezeigt werden, dass eine Reduktion der Ca^{2+} -regulierten Dopaminausschüttung im dorsalen, jedoch nicht im ventralen Striatum, mit hyperkinetischer Symptomatik assoziiert war (Wilson, 2000).

Ein weiteres Beispiel ist die „spontan hypertensive Ratte“. Diese Rattenlinie wurde in den sechziger Jahren des vorigen Jahrhunderts in Japan gezüchtet und stellt das am häufigsten verwendete Modell für ADHS dar. Abgesehen von dem Merkmal der Hypertension sind „spontan hypertensive Ratten“ in einer für sie neuen Umgebung motorisch hyperaktiv und zeigen Defizite im Erlernen operanter Aufgaben wie auch eine größere Abhängigkeit von zeitnahen Verhaltensverstärkern. Diese Verhaltensauffälligkeiten ähneln den Symptomen Hyperaktivität, vermindertes Lernvermögen und Impulsivität (Davids et al., 2003). Bei diesen „spontan hypertensiven Ratten“ scheinen die präsynaptischen Mechanismen, welche die Dopamin-Freisetzung kontrollieren, sowie die vesikuläre Speicherung von Dopamin gestört zu sein (Russel et al., 2000; Davids et al., 2003). Wie später noch ausführlich dargestellt wird, erhöhen die Substanzen Methylphenidat und Amphetamin die extrazelluläre Konzentration von Dopamin in dopaminergen Projektionsarealen des Gehirns, vor allem im Striatum einschließlich Putamen und Nucleus caudatus (Seeman & Madras, 2002). Dies konnte man direkt mit Hilfe der intrazerebralen Mikrodialyse-Technik bei Ratten und indirekt bei freiwilligen gesunden Probanden mittels bildgebender Verfahren zeigen (Seeman & Madras, 2002).

In Mäusen, bei denen der Dopamin-Transporter mittels molekularbiologischer Techniken ausgeschaltet wurde, hatte Methylphenidat eine lokomotionsverringende Wirkung, während es bei den Wildtyp-Mäusen lokomotionssteigernd wirkt (Gainetdinov & Caron, 2000). Gainetdinov et al. diskutierten bereits 1999 den Einfluss von Methylphenidat auf Katecholamintransmitter als Ursache für diesen paradoxen Effekt, nämlich auf die serotonerge Signalübertragung. Dieser Effekt ist laut anderen Autoren möglicherweise aber auch auf die Fähigkeit von Methylphenidat zurückzuführen, auch die Wie-

deraufnahme von Dopamin durch noradrenerge Transporter zu blockieren (Madras et al., 2005; Morón et al., 2002). Durch die oben beschriebenen Untersuchungen an den verschiedenen Tiermodellen wurde also zum einen die wesentliche Rolle von Fehlfunktionen der dopaminvermittelten Signalübertragung bei der Entstehung von Symptomen insbesondere der Aktivitätsstörung deutlich. Zum anderen wiesen einige dieser Studien am Tiermodell auf eine mögliche korrigierende Wirkung der Stimulanzien bei einer dysfunktionalen dopaminergen Signalübertragung hin.

2.5 Molekulargenetische Ursachen der ADHS-Erkrankung

Bei der Ausprägung eines Phänotyps mit Symptomen einer Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung spielen offensichtlich genetische Faktoren eine erhebliche Rolle, denn Verwandte ersten Grades haben ein fünffach erhöhtes Risiko hinsichtlich der Entwicklung einer ADHS (Schimmelmann et al., 2006).

Wiederum ist es das dopaminerge System, welches auch bei den molekulargenetischen Untersuchungen zum ADHS eine große Rolle zu spielen scheint. Vor allem Polymorphismen im Bereich des Dopamin-Transporter-Gens (DAT1) und Dopamin-Rezeptor-Gens D4 (DRD4) sind laut den Ergebnissen zahlreicher Studien mit dem Auftreten von ADHS-Symptomen assoziiert (Cook et al., 1995; La Hoste et al., 1996; Gill et al., 1997; Smalley et al., 1998; Daly et al., 1999; Miller et al., 2000; Langley et al., 2004). Am Genort des Dopamin-Rezeptor-Gens (DRD4) scheint das 7R-Allel für das Auftreten von ADHS besonders bedeutsam zu sein (Arcos-Burgos et al., 2004). Bei der Untergruppe der ADHS-Patienten mit im Vordergrund stehender Unaufmerksamkeit und dem Subtyp mit kombiniertem Störungsbild könnte auch das DRD5-Gen eine Rolle spielen (Lowe et al., 2004).

Jüngere Übersichtsarbeiten betonen die Bedeutung des Chromosoms 5p13 (Schimmelmann et al., 2006). Die gleichen Autoren stellen erneut die Bedeutung der dopaminergen Rezeptorgene DRD4 und DRD5 für die Entstehung der ADHS heraus und fanden zusätzlich überzeugende Hinweise für eine Assoziation mit Genvarianten des serotonergen Rezeptors HTR1B und des synaptosomalen Rezeptorproteins SNAP25.

Friedel et al. wiesen in ihrer 2007 veröffentlichten Arbeit auf Chromosom 5p13 eine signifikante Assoziation des im Bereich des Kandidatengenes DRD1 liegenden Nukleotidpolymorphismus' SNP rs436679 mit ADHS nach und unterstrichen damit die Bedeutung dieses Kandidatengenes aus dem Bereich der dopaminergen Signalübertragung für die Entstehung einer Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung.

Auch spätere Metaanalysen fanden hinsichtlich der Kandidatengene DAT1, DRD4, DRD5, 5HTT, HTR1B, and SNAP25 beweiskräftige Studien, aus denen sich wiederum mögliche genetische Ursachen für eine abweichende Funktion vor allem des dopaminergen Systems bei Betroffenen mit ADHS ableiten ließ (Gizer et al., 2009).

In einem weiteren Forschungsschritt wird mittlerweile auch die Möglichkeit untersucht, mit Hilfe von Aufmerksamkeitsbelastungstests wie dem Attention Network Test (ANT) Hinweise auf bestimmte Endophänotypen bei ADHS-Erkrankten zu erhalten. Die so erhaltenen Ergebnisse zeigen auch bei diesem Ansatz Hinweise auf eine Assoziation dopaminergere Rezeptorgene mit einer beeinträchtigten Aufmerksamkeit (Konrad et al., 2010).

Genetischen Faktoren muss also unzweifelhaft ein großer Einfluss auf Entstehung und Verlauf der ADHS zugeordnet werden. Genomweite Untersuchungen haben mittlerweile eine Reihe chromosomaler Loci mit dem Auftreten einer ADHS in Verbindung gebracht, darunter die Chromosome 5p13, 11q22-25 und 17p11. Auf diesen wurden bereits zahlreiche Kandidatengene mit einem möglichen Beitrag zum Erkrankungsrisiko festgestellt (Shastri, 2004; Coghill & Banaschewski, 2009). Banaschewski et al. (2010) fassen die Ergebnisse der molekulargenetischen Untersuchungen in ihrer Übersicht wie folgt zusammen:

Drei genetische Bereiche wurden besonders intensiv beforscht, nämlich zunächst der Bereich der dopaminergen Signalübertragung (DRD4, DRD5, DAT1/SLC6A3, DBH, DDC). Hinzu kamen Studien zum noradrenergen System (NET1/SLC6A2, ADRA2A, ADRA2C) wie auch zum serotonergen System (u. a. 5-HTT/SLC6A4, HTR1B). Weniger intensives Forschungsaugemerk wurde laut Banaschewski et al. u. a. auf SNAP25, CHRNA4 oder auch NMDA gelegt. In der jüngeren Vergangenheit trat die Möglichkeit hinzu, mittels genomweiter Assoziationsstudien erste Ergebnisse zur Bedeutung von neuronaler Migration oder Zelladhäsion für die Ätiologie der ADHS zu erzielen.

Insgesamt blieben die vielfältigen, allerdings auch inkonsistenten Ergebnisse zur Identifikation eindeutig ADHS-relevanter Gen-Loci aber hinter den Erwartungen zurück. Das Gleiche gilt auch für den relevanten Erkenntnisgewinn aus den genomweiten Assoziationsstudien (Banaschewski et al, 2010).

Mit weiteren Studien zur Rolle von Endophänotypen könnten laut Rommelse (2008) wichtige weitere Schritte zur Aufklärung der genetischen Grundlagen der ADHS möglich sein. Aber auch die Identifikation nur kleiner Effektgrößen bestimmter Genloci kann letztlich zur Verbesserungen in Diagnostik, Therapie und Prävention beitragen, wie Plomin & Davis (2009) ausführen.

2.6 Die Wirkung von Stimulanzien auf die dopaminerge Signalübertragung

Volkow et al. (1998) zeigten bei gesunden Erwachsenen, in ihrer Untersuchung mit PET und (¹¹C)-Cocain, dass verabreichtes Methylphenidat im Bereich von therapeutisch eingesetzten Dosierungen (0,3 bis 0,6 mg/kg Körpergewicht) im synaptischen Spalt eine Blockade von 50% der Dopamin-Transporter bewirkt.

In SPECT-Untersuchungen mit dem spezifischen Liganden Tc 99m, TRODAT-1 bei Erwachsenen mit hyperkinetischen Störungen konnte Krause mit seiner Forschergruppe wie erwähnt mehrfach nachweisen, dass bei diesen vor der Medikation mit Methylphenidat eine gesteigerte Dopamin-Transporter-Dichte im Striatum vorhanden und gleichzeitig die Verfügbarkeit von Dopamin im synaptischen Spalt erniedrigt war. Nach Medikation mit Methylphenidat kam es zu einer Normalisierung der verfügbaren Dopaminmenge. Die Autoren folgerten, dass demnach therapeutische Effekte der Psychostimulanzien auf eine Erhöhung der Dopamin-Konzentration im synaptischen Spalt zurückzuführen ist (Krause et al., 2000; 2003).

Seeman & Madras (2002) postulierten in ihrer Übersichtsarbeit in der Zusammenfassung der bis dahin zur Verfügung stehenden Erkenntnisse folgenden Wirkungsmechanismus von Methylphenidat am dopaminergen Neuron:

Methylphenidat hemmt den Dopamin-Transporter, durch den normalerweise die Dopamin-Wirkung im synaptischen Spalt beendet wird. Die Wirkung von Dopamin an post-

synaptischen dopaminergen Rezeptoren wird so verstärkt und verlängert, da das freigesetzte Dopamin nur zum Teil in das präsynaptische Neuron zurücktransportiert wird. Durch die erhöhte Dopamin-Konzentration im synaptischen Spalt während der Ruhephase zwischen den Nervenimpulsen wird durch Bindung an den präsynaptischen Dopamin-D₂-Autorezeptor ein Rückkopplungsmechanismus aktiviert, der die präsynaptische dopaminerge Aktivität reduziert (Gerlach, 2004). Im Nettoeffekt führt dies dazu, dass unter den therapeutischen Dosen von Methylphenidat die durch ein Aktionspotential freigesetzte Menge an Dopamin bei ADHS-Patienten im Vergleich zu gesunden Individuen *verringert* ist. Das heißt, es erfolgt unter der Wirkung von Methylphenidat eine relativ *abgeschwächte* Stimulation postsynaptischer Rezeptoren und damit in gleichsinniger Art und Weise eine relativ abgeschwächte psychomotorische Aktivierung.

Diese Überlegung bietet eine mögliche sinnvolle Erklärung für das Paradoxon der anti-hyperkinetischen Wirkung von Stimulanzien trotz ihrer Eigenschaft, initial den Dopamingehalt im synaptischen Spalt zu erhöhen und damit eigentlich motorisch zu aktivieren. Die nachfolgende Abbildung nach Gerlach verdeutlicht diese Zusammenhänge in graphischer Form:

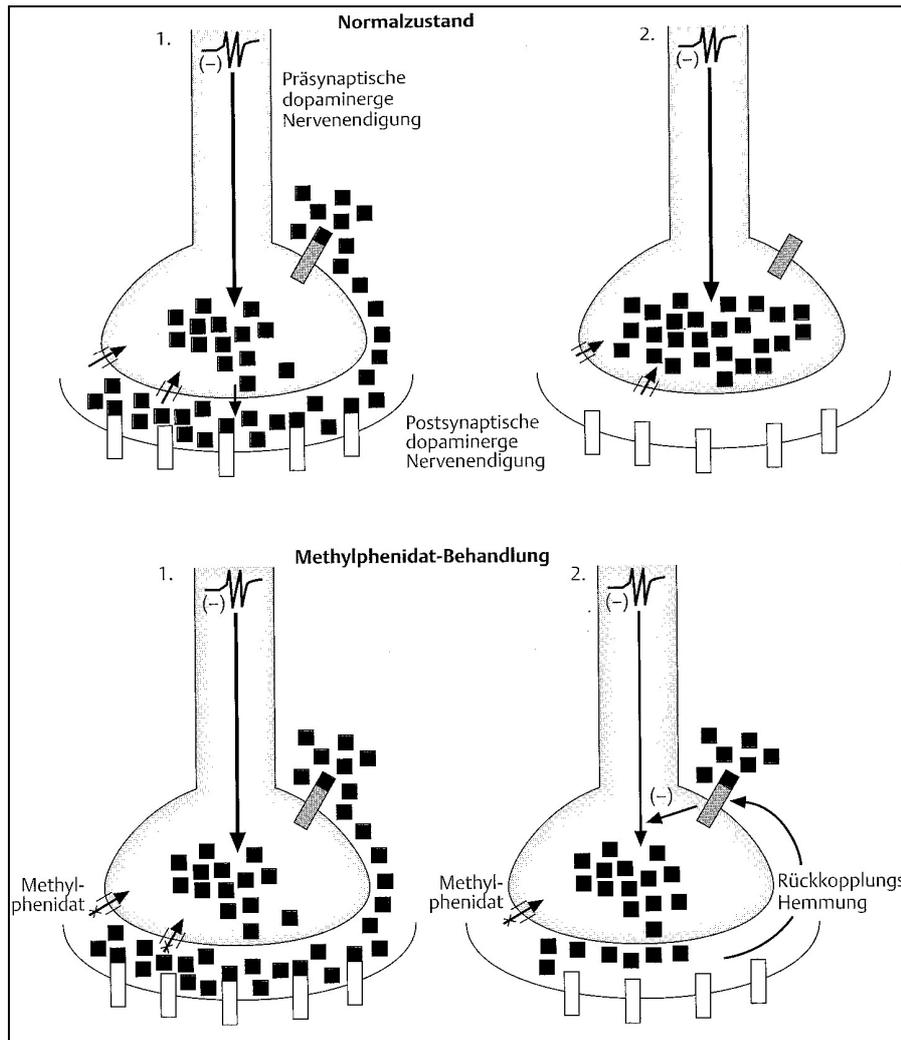


Abb.1: Wahrscheinliches Wirkungsprinzip von Methylphenidat an einer dopaminergen Synapse

(Gerlach, 2004; mit freundlicher Genehmigung des Autors)

1. Durch ein Aktionspotential ausgelöste Dopamin-Freisetzung
2. Beendigung der Wirkung von Dopamin durch Wiederaufnahme mittels spezifischer Transport-Proteine

Die Herunterregulation präsynaptischer dopaminerge Neuronen hätte auch zur Konsequenz, dass langfristig weniger präsynaptische Dopamin-Transporter vorhanden sind, da Psychostimulanzien, aber auch Dopamin selbst in der Lage sind, die Dichte des Dopamin-Transporters zu reduzieren, wodurch wiederum die Rücktransportkapazität für Dopamin reduziert würde (Saunders et al., 2000).

Auch andere Autoren gingen davon aus, dass das dopaminerge System bei Patienten mit ADHS überaktiv ist und durch eine pharmakologische Behandlung, z. B. durch Methylphenidat normalisiert werden kann (Krause et al., 2003; Vles et al., 2003).

Bereits im Jahr 2004 stellte Gerlach aber auch fest, dass der Stimulanzien-Langzeiteffekt einer reduzierten Dopamin-Transporter-Dichte nicht zur klinisch feststellbaren kurzen Wirkdauer von galenisch nicht retardiertem Methylphenidat passt. Im Zuge des zeitlichen Fortgangs der diesbezüglichen Forschung wurden dann auch andere Überlegungen statthaft.

So erbrachte die Review-Untersuchung von Fusar-Poli et al. (2012) betreffend die Ergebnisse von 9 SPECT- und PET-Studien zur Dichte des Dopamin-Transporters (DAT) im Striatum von ADHS-Patienten folgendes: Zwar ergab sich durchaus in Übereinstimmung mit Krause et al. (2000) eine *erhöhte* striatale DAT-Dichte bei *unmedizierten* ADHS-Betroffenen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Anders als in früheren Untersuchungen, z. B. der von Vles et al. (2003), stellten Fusar-Poli und seine Mitautoren aber fest, dass eine vorausgegangene *Stimulanzienmedikation* mit einer *erhöhten* striatalen DAT-Dichte korreliert war. Stimulanzien-*Naivität* von ADHS-Betroffenen korrelierte mit einer *niedrigeren* Dichte striataler Dopamin-Transporter. Diese konträren Ergebnisse illustrierten einerseits den weiteren Forschungsbedarf, andererseits aber auch - im Vorgriff auf das zentrale Thema dieser Arbeit – erneut die fundamentale Bedeutung der dopaminergen Signalübertragung für das Auftreten von ADHS-Symptomen.

2.7 Die pharmakologische Behandlung der ADHS

Nach den Leitlinien zu Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter der drei deutschen Fachgesellschaften für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (2007) ist beim gesicherten Vorliegen einer Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung im Sinne F90.0 oder F90.1 der ICD 10 die Gabe von Psychostimulanzien Medikation der ersten Wahl mit Evidenzgrad I („Harte Evidenz beruhend auf mindestens einem systematischen Review, das verschiedene gute randomisierte Studien mit gutem Design einschließt“). Psychostimulanzien, die auch als Psychoanaleptika oder Psychotonika bezeichnet werden, regen psychische Prozesse an, fördern und stimulieren, weisen aber auch peripher sympathomi-

metische Eigenschaften auf (Walitza et al., 2009a). Voraussetzung für ihre Anwendung ist, dass der Ausprägungsgrad der Erkrankung eine pharmakologische Intervention im Rahmen einer multimodalen Behandlung notwendig macht (Leitlinie Hyperkinetische Störungen, 2007). Diese Vorgehensweise steht im Einklang mit den geltenden Empfehlungen internationaler Konsensus-Konferenzen von Experten für diese Erkrankung (Kutcher, 2004; Taylor, 2004; Banaschewski et al., 2008). Bei geplanter Anwendung von Methylphenidat oder Amphetamin werden Schizophrenie, Angina pectoris, kardiale Arrhythmien, hyperthyreote Stoffwechsellagen und Glaukom in den Leitlinien als absolute Kontraindikationen gewertet.

Als relative Kontraindikationen gelten dort Hypertension, Depression, eine Tic-Störung, familiäre Anamnese eines Tourette-Syndroms, eine tief greifende Entwicklungsstörung, geistige Behinderung oder ein Substanzmissbrauch des Betroffenen oder seines unmittelbaren Umfeldes (Leitlinie Hyperkinetische Störungen, 2007). Walitza et al. (2009a) raten zusätzlich zur Vorsicht bei Kindern unter 5 Jahren, zerebralem Anfallsleiden, unzureichender Kontrolle von Einnahme und Verlauf, extremen Angstzuständen und bei gleichzeitiger Einnahme von MAO-Hemmern. Andere Autoren sehen Stimulanzien auch bei geistiger Behinderung als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung hyperkinetischer Symptombilder an (Sarimski & Steinhausen, 2008).

Die am häufigsten bei ADHS eingesetzte Substanz ist Methylphenidat (MPH).

In großen und qualitativ hochwertigen Studien wurde die sehr gute klinische Wirksamkeit von MPH in der Behandlung der Symptome der ADHS nachgewiesen (MTA Cooperation Group, 1999 & 2004). Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind selten, vorausgesetzt, die Anwendung ist sachgerecht, also den anerkannten Richtlinien der Hersteller und den Leitlinien der Fachgesellschaften entsprechend (Warnke & Wewetzer, 2003).

Trotz der seit Jahrzehnten bewährten und umfassend erforschten Therapie des ADHS mit Stimulanzien liegen aber relevante Gründe für eine weitere Suche nach Alternativen vor.

2.8 Gründe für die Suche nach Alternativen zur Stimulanzienmedikation

2.8.1 Therapieresistenz und Nonresponder

Trotz der im Allgemeinen guten Wirksamkeit und Verträglichkeit der Stimulanzienbehandlung bleiben bei etwa 10% bis 30% der Kinder, Jugendlichen und Erwachsenen mit ADHS die erwünschten konzentrationsfördernden, antihypermotorischen und impuls kontroll-steigernden Effekte aus. Bei weiteren 20% reduziert sich nach ca. sechs Monaten die Wirksamkeit (Cantwell, 1996; Trott, 1998). Insbesondere bei Erkrankten mit zusätzlicher hirnorganischer Symptomatik, bei Patienten mit umfassender Komorbidität, aber auch bei Patienten, die keine weitere Symptomatik aufweisen, kann sich eine solche Therapieresistenz zeigen (Barkley, 1977; Elia et al., 1991; DuPaul et al., 1998; Greenhill et al., 1999; Wilens & Spencer, 2000).

Das Ausbleiben eines gewünschten Therapieerfolges mit den empfohlenen Tagesdosen an Methylphenidat hat in einigen Fällen dazu geführt, dass trotz gegensätzlicher Empfehlungen eine Hochdosistherapie von behandelnden Ärzten durchgeführt wurde. Hierunter sind nach wissenschaftlichen Untersuchungen aber keine weiteren Verbesserungen, sondern vielmehr zum Teil erhebliche körperliche und psychische Nebenwirkungen zu erwarten. Die Auslösung von psychotischen Symptomen, Depressionen und sozialem Rückzug sind bei Überdosierungen möglich (Sachdev & Trollor, 2000). Intoxikationszeichen sind als Folge der sympathomimetischen Hyperstimulation auch Tachykardie, Hypertonie, Mydriasis, Agitiertheit, Hyperreflexie und Krampfanfälle (Walitza et al., 2009a).

2.8.2 Wirkdauer

Die Halbwertszeit der konventionellen MPH-Formulierung liegt bei 2 bis 2,5 Stunden. Dies macht bei entsprechender Symptomlage bis zu 3 Einzelgaben pro Tag nötig. In den mittlerweile entwickelten Retardpräparaten liegt die $t_{1/2}$ des retardierten Anteils bei 8 bzw. 12 Stunden. Damit liegt die gesamte Wirkdauer des retardierten und unretardierten

MPH-Anteils der Retardformulierungen bei 8 bzw. 12 Stunden (Banaschewski, 2008). Einige Patienten nehmen morgens zusätzlich ein nicht-retardiertes Präparat, um eine ausreichend schnelle Wirkung zu erzielen (Walitza et al., 2009a). Bei nicht wenigen, gerade jüngeren Betroffenen, erschweren und verzögern die nach Abklingen der MPH-Wirkung gegen Abend wieder auftretende Hypermotorik, Impulsivität und Ablenkbarkeit die abendlichen familiären Abläufe (Döpfner et al., 2007). Bis zum endgültigen Einschlafen vergeht dann oft so viel Zeit, dass die Dauer des Nachtschlafes für die unverzichtbare Erholung vor den Anforderungen des nächsten Tages nicht mehr ausreicht (Sung et al., 2008).

2.8.3 Nebenwirkungen

Zwar sind Psychostimulanzien wie MPH bei sachgemäßer Anwendung nebenwirkungsarme Medikamente, dennoch sind unerwünschte Wirkungen vorhanden, die die Patienten und deren Eltern immer wieder über eine Beendigung der Therapie nachdenken lassen (National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, 2000). Die häufigste Nebenwirkung ist eine Appetitreduktion, es folgen unter den eher häufigen unerwünschten Wirkungen Kopf- und Bauchschmerzen sowie eine Puls- und Blutdruckerhöhung.

Eher seltenere Nebenwirkungen sind dysphorische Stimmungsveränderungen, Blässe, die Auslösung und Verstärkung von Tics und sehr selten Konvulsionen, Blutbildveränderungen und Leberfunktionsstörungen (Warnke & Wewetzer, 2003). Für die Feststellung möglicher kardialer Risiken durch EKG-Ableitung im Zusammenhang mit der Anwendung von Stimulanzien liegt seit 2006 eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJPP), der Bundesarbeitsgemeinschaft der Leitenden Klinikärzte für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie e.V. (BAG) und des Berufsverbandes der Ärzte für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie in Deutschland e.V. (BKJPP) vor (Fegert & Hebebrand, 2006).

2008 folgte die gemeinsame Stellungnahme der Leitliniengruppe des European Network for Hyperkinetic Disorders und des deutschen zentralen adhs-netzes zur EKG-Ableitung bei Verschreibung von Methylphenidat (Banaschewski, 2008). Beide Stellungnahmen heben hervor, dass Hinweise auf kausale Zusammenhänge zwischen einer Stimulanzienmedikation und dem Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen mit Todesfolge nicht vorliegen. Dennoch wird in beiden auf die Notwendigkeit der Erhebung einer Anamnese der Patienten und ihrer Familien u. a. hinsichtlich Herz- und Kreislaufkrankungen vor Beginn der Medikation hingewiesen.

In einer großen Übersichtsarbeit der Guidelines Group des European Network for Hyperkinetic Disorders (EUNETHYDIS) werden folgende unerwünschte Wirkungen behandelt und bewertet (Graham et al., 2011):

Die Erhöhung von Blutdruck und Herzfrequenz sind vielfach beschrieben, während das durchschnittliche QTc-Intervall von Methylphenidat nicht signifikant verändert wird. Die Medikation mit Methylphenidat erhöht nach den gesichteten Daten dieser Metaanalyse ebenfalls nicht das Risiko eines plötzlichen Todesfalles. Die erläuterten Grundsätze des Managements der Herz-/Kreislauf Risiken unter Methylphenidat entsprechen denen der gemeinsamen Stellungnahme der Leitliniengruppe des European Network for Hyperkinetic Disorders und des deutschen zentralen adhs-netzes zur EKG-Ableitung bei Verschreibung von Methylphenidat (Banaschewski, 2008).

Einzelne Suizidversuche durch Ingestion hoher Dosen von Methylphenidat sind beschrieben (Klampf et al., 2010). Die Rate an suizidalen Impulsen und Gedanken, Selbstverletzungen oder suizidalen Handlungen bei Minderjährigen unter Medikation mit Methylphenidat übersteigt aber nach Graham et al. (2011) nicht die der entsprechenden Gesamtbevölkerung.

Stimulanzien verringern mit hoher Wahrscheinlichkeit in relativ geringem Umfang Wachstum und Gewichtszunahme vor allem in den ersten 3 Behandlungsjahren (Faraone & Giefer, 2007; Faraone et al., 2008; Graham et al., 2011). Die ohne Medikation zu erwartenden Endgrößen- und Endgewichtswerte der mit Stimulanzien Behandelten werden wahrscheinlich aber doch erreicht, wenn auch im Einzelfall später (Swanson et al., 2007; Graham et al., 2011).

Die Suche nach Hinweisen auf eine eventuelle Toxizität von MPH für das zelluläre Erbgut von medizierten ADHS-Patienten blieb laut den Resultaten zweier Untersuchun-

gen von Walitza et al. (2009b) ohne Ergebnis. Eine kanzerogene Wirkung von MPH war nicht festzustellen.

Die Annahme, MPH könnte für die Erstmanifestation einer Tic-Erkrankung verantwortlich sein, wurde durch die Übersichtsarbeit von Roessner et al. (2006) umfassend relativiert, da kein signifikant erhöhtes entsprechendes Risiko erhoben werden konnte.

Der Verlauf einer evtl. vorbestehenden Tic- oder Tourette-Symptomatik nach Gabe von Stimulanzien variiert von einer seltenen Verschlechterung (Poncin et al., 2007) bis zum deutlichen Symptomrückgang (Spencer et al., 1999). Der Einsatz von Stimulanzien bei gleichzeitig von Tics und von ADHS Betroffenen stellt aber auch bei möglicher Verstärkung der Tics keine Kontraindikation mehr dar, da sich das psychosoziale Funktionsniveau der Patienten auch bei stimulanzenbedingter Ticverstärkung nicht relevant verschlechtert, sondern durch die Reduktion der ADHS-Auswirkungen eher bessert (Scahill et al., 2006; Roessner et al., 2007).

Prospektive Studien sahen bei der Anwendung von Methylphenidat kein Ansteigen der Rate von epileptiformen Anfallsereignissen im Vergleich zu den unmedizierten Vergleichsgruppen (McAfee et al., 2008).

In den Familien von ADHS-erkrankten Kindern ist, wie oben beschrieben, oft gegen Ende eines Tages die Situation des Abendessens und der Vorbereitung auf den Nachtschlaf durch Impulsivität, leichte Ablenkbarkeit und Konzentrationsprobleme besonders erschwert. Die Einschlafstörung als häufige Nebenwirkung, vor allem bei zu später Gabe, stellt einen wesentlichen Hinderungsgrund für den Einsatz von Methylphenidat und seine Wirkungsentfaltung in der familiären Abendphase dar (King et al., 2006). An diesem Problem hat auch die Entwicklung retardierter MPH-Formulierungen nichts geändert.

Die Nebenwirkungen der Methylphenidat-Medikation werden insgesamt auch bei längerfristiger Anwendung in der Abwägung gegen die negativen Folgen einer ausbleibenden adäquaten ADHS-Behandlung als tolerabel eingeschätzt (Huang & Tsai, 2011). Hebebrand et al. (2012) weisen allerdings darauf hin, dass nur drei prospektive Studien die Effekte der Anwendung von Methylphenidat länger als fünf Jahre beobachteten und ordnen diesen Langzeitstudien nicht unerhebliche Mängel zu.

In der zusammenfassenden Betrachtung der sehr vielfältigen seriösen Fachliteratur zur medikamentösen Behandlung der ADHS wird Methylphenidat dennoch nahezu durchgängig als effektiv und sicher gewertet (Childress & Berry, 2012). Entsprechend dieser Beurteilung liegt für die MPH-Präparate wie Ritalin[®] bereits ab einem Alter von 6 Jahren eine Zulassung für die Behandlung der ADHS vor, wenn sich andere therapeutische Maßnahmen allein als unwirksam erwiesen haben (Fachinformation Ritalin[®], 2009).

2.8.4 Suchtpotential und besondere Verordnung der Stimulanzien

Ein gewisses, jedoch schwer quantifizierbares Suchtpotential der Stimulanzien wird vereinzelt ebenso beschrieben wie Körperschäden durch den chronischen Missbrauch von Methylphenidat (Kollins et al, 2001; Sadeghian, 2004). Bis ca. 1985 wurde in einzelnen Fallberichten mehrmals von missbräuchlicher intravenöser Anwendung auch mit tödlichen Folgen berichtet. Danach gab es Hinweise auf einen vermehrten intranasalen Abusus (Morton & Stockton, 2000). Dieses Suchtpotential bezieht sich jedoch in erster Linie auf Personen, die nicht an ADHS erkrankt sind, sondern Stimulanzienpräparate im Sinne eines polytoxikomanen Substanzmissbrauches konsumieren (Kollins, 2003).

Neuere Studien beschreiben eine nicht unerhebliche Anzahl von Schülern und Studenten, die Stimulanzien missbräuchlich verwenden oder für missbräuchliche Zwecke weitergeben. Diese Angaben beziehen sich allerdings auf Kanada und die USA (Wilens et al., 2008). Die Entwicklung einer Abhängigkeit von Stimulanzien bei sachgemäßer Anwendung ist nicht zu erwarten (Gerlach, 2002). Auch die MTA-Studie zeigte zum Substanzmissbrauch weder einen das Risiko erhöhenden noch einen protektiven Effekt der Stimulanzienmedikation (Molina et al, 2007). So entwickeln MPH-medizierte Patienten nach Absetzen oder in Medikationspausen keine Entzugssymptome. Ein Gewöhnungseffekt ist ebenfalls nicht feststellbar. Die Resultate weiterer aussagekräftiger Studien weisen sogar darauf hin, dass sachgerecht mit Methylphenidat behandelte kindliche ADHS-Patienten ein geringeres Risiko haben, in späteren Jahren eine Suchterkrankung zu entwickeln (Biederman et al., 1999; Huss & Lehmkuhl, 2002; Wilens et al., 2003).

Dennoch resultiert aus dieser Missbrauchsmöglichkeit eine besondere öffentliche Kontrolle der Stimulanzienabgabe, denn die Verordnung erfolgt zwingend mit den sog. „Betäubungsmittelrezepten“, abgekürzt Btm-Rezepten (Bundesgesetzblatt I, 1998). Diese Tatsache und die so entstehende ebenso missverständliche wie sachlich falsche Verknüpfung der Stimulanzien mit dem Begriff des „Betäubungsmittels“ tragen häufig zur Verunsicherung von Patienten ebenso wie von Eltern bei, die eine adäquate Therapie ihres an ADHS erkrankten Kindes zu entscheiden haben (Kollins, 2003; Swanson, 2003). Auch die ausführliche Aufklärung und Beratung durch Fachleute führt oft nicht zu einer dauerhaften Auflösung so entstandener Ressentiments. Gleiches gilt für die diesbezüglichen Veröffentlichungen in der Laienpresse (DosReis et al., 2003). Aus dieser Verunsicherung erwächst vielfach eine ablehnende Haltung gegenüber der Stimulanzienmedikation. Diese so entstandene latente oder offene Abneigung gegenüber der Medikation beeinträchtigt oft bei Patienten wie Eltern die Compliance hinsichtlich der regelmäßigen Medikamenteneinnahme oder der Einnahmekontrolle (Swanson, 2003).

Methylphenidat ist also offensichtlich ein wirksamer und sicherer Wirkstoff zur Behandlung der ADHS.

Die oben beschriebenen Nachteile der MPH-Medikation, also das Vorhandensein von Non-Respondern, die beschränkte Anwendbarkeit für die Abendsituation, das sonstige Nebenwirkungsprofil wie auch die obligatorische Verordnung mittels Betäubungsmittelrezepten, lassen aber dennoch die Suche nach medikamentösen Alternativen sinnvoll erscheinen.

Der Stand der Forschung bezüglich der Zusammenhänge zwischen ADHS und Dysfunktionen des dopaminergen Systems lenkt den Blick bei der Suche nach solchen medikamentösen Alternativen u. a. auf die Gruppe der Dopaminrezeptor-Agonisten.

2.9 ADHS und Restless-legs-Syndrom (RLS)

Das Restless-legs-Syndrom (RLS) ist ähnlich wie das sog. Periodic-limb-movement-Syndrom (PLMS) eine nicht seltene, aber oft unerkannt bleibende neurologische Er-

krankung, die mit imperativem Bewegungsdrang der Extremitäten und dortigen Parästhesien einhergeht, oft abends und nachts eine Verschlimmerung erfährt und so zu Schlafstörungen führt (Fulda & Wetter, 2005). RLS bzw. PLMS scheinen dabei nicht selten mit ADHS vergesellschaftet zu sein und umgekehrt (Picchiatti et al., 1999).

So untersuchten Chervin et al. (2002) eine Population von Kindern mit Restless-legs-Erkrankung und fanden mit einem Anteil von 18% einen überzufällig großen Prozentsatz von Betroffenen mit gleichzeitiger ADHS-Symptomatik. Rajaram et al. (2004) konnten sogar bei 10 von 11 kindlichen ADHS-Patienten, welche mit progredienten Schmerzempfindungen in den Beinen kinderärztlich vorgestellt wurden, das Vorliegen eines Restless-legs-Syndromes objektivieren.

In einer Gruppe von 62 adulten RLS-Patienten identifizierten Wagner et al. (2004) bei 26% der Untersuchten zusätzlich vorhandene ADHS-Symptome. In dieser Teilgruppe war sowohl die Ausprägungsstärke des ADHS als auch des RLS größer als in den Vergleichsgruppen mit Insomnie und ADHS oder ADHS allein. Diese Autoren sehen in diesem Zusammenhang ebenso wie schon Walters et al. (2000) bzw. wie auch Happe und Trenkwalder (2004) die Möglichkeit der Zugehörigkeit von RLS und ADHS zu einem Cluster von Störungen auf der gemeinsamen Grundlage eines Dopamindefizits.

Mittlerweile wird auch mit den Instrumenten der genetischen Forschung der Versuch unternommen, einem möglichen gemeinsamen Auslöser für RLS und ADHS oder ADHS-Subtypen auf die Spur zu kommen. Unter anderem Gene, die mit dem Eisenstoffwechsel in Verbindung gebracht werden, sollen dabei weiter untersucht werden (Schimmelmann et al., 2009).

2.10 Dopaminrezeptor-Agonisten in der Behandlung von RLS und ADHS

Vor diesem Hintergrund erschien es nur folgerichtig, in der Behandlung von RLS und ADHS Substanzen einzusetzen, die über das Potential verfügen, eine dopaminerge Dysfunktion zu regulieren. Ein Dopamindefizit liegt zum Beispiel auch beim idiopathischen Parkinson-Syndrom vor (Gerlach et al., 2001). Neben anderen Medikamenten werden bei dieser Erkrankung auch Dopaminrezeptoragonisten wie Pramipexol oder Ropinirol

mit dem Ziel eingesetzt, Dopaminrezeptoren direkt zu stimulieren und so ein Dopamindefizit zu verringern (Gerlach et al., 2000). Diese Ausgleichswirkung der Dopaminagonisten war nach Ansicht einiger Autoren möglicherweise auch zur Behandlung anderer Erkrankungen mit dysfunktionalem dopaminergen System wie RLS oder PLMS nutzbar, denn Ropinirol stimuliert Dopamin-D₂/D₃-Rezeptoren aus der D₂-Rezeptorgruppe, zu denen auch die D₄-Rezeptoren gehören (Gerlach et al., 2001; Fachinformation Requip[®], 2011). Diese erscheinen für die hyperkinetischen Störungen von besonderer Relevanz (Jucaite et al., 2005).

So stellten Martinez & Guilleminault (2004) bei 7 von 11 kindlichen ADHS-Patienten ihrer Untersuchung gleichzeitig ein Periodic-limb-movement-Syndrom (PLMS) fest. 6 Patienten dieser Studie wurden mit dem Dopaminrezeptoragonisten Pramipexol erfolgreich gegen die PLMS-Symptomatik behandelt.

Happe und Trenkwalder (2004) beschrieben ebenfalls die Wirksamkeit von Dopaminrezeptoragonisten, unter diesen Pramipexol und Ropinirol, in der Behandlung des Restless-legs-Syndroms bzw. des Periodic-limb-movement-Syndroms.

Trenkwalder et al. (2004) stellten die Überlegenheit von Ropinirol versus Placebo für die Reduktion der RLS-Symptomatik in einer Multicenter-Studie mit 284 RLS-Patienten fest. Im Mittel erhielt die Verum-Gruppe dabei eine mittlere Tagesdosis von 1,9 mg Ropinirol.

Der Einsatz von Dopaminrezeptor-Agonisten führte also häufig zu einer Verbesserung der RLS-Symptomatik. Der für diesen Zweck mittlerweile am ausgiebigsten untersuchte Wirkstoff ist der bereits erwähnte Dopaminagonist Ropinirol (Thorpy, 2005). Aufgrund seiner viel versprechenden Effekte in der Behandlung des RLS wurde Ropinirol in den USA als erster Dopaminagonist für diese Indikation zugelassen (Fulda & Wetter, 2005). Eine solche Medikation mit Dopaminagonisten scheint sich aber auch bei nicht wenigen RLS-Patienten positiv auf die oft komorbid vorhandenen ADHS-Symptome auszuwirken.

Walters et al. (2000) berichteten, dass Kinder mit Restless-legs-Erkrankung, unruhigem Schlaf und dem Befund einer hyperkinetischen Störung von einer dopaminergen Therapie mit L-Dopa oder Pergolid profitierten. In die Stichprobe wurden Kinder aufgenommen, bei denen Stimulanzien nur unzureichend gewirkt hatten oder bei denen nicht tolerable Nebenwirkungen aufgetreten waren. In den Vorher-/Nachher-Messungen zeigten

sich signifikante Verbesserungen hinsichtlich der Aufmerksamkeit, in der Verhaltensbeobachtung mittels Conners-Skalen und im Hinblick auf oppositionelles Verhalten. Eine Verringerung der hyperkinetischen Störung wurde als mögliche Folge des unter Medikation u. a. verbesserten Nachtschlafablaufes interpretiert. Des Weiteren gehen auch diese Autoren davon aus, dass sowohl bei hyperkinetischen Störungen als auch bei der Restless-legs-Erkrankung ein ähnliches Dopamin-Defizit zugrunde liegen könnte. Die Autoren schließen zuletzt, dass bei Kindern mit hyperkinetischer Störung und zusätzlichen weiteren Symptomen an eine Alternativbehandlung zu den Stimulanzien gedacht werden sollte.

Konofal et al. (2005) sahen bei einem sechs Jahre alten Jungen mit ADHS und Verdacht auf Restless-legs-/Periodic-limb-movement-Syndrom durch den Einsatz von Ropinirol eine deutliche Verbesserung sowohl bezüglich der Aufmerksamkeitsstörung als auch der Schlafprobleme.

Zusammenfassend lässt sich der Literatur folgendes entnehmen:

Mit Hyperkinesien verbundene Störungen wie das Restless-legs-Syndrom oder das Periodic-limb-movement-Syndrom scheinen einerseits oft mit Symptomen des ADHS assoziiert zu sein und andererseits positiv auf eine dopaminagonistische Medikation zu reagieren.

Die zur RLS-Behandlung eingesetzten Dopaminagonisten zeigten bei einigen Patienten gleichzeitig auch eine reduzierende Wirkung auf die ADHS-Symptomatik.

Der Wirkstoff Ropinirol ist in diesem Kontext der erste in den USA zur Behandlung des RLS zugelassene Wirkstoff, bei dem gleichzeitig eine reduzierende Wirkung auf Symptome einer Aufmerksamkeitsstörung beschrieben ist.

2.11 Dopaminagonisten (Ropinirol) als mögliche Alternative zu Stimulanzien

Ziel der Suche nach Alternativsubstanzen zu MPH sind dabei Stoffe, welche im Idealfall symptomatisch wirksam und nebenwirkungsarm in der Lage sind, die Symptome der ADHS in ähnlichem Ausmaß wie MPH zu reduzieren. Diese Substanzen sollten

außerdem eine lange Halbwertszeit aufweisen, um eine Einmalgabe statt aufwändigerer Mehrfachgabe zu ermöglichen, jedoch keinen negativen Einfluss auf das Ein- und Durchschlafen haben und gleichzeitig frei rezeptierbar sein.

Aufgrund der oben zusammengefassten Vorüberlegungen und Fakten der gesichteten Literatur schien der Wirkstoff Ropinirol aus folgenden Gründen besonders viel versprechend, um als mögliche Alternative zu den Stimulanzien untersucht zu werden:

- Ropinirol wird im Medikament Requip[®] seit Jahren in der Behandlung des Parkinson-Syndroms eingesetzt. Dieses Medikament hat sich dabei als wirksam und sicher erwiesen (Zesiewicz & Hauser, 1999). Diese Effektivität und Sicherheit zeigte sich bei Tagesdosen zwischen 7mg bis zu 24mg Ropinirol (Korczyn et al., 2002).
- Die u. a. von Etminan et al. (2003) für Ropinirol beschriebenen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Hypotonie, Halluzinationen und Schläfrigkeit treten vor allem bei schneller Aufdosierung und unter Tagesdosen von über 5mg auf. In der Planung einer entsprechenden Studie zur Wirksamkeit von Ropinirol bei ADHS sollte diesen Fakten durch deutlich niedriger angesetzte Tagesdosen sowie durch entsprechend langsamere Aufdosierung Rechnung getragen werden.
- Episoden plötzlichen Einschlafens bei Parkinson-Patienten unter Medikation mit Dopaminagonisten mit gefährlichen Folgen sind beschrieben (Frucht et al., 1999; Avorn et al., 2005). Die Bedeutung von Dopaminagonisten als Mitauslöser solcher Ereignisse im Vergleich zur Bedeutung der Müdigkeit fördernden Grunderkrankung, monotoner Tätigkeiten und zusätzlicher sedierender Medikation wird jedoch intensiv und kontrovers diskutiert (Gerlach et al., 2001). Das Führen von Kraftfahrzeugen oder schweren Maschinen scheidet bei kindlichen Probanden als Risikofaktor aus. Die geplanten Tagesdosen der Probanden liegen außerdem deutlich unter den Standarddosen für Parkinsonpatienten.
- Im höheren Standarddosisbereich der Parkinsonbehandlung bei Erwachsenen (6-12 mg Ropinirol/die) steigt das Risiko für situationsübergreifende Impulskontrollstörungen wie pathologisches Glücksspiel, Hypersexualität und anderes impulsives Verhalten (Ahlskog, 2011; Kelley et al., 2012). Aber auch gewichts-

adaptiert betrachtet lagen die geplanten täglichen Ropiniroidosen der jugendlichen Probanden mit max. 1mg/die im Haupttest deutlich unter den oben genannten Tagesdosen mit erhöhtem Impulsivitätsrisiko.

- Wie oben ausgeführt stimuliert Ropinirol selektiv Dopaminrezeptorengruppen, deren Dysfunktion für die Entstehung von hyperkinetischen Störungen eine besondere Bedeutung zugeschrieben wird.
- Ropinirol wird schnell und nahezu vollständig resorbiert, zeigt eine fast lineare Pharmakokinetik und hat mit einer Halbwertszeit von 6 bis 9 Stunden eine hinreichend lange Wirkdauer (Kaye & Nichols, 2000). Eine Einmalgabe pro Tag, wie bei den retardierten Methylphenidatpräparaten, ist somit grundsätzlich ausreichend für einen gleichmäßigen Wirkspiegel, auch in den Abendbereich hinein (Gerlach et al., 2001). Abendliche Einschlafprobleme, eine der am häufigsten beklagten unerwünschten Wirkungen von Methylphenidat, waren in der Fachinformation zu Ropinirol zum Planungszeitpunkt des Heilversuches nicht beschrieben (Fachinformation Requip[®], 1999).
- Die ausführliche Literaturrecherche vor, während und nach dem Heilversuch ergab keinerlei Hinweise auf ein bislang festgestelltes Suchtpotential der Dopaminagonisten allgemein bzw. von Ropinirol im Speziellen. Ropinirol ist daher auch frei rezeptierbar.

Das somit erkennbare theoretische Potential der Substanz Ropinirol, eine Alternative zu MPH zu sein, führte zur Entscheidung, erstmals einen entsprechenden Heilversuch durchzuführen.

2.12 Fragestellung und Hypothesen

Aus dem bisher betrachteten Stand der Forschung zum ADHS und zu seiner medikamentösen Beeinflussbarkeit ergibt sich folgende Fragestellung:

Stellt der Wirkstoff Ropinirol mit seinem spezifischen Einfluss auf das dopaminerge System in der Behandlung von Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörungen bei jungen Patienten eine wirksame und sichere medikamentöse Alternative zu den Stimulanzien dar?

Aus dieser Fragestellung leiten sich die nachstehenden Hypothesen ab:

Hypothese 1:

Ropinirol reduziert Symptome der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bei Kindern mit ADHS.

H_0 : Es zeigt sich bei Patienten mit ADHS kein Unterschied ohne Behandlung oder unter einer Behandlung mit Ropinirol

H_1 : Bei Patienten mit ADHS verbessert sich die Symptomatik bei einer Behandlung mit Ropinirol

Hypothese 2:

Ropinirol reduziert Symptome der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bei Kindern mit ADHS in ähnlichem Ausmaß wie Methylphenidat.

H_0 : Eine Behandlung mit Methylphenidat verbessert die Symptomatik einer ADHS mehr als eine Behandlung mit Ropinirol

H_1 : Eine Behandlung mit Ropinirol verbessert die Symptomatik einer ADHS entsprechend oder mehr als eine Behandlung mit Methylphenidat

Die Überprüfung dieser Hypothesen ist Gegenstand dieser Arbeit.

3. Stichprobe und Methode

Das Studiendesign einschließlich der Planungen zu Stichprobe und Methode sowie aller weiteren notwendigen Unterlagen wurden dem Ethikkomitee der Medizinischen Fakultät der Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg vorgelegt (Studien-Nr. 052/01). Die Untersuchung sowie der Heilversuch im engeren Sinne erhielten ein positives Votum des Ethikkomitees in Übereinstimmung mit den Anforderungsregularien zum Zeitpunkt der Einreichung des Studiendesigns. Für alle Patienten lag eine Probandenversicherung vor. Die Teilnahme war selbstverständlich freiwillig, die Patienten und Eltern wurden mündlich und schriftlich über die Untersuchung aufgeklärt und die Durchführung erfolgte nach den Kriterien der Deklaration von Helsinki.

3.1 Die Stichprobe

3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Kriterien galten für den Einschluss in die Studie:

- Patienten, die wegen Symptomen einer Aufmerksamkeits-Defizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) oder Hyperkinetischen Störung des Sozialverhaltens im Sinne ICD 10 F90.0 oder F90.1 stationär auf die Kinder- oder Jugendstation der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie in Würzburg aufgenommen werden
- Geschlecht: Männlich
- Alter: 7. bis 18. Lebensjahr
- Begabungsniveau im Bereich ab 85 IQ-Punkten oder mehr
- Die Patienten sind medikationsfrei

Folgende Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

- Das Vorliegen einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Ropinirol oder Bestandteile des Arzneimittels Requip[®]

- Das Vorliegen einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Methylphenidat oder Bestandteile des Arzneimittels Ritalin®
- Das Vorliegen eines cerebralen Anfallsleidens
- Das Vorliegen einer Niereninsuffizienz, Leberfunktionsstörung oder kardiovaskulären Erkrankung
- Das Vorliegen einer ausgeprägt im Vordergrund der Symptomatik stehenden Sozialisationsstörung

Die Sorgeberechtigten der möglichen Probanden entschieden sich nach der entsprechenden ausführlichen Aufklärung und Bedenkzeit in freier Wahl für oder gegen die Teilnahme am Heilversuch. Bei Zustimmung erfolgte in der Phase I des Heilversuches die Ropinirolanwendung. Nach Abdosierung des Ropinirol folgte in Phase II die Medikation mit Methylphenidat. Lehnten die Sorgeberechtigten eine Medikation mit Ropinirol ab, befürworteten jedoch Methylphenidat, so wurde nach der entsprechender Aufklärung außerhalb des Heilversuches mit MPH mediziert.

3.1.2 Verfahren zur Feststellung der Diagnose

Grundlage für die Feststellung der Diagnose waren die diagnostischen Kriterien für die Aufmerksamkeits-Defizit-/Hyperaktivitätsstörung nach ICD10 (siehe Anhang I). Erhoben bzw. exploriert wurden diese Kriterien durch eine ausführliche ärztliche Anamneseerhebung und durch die Verhaltensbeobachtung während des stationären Aufenthaltes. Hinzu kamen folgende Fragebögen und Testinstrumente:

Am Aufnahmetag:

- Bearbeitung der deutschen Fassung der **Child Behaviour Check List** (Arbeitsgruppe Deutsche Child Behaviour Check List, 1993) durch die Eltern
- Erhebung eines kinder- und jugendpsychiatrischen **psychopathologischen Befundes**

Innerhalb der ersten Woche nach Aufnahme (medikamentenfreies Intervall):

- Die **Kurzform des Eltern-Lehrer-Fragebogens nach Conners** (Conners, 1973; deutsche Bearbeitung Steinhausen, 1996) wurde täglich durch besonders mit dem jeweiligen Patienten befasste Betreuerinnen oder Betreuer der Station ausgefüllt.
- Der Fragebogen **Die Klinische Beurteilung des Hyperkinetischen Syndroms** nach Steinhausen (Steinhausen, 1996) wurde gemeinsam und zeitgleich mit der Kurzform des Eltern-Lehrer-Fragebogens nach Conners (s. o.) von Pflegepersonal und Eltern ausgefüllt.
- Die Lehrer der Klinikschule bearbeiteten den ausführlichen **Lehrer-Fragebogen zum Hyperkinetischen Syndrom nach Conners** (Goyette et al., 1978; deutsche Bearbeitung Steinhausen, 1996) an den Schultagen des Patienten.
- Der **Test am Wiener Determinationsgerät (WDG)**, eine computergestützte Aufgabe, die in drei zweiminütigen Durchgängen Wahlreaktionen des Probanden auf visuelle und akustische Reize unter reizarmen und unter Störbedingungen erfordert, wurde durch den Psychologen/die Psychologin der Station erhoben.
- Der **Test zur Erfassung der langfristigen selektiven Aufmerksamkeit (DAUF)**, eine computergestützte Reizselektionsaufgabe über einen Zeitraum von 20 Minuten, wurde während der Bearbeitung durch den Probanden ebenfalls durch die Psychologin/den Psychologen der Station erhoben.

Die Ergebnisse der obigen Testinstrumente und Fragebogenverfahren wurden von den mit dem jeweiligen Patienten und dem Heilversuch befassten Ärzten/innen und Psychologen/innen kritisch auf das Vorliegen der Kriterien für eine Aufmerksamkeits-Defizit- und/oder Hyperkinetische Störung nach ICD 10 überprüft und, wenn zutreffend, die entsprechende Diagnose als Einschlusskriterium für die Studie gestellt.

3.1.3 Merkmale der Ausgangsstichprobe

3.1.3.1 Medizinisch-organische Merkmale

Im Rahmen eines Vortests wurde von Januar bis Juni 2002 bei 3 Probanden der Ablaufplan des Heilversuchs angewandt. Wie weiter unten ausgeführt wird, erhielten die ersten 3 ropinirolbehandelten Probanden eine Enddosis von 2mg Ropinirol per die. Diese Dosis führte bei diesen 3 Probanden zu Nebenwirkungen, die so ausgeprägt waren, dass die Ropiniroldosis der weiteren 6 Probanden auf maximal 1mg reduziert wurde (s. u.).

Für die endgültige Ausgangsstichprobe der Hauptuntersuchung konnten dann zwischen August 2002 und Januar 2004 weitere 6 männliche Probanden rekrutiert werden, die die Einschlusskriterien erfüllten. Alle 9 Patienten aus Vortest und Hauptuntersuchung kamen wegen der Symptome einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung zur stationären Aufnahme auf die Kinderstation der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie in Würzburg.

Bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde das Vorliegen der Kriterien nach ICD 10 am Ende der Auswahlwoche kritisch überprüft. Alle erfüllten die Voraussetzungen für die Stellung der Diagnose einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. Die Patienten waren zwischen 8,2 Jahren und 13,5 Jahren, im Mittel 10,9 Jahre alt ($s = 23,65$ Monate, das entspricht 1,97 Jahren).

Das Körpergewicht der Patienten lag zwischen 24,9kg und 72,9kg, im Mittel bei 49,1kg ($s = 18,53$ kg).

Die intellektuelle Leistungsfähigkeit der Patienten lag zwischen 89 und 124 IQ-Punkten. Der Mittelwert des Begabungsniveaus lag bei 102 IQ-Punkten ($s = 13,3$ IQ-Punkte). Zur Erhebung des Begabungsniveaus wurde entweder das Intelligenzmessverfahren HAWIK III oder der Snijders-Oomen-Test eingesetzt. Damit konnte eine intellektuelle Leistungsminderung in Form einer Lern- oder geistigen Behinderung bei allen Probanden ausgeschlossen werden.

Die Patienten wurden bei Aufnahme einer pädiatrisch-internistischen und neurologischen Untersuchung unterzogen. Innerhalb des medikamentenfreien Intervalls der ersten Untersuchungswoche erfolgten die Durchführung eines Wach-Elektroenzephalogramms und eines Elektrokardiogramms. Ebenfalls in der ersten Untersuchungswoche wurden

Differentialblutbild, Elektrolyte, Leber- und Nierenwerte, Gerinnungsparameter (Quick, INR, PTT, Fibrinogen), Schilddrüsenparameter (T₃, T₄ und TSH) sowie Prolaktin laborchemisch untersucht. Komplettiert wurden die Laboruntersuchungen durch die Erhebung eines Urin-Status (Bilirubin, Protein, Glukose, Ketonkörper, Nitrit, pH-Wert, spezifisches Gewicht, Urobilinogen, Bakterien im Sediment). Somit konnte das Vorliegen somatischer Erkrankungen ausgeschlossen werden, welche eine Teilnahme am Heilver-such aufgrund der Ausschlusskriterien verhindert hätten.

Tab. 1 gibt einen Überblick über die Untersuchungen und Testverfahren der Auswahl-woche.

Tab. 1: Untersuchungen und Testverfahren in der Auswahlwoche	
Untersuchung/Test	Häufigkeit
Child Behaviour Check List	1x
Ausführliche Anamnese	1x
Pädiatrische neurologisch-internistische Untersuchung	1x
Psychopathologischer Befund	1x
CPT-Test	1x
Ausführlicher Begabungstest	1x
Test zur Erfassung der langfristigen selektiven Aufmerksam-keit, DAUF	1x
Wiener Determinations Gerät, WDG	1x
Klinische Beurteilung der Hyperkinetischen Störungen nach Steinhausen (Anhang VII)	Täglich 2x
Eltern-Lehrer- Fragebogen nach Conners (Anhang V)	Täglich 2x
RR, Puls, Temperatur	Täglich 1x
Lehrer-Fragebogen zum Hyperkinetischen Syndrom nach Conners (Anhang VIII)	1x pro Schultag
RR, Puls, Temperatur	Täglich 1x
EEG	1x
EKG	1x
Labor Blut	1x
Labor Urin	1x

Tab. 1: Untersuchungen und Testverfahren der Auswahlwoche

3.1.3.2 Vorbehandlung

Drei der sechs Patienten wurden aufgrund prästationärer Verordnung zum Aufnahmezeitpunkt mit Methylphenidat in einer Dosierung zwischen 15mg/die und 25mg/die behandelt. Diese Medikation wurde vor Beginn der Untersuchung abgesetzt. Zum Beginn des jeweiligen Untersuchungszeitraumes waren alle Patienten mindestens 3 Tage ohne Stimulanzien- oder sonstige psychotrope Medikation.

Keiner der Patienten war vor Beginn der Studie mit Ropinirol oder einem anderen Dopaminagonisten behandelt worden. Sonstige relevante Dauermedikation war seitens der Eltern ebenfalls nicht mitgeteilt worden. Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Medikamente waren bei den Patienten zu Untersuchungsbeginn nicht bekannt.

Tab. 2: Ein- und Ausschlusskriterien	
Geschlecht:	<ul style="list-style-type: none"> • Männlich
Alter:	<ul style="list-style-type: none"> • 8 – 13 Jahre
Diagnosen:	<ul style="list-style-type: none"> • ICD 10 • F90.0 Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung • F90.1 Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens
Kriterien:	<ul style="list-style-type: none"> • Conners-Skalen Wert > 15 (Eltern-Lehrer-Fragebogen) • ADHS-Diagnosekriterien in DAUF (T-Wert > 60) • Deutlich beeinträchtigte Aufmerksamkeit im WDG
Intelligenzniveau:	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamt-IQ > 85 (CFT 1, HAWIK III, Snijders-Oomen-Test)
Ausschluss von Unverträglichkeiten und internistischer Komorbidität	<ul style="list-style-type: none"> • Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Ropinirol oder Bestandteile des Arzneimittels Requip® • Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Methylphenidat oder Bestandteile des Arzneimittels Ritalin® • Cerebrales Anfallsleiden • Niereninsuffizienz, Leberfunktionsstörung oder kardiovaskuläre Erkrankung • Ausgeprägt im Vordergrund der Symptomatik stehende Sozialisationsstörung
Medikation:	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Stimulanzienmedikation 3 Tage vor Studienbeginn • Keine sonstige psychotrope oder andere Medikation

Tab. 2: Ein- und Ausschlusskriterien

3.2 Verfahren zur Datenerhebung

3.2.1 Kontaktaufnahme

Alle 6 Patienten des endgültigen Heilversuchs kamen über die Warteliste der Kinderstation zur dortigen Aufnahme. 4 der 6 Jungen wurden von niedergelassenen Fachärzten für Kinder- und Jugendpsychiatrie überwiesen. 2 Patienten wurden über die Poliklinik der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie in Würzburg angemeldet. Bei allen Patienten lag bei Anmeldung die Vordiagnose oder Verdachtsdiagnose einer Aufmerksamkeits-Defizit-/Hyperaktivitätsstörung oder einer hyperkinetischen Störung des Sozialverhaltens vor.

Innerhalb der ersten Woche nach Aufnahme wurden die im Abschnitt 3.1.3.1 beschriebenen pädiatrisch-internistischen, neurologischen, apparativen und laborchemischen Untersuchungen durchgeführt. Parallel dazu erfolgten die unter Punkt 3.1.3.1 aufgeführten psychometrischen Testverfahren.

In der Zusammenfassung der Ergebnisse aller Erhebungsverfahren (siehe Tab. 1, S. 32) konnte bei allen Probanden in der ersten Behandlungswoche die Diagnose einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung nach ICD 10 und DSM IV gesichert werden.

Die Eltern der Probanden wurden bereits während dieses Zeitabschnittes umfassend über das Wesen und die Behandlungsmöglichkeiten einer Aufmerksamkeits-Defizit-/Hyperaktivitätsstörung informiert. In weiteren ausführlichen Gesprächen wurde den Eltern die Möglichkeit der Behandlung der festgestellten Erkrankung ihres Sohnes mit dem Wirkstoff Ropinirol als mögliche Alternative zur Medikation mit Stimulanzien vorgestellt. Die Sorgeberechtigten wurden schriftlich und mündlich darüber aufgeklärt, dass der Wirkstoff Ropinirol im Medikament Requip[®] nicht für die Behandlung von Symptomen einer ADHS zugelassen war, sondern im Rahmen eines Heilversuches zur Anwendung kam, dessen Durchführung die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg durch ihr positives Votum befürwortet hatte. Forschungshintergrund, Zielsetzung und Ablauf des Heilversuchs wurden genau beschrieben. Insbesondere wurde ausführlich auf die geplante Dosierung, erwartete Wirkungen und beschriebene Nebenwirkungen des Präparates Requip[®] eingegangen.

Genauso wurde bezüglich des Wirkstoffes Methylphenidat im Präparat Ritalin[®] für die zweite Phase des Heilversuches verfahren. Den Eltern wurden die regelmäßigen medizinischen Maßnahmen zur Erkennung unerwünschter Wirkungen sowie der erfolgte Abschluss einer Probandenversicherung erklärt. Sie wurden in diesem Zusammenhang auf ihre Verpflichtung hingewiesen, jede beobachtete Gesundheitsstörung ihres Kindes schnellstmöglich dem Prüfarzt mitzuteilen. Sie wurden weiterhin ausführlich über die Vertraulichkeit der erhobenen Daten und die Möglichkeit aufgeklärt, den Heilversuch jederzeit beenden zu können, ohne dadurch Behandlungsnachteile für ihr Kind befürchten zu müssen.

Die beschriebenen Informationen und Aufklärungsinhalte wurden den Eltern in allgemein verständlicher Form als Informationsblatt schriftlich ausgehändigt (siehe Anhang II). Die Eltern hatten vor, während und nach dem Heilversuch jederzeit die Möglichkeit, bestehende Fragen umfassend mit den Prüfarztinnen und -ärzten zu erörtern. Die Teilnahme war freiwillig und konnte auch jederzeit widerrufen werden.

Die Probanden selbst erhielten die gleichen Informationen wie ihre Eltern in entsprechend kindgerechter mündlicher und schriftlicher Form (siehe Anhang III).

Nach Abschluss dieser Informationsphase wurde vor Beginn der Medikation mit Requip[®] von Eltern und Probanden die schriftliche Einwilligung zur Teilnahme am Heilversuch eingeholt (siehe Anhang IV).

3.2.2 Durchführung der Untersuchung

Die unabhängigen Variablen dieses Heilversuches sind der Wirkstoff Ropinirol im Präparat Requip[®] und der Wirkstoff Methylphenidat im Präparat Ritalin[®].

Beginn und Aufdosierung des jeweiligen Medikamentes werden im Abschnitt 3.3 „Untersuchungsplan“ ausführlich erläutert.

Die abhängige Variable ist die Veränderung der klinischen Symptome einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung unter der jeweiligen Medikation mit Ropinirol und Methylphenidat.

Folgende Instrumente wurden zur Messung der Variablen „Veränderung der klinischen Symptome“ eingesetzt:

3.2.2.1 Das Fragebogenverfahren

Die **Kurzform des Eltern-Lehrer-Fragebogens nach Conners** (Conners, 1973; deutsche Bearbeitung Steinhausen, 1996) wird international zur Symptomerfassung und Verlaufsbeurteilung von hyperkinetischen Störungen bei Kindern häufig eingesetzt (Brocke et al., 1986; Huss et al., 2001).

Der Fragebogen enthält 10 Items, welche typische Symptome der Aufmerksamkeitsstörung, Hyperaktivität und Impulskontrollstörung abfragen (siehe Anhang V). Der Ausprägungsgrad dieser Symptome beim jeweiligen Patienten wird vom Bearbeiter durch Zahlenwertvergabe von 0 („überhaupt nicht“) bis 3 („sehr stark“) bewertet. Diese Zahlenwerte werden addiert und ergeben entsprechend eine Spannweite von minimal 0 bis maximalen 30 Punkten.

Dieser Fragebogen wurde bei jedem Probanden in allen 3 Phasen des Heilversuches, in der Phase ohne Medikation, in der Phase der Medikation mit Ropinirol und in der Phase der Medikation mit Methylphenidat als eine erste Messgröße für die Medikamenteneffekte auf die Symptomatik der Probanden vorgesehen. Er wurde zwei Mal täglich bei jedem Patienten durchgeführt.

3.2.2.2 Der Aufmerksamkeitsbelastungstest (Continuous Performance Test, CPT)

Beim sog. CPT-O-X-Paradigma, soll der Proband ausschließlich nach der Buchstabensequenz „O-X“ eine Reaktionstaste drücken, keinesfalls bei anderen Sequenzen. Diese simultane Diskriminationsaufgabe verlangt schnelle richtige Entscheidungen und damit eine Aktivierung von Konzentration und Aufmerksamkeit. Sie erfordert kognitive Vor-

bereitungprozesse und damit eine Begrenzung der Ablenkbarkeit. Sie verlangt außerdem kognitive Hemmungsprozesse, also eine Begrenzung der Impulsivität. Somit liegen alle 3 Kardinalsymptome einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung im Erfassungsspektrum dieses Tests (Wohlberg & Kornetzky, 1973; Schachar et al., 1988).

Die Eignung des beschriebenen CPT-O-X-Paradigmas für die Differenzierung von Kindern mit einer Aufmerksamkeits-Defizit-/Hyperaktivitätsstörung von gesunden Kindern im Rahmen des Continuous Performance Tests wurde in zahlreichen Studien und Metaanalysen belegt. In diesen Untersuchungen wurde festgestellt, dass mit Hilfe dieser Testform auch Medikationseffekte auf den Ausprägungsgrad der Kardinalsymptome des ADHS und andere medikationsbedingte Veränderungen abgebildet werden können (u. a. Parasuraman & Davies, 1984; Fischer et al., 1990; Barkley, 1991; Corkum & Siegel, 1993; Seifert et al., 2003).

3.2.2.2.1 Auslassungsfehler und Daueraufmerksamkeit

Als sich verändernde Größe wird im CPT-O-X-Paradigma zum einen die Anzahl der sog. „omission errors“ berechnet. Erfolgt nämlich **kein** Tastendruck, obwohl nach dem Signalreiz „O“ ein „X“ erscheint, so wird dies als „omission error“ oder Auslassungsfehler gezählt. Dieses Maß erfasst nach Halperin et al. (1988) und Barkley et al. (1992) insbesondere die Ausprägung der Daueraufmerksamkeit des Probanden. Laut Barkley (1991) zeigt das Ausmaß des Rückgangs der Auslassungsfehler mit hoher Sensitivität den Grad der positiven Wirkung von Methylphenidat auf die Daueraufmerksamkeit eines Probanden an.

So ergibt sich bei einer festgelegten Aufgabenzahl aus der Anzahl der fehlenden und damit falschen Reaktionen auch die Anzahl der richtigen Tastendrucke als positives Maß für die Daueraufmerksamkeit.

3.2.2.2.2 Falsche Tastendrucke und Impulsivität

Die zweite im CPT quantifizierte Größe ist die Anzahl der falsch positiven Reaktionen. Hierbei löst der Proband einen Tastendruck aus, obwohl nach dem „O“ **kein** „X“, sondern ein anderer Buchstabe folgt. Diese Fehler werden in der Literatur als „commission errors“ bezeichnet und gelten als Maß für die Ausprägung der Impulsivität des Probanden in der jeweiligen Untersuchungssituation (Halperin et al., 1988; Barkley, 1991).

3.2.2.2.3 Qualitätskriterien für das CPT-O-X-Paradigma

Die Sensitivität eines Tests nach dem CPT-O-X-Paradigma bezüglich der Symptome einer Aufmerksamkeits-Defizit-/Hyperaktivitätsstörung ist von mehreren Parametern abhängig: Die Ereignisrate, also die Anzahl der beobachtbaren Reize und Reizpausen pro Zeiteinheit, die Länge der Reizpräsentation und die Dauer des Interstimulusintervalles, also die Dauer der Pause zwischen zwei Reizen (Parasuraman & Davies, 1984). Besonders geeignet für Untersuchungen bei Patienten mit Aufmerksamkeits-Defizit-/Hyperaktivitätsstörung sind dabei nach Corkum und Siegel (1993) kurze Reizpräsentationszeiten von 50ms bis 200ms und lange Bearbeitungszeiten im Bereich von ca. 15 Minuten. Daher wurden folgende Eckdaten des CPT-Tests ausgewählt:

3.2.2.2.4 Parameter des im Heilversuch angewandten CPT-Tests

Pro Durchgang wurden den Probanden 1600 Einzelbuchstaben des deutschen Alphabets auf einem Computerbildschirm präsentiert. Die Präsentation erfolgte in zufälliger Reihenfolge, jedoch mit festgelegter Gesamthäufigkeit jedes Buchstabens, also pseudorandomisiert.

Die Präsentationsdauer betrug 200ms pro Einzelbuchstabe, das Interstimulusintervall zwischen zwei Buchstaben dauerte 400ms. Damit ergab sich eine Gesamtbearbeitungszeit von exakt 16 Minuten.

Die Aufgabenstellung für den Probanden lautete: „Drücke sofort auf die linke Maustaste, wenn direkt nach dem Buchstaben „O“ der Buchstabe „X“ kommt! Wenn nach dem „O“ ein anderer Buchstabe als „X“ kommt, sollst Du auf keinen Fall drücken!“ Folgende Reizbedingungen wurden so eingeführt:

Der Signalreiz (Primerkondition):

Der Buchstabe „O“ stellte den Signalreiz zur Vorbereitung einer motorischen Antwort dar. Durch die oben beschriebene Aufgabenstellung waren die Patienten beauftragt, bei Präsentation des Buchstabens „O“ ihre volle Aufmerksamkeit auf den Folgebuchstaben zu lenken und einen Reaktionsdruck auf die Taste der Computermaus vorzubereiten. Der Buchstabe „O“ erschien insgesamt 320mal. Damit waren 20% aller 1600 Reize Signalreize.

Der irrelevante Reiz (Distractorkondition):

Die 10 beliebigen Buchstaben A, B, C, D, E, F, G, H, J und L sollten für die Probanden laut Instruktion kein Anlass sein, bei nachfolgender Präsentation eines „X“ den Reaktionsdruck auszuführen, sie waren im Sinne des Tests bedeutungslos. Diese irrelevanten Reize führten somit im Idealfall weder zu einer Orientierungsreaktion noch zu einer Aktivierung zielgerichteter Aufmerksamkeitsprozesse. Bedeutungslose Buchstaben erschienen insgesamt 800mal nach einem anderen Buchstaben ohne Bedeutung, entsprechend einem Gesamtanteil von 50%.

160mal und damit in 10% der Fälle erschien einer der oben aufgelisteten bedeutungslosen Buchstaben vor einem „X“ und hatte aber laut Vorgabe nicht die Aufgabe der Vorbereitung einer motorischen Antwort. Auf das Erscheinen des „X“ durfte entsprechend auch kein Tastendruck ausgeführt werden.

Der Zielreiz (Go-Kondition)

Der Buchstabe „X“ nach einem „O“ hatte die Bedeutung eines Zielreizes. Nach einem solchen Zielreiz sollte die durch das „O“ vorbereitete motorische Antwort im Sinne ei-

nes Tastendrucks möglichst schnell ausgeführt werden. Diese Zielsequenz „O-X“ erschien 160mal, also in 10% aller Fälle.

Der Hemmreiz (NoGo-Kondition)

Ein anderer Buchstabe als „X“ nach einem „O“, z. B. die Abfolge „O-D“, hatte die Bedeutung eines Stoppsignals. Nach einer solchen Sequenz sollte der durch das „O“ motorisch vorbereitete Tastendruck unterlassen bzw. unterdrückt werden. Die Sequenz „O – Nicht-X“ wurde 160mal präsentiert und entsprach damit ebenfalls 10% aller dargebotenen Buchstaben.

Die Reizkategorien und deren Häufigkeit sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tab. 3: Art und Häufigkeit der Stimuli des CPT-Tests			
Stimulus	Buchstaben	Häufigkeit absolut	Häufigkeit in %
Buchstabenanzahl		1600	100%
Signalreiz (Primerkondition)	O	320	20%
Irrelevante Reize I (Distractor-kondition I)	A, B, C, D, E, F, G, H, J und L (nichtO/nichtX - nichtO/nichtX)	800	50%
Irrelevante Reize II (Distractor-kondition II)	Nicht O, dann X	160	10%
Zielreiz (Go-Kondition)	O, dann X	160	10%
Stoppreiz (NoGo-Kondition)	O, dann nicht X	160	10%

Tab. 3: Art und Häufigkeit der Stimuli des CPT-Tests

Die Buchstaben „O“ und „X“ erschienen in zufälliger Reihenfolge bei jedoch festgelegter Gesamthäufigkeit, also ebenfalls pseudorandomisiert. Die Sequenzen „O-O“, „X-O“ und „X-X“ waren jeweils ausgeschlossen.

Im CPT-O-X-Paradigma repräsentiert die Buchstabenfolge „O-X“ also den Auftrag an den Probanden, möglichst schnell zu handeln. Nach jeder dieser 160 Sequenzen sollte schnellstmöglich der Tastendruck erfolgen. Blieb dieser aus, galt dies als „omission error“ oder Auslassungsfehler. Die Anzahl dieser ausbleibenden Tastendrucke bzw.

komplementär dazu die Anzahl der richtigen Tastendrucke unter der Bedingung „Go“ (maximal 160) gelten als Maß für die Daueraufmerksamkeit eines Probanden bzw. vice versa für das bestehende Aufmerksamkeitsdefizit (Halperin et al., 1988; Barkley et al., 1992). Verändert sich die Anzahl richtiger Tastendrucke in Durchläufen unter Medikation im Vergleich zu Durchläufen ohne Medikation bei sonst gleichen Bedingungen, so kann dies als Folge der Medikation gewertet werden (Barkley, 1991).

Dieser Continuous Performance Test nach dem CPT-O-X-Paradigma wurde von den Probanden während ihres stationären Aufenthaltes unter 3 verschiedenen Bedingungen absolviert:

a) unmediziert, b) unter Medikation mit Ropinirol und c) unter Medikation mit Methylphenidat. Der genaue Ablauf der Tests und ihr jeweiliger Zeitpunkt während des Heilversuchs werden im folgenden Abschnitt erläutert.

3.3 Untersuchungsplan

3.3.1 Der Vortest

In einer Vorphase zum späteren endgültigen Heilversuch wurden 3 männliche Patienten mit den oben beschriebenen Instrumenten untersucht und die Diagnose einer Aufmerksamkeits-Defizit- und/oder Hyperkinetischen Störung nach ICD 10 gestellt. Diese drei Patienten, welche als erste mit Ropinirol behandelt wurden, waren 8,5 Jahre, 9,7 Jahre und 12,0 Jahre alt. Das Körpergewicht lag bei 27,0 kg, 27,4 kg und 35, 7kg.

Bei den Probanden dieser ersten Heilversuchsvorphase wurde mit einer Dosierung von 0,25mg Ropinirol (ROP) morgens begonnen. Binnen der ersten Behandlungswoche wurde in 5 Tagen auf 1mg ROP/die aufdosiert. In weiteren 7 Tagen steigerte sich die verabreichte Tagesdosis auf 2mg. Die gesamte Wirkstoffmenge wurde morgens als einmalige Gabe verabreicht.

Alle 3 nach diesem Schema medizierten Patienten berichteten bereits in der ersten Aufdosierungswoche (0,25mg-1,0mg/die) über subjektiv empfundene Müdigkeit, welche

ca. 30-60 Minuten nach Einnahme des Medikamentes begann. Dieses Müdigkeitserleben steigerte sich in der zweiten Behandlungswoche (1,0mg-2,0mg/die) weiter. Auch innerhalb der Verhaltensbeobachtung wurden alle drei Probanden von den erwachsenen Bezugspersonen als sehr müde erlebt. Dies galt für die behandelnden Ärzte und Psychologen ebenso wie für die Pflegekräfte und die Lehrkräfte der Klinikschule. Auch die Eltern der Jungen empfanden diese an den Vormittagen der Wochenendbeurlaubungen trotz ausreichenden Nachtschlafes ca. eine Stunde nach der Einnahme von Ropinirol als zunehmend müde und antriebsgemindert.

Besonders deutlich wurde diese Tagesmüdigkeit unter Ropinirol während der Durchführung der computergestützten Testung von Konzentrationsfähigkeit und Impulskontrolle mittels des 16-minütigen Continuous Performance Tests unter 1mg ROP bzw. 2mg ROP. Diese wurden ca. 90 Minuten nach der morgendlichen Ropiniroleinnahme nach dem oben geschilderten Schema von den Probanden absolviert. Den Protokollen der Testleiter war zu entnehmen, dass bei allen 3 Probanden bereits unter der morgendlichen Dosis von 1mg ROP in geringem Umfang Gähnen, Augenreiben und Abstützen des Kopfes als Zeichen für Müdigkeit zu beobachten war. Zum Testzeitpunkt nach morgendlicher Gabe von 2mg zeigte sich diese Symptomatik erheblich ausgeprägter im Sinne einer „Daytime-Somnolence“ mit sichtlichen Auswirkungen auf die Testcompliance der Probanden.

Es musste daher von einer wesentlichen Beeinträchtigung der CPT-Testergebnisse durch diese Müdigkeit ausgegangen werden.

Bei allen 3 Probanden gab es mit einer Ausnahme keine Hinweise auf eine Störung des Nachtschlafes oder auf sonstige somatische Ursachen für die Tagesmüdigkeit. Eine sonstige Medikation mit anderen Medikamenten erfolgte nicht. Der als Ausnahme erwähnte Proband bot während des Medikationsabschnittes mit ROP zwischenzeitlich klinische Zeichen eines unkomplizierten grippalen Infektes. Die oben geschilderte, morgens besonders deutliche Tagesmüdigkeit war bei ihm unter ROP jedoch bereits mehrere Tage vor Beginn dieser Erkrankung aufgetreten und blieb unter ROP auch nach Abklingen der grippalen Symptome bestehen.

Bei der Gesamtbeurteilung der geschilderten Symptomatik der ersten drei Probanden musste daher die subjektiv erlebte und gleichzeitig im Rahmen der Verhaltensbeobachtung auch von Dritten registrierte Tagesmüdigkeit als unerwünschte Arzneimittelwir-

kung von Ropinirol unter dem gewählten Aufdosierungsschema gewertet werden. Daher wurden für die Medikation der nachfolgenden 6 Probanden folgende Veränderungen des Untersuchungsablaufes eingeführt:

Die angestrebte maximale Enddosis wurde von 2mg/die auf 1mg/die halbiert.

Statt einmalig morgens erhielten alle Folgeprobanden die Medikation ab einer Tagesdosis von 0,5mg ROP zweizeitig, nämlich morgens um 7.15 Uhr und mittags um 11.45 Uhr (siehe nachstehender Abschnitt 3.3.2).

Durch diese Dosisabsenkung und die dadurch langsamere Aufdosierung sollte der vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkung „Tagesmüdigkeit“ entgegengewirkt werden.

Ein unübersehbarer Anstieg von erheblichen Impulskontrollstörungen wird, wie weiter oben erwähnt, aus dem Erwachsenenbereich bei Tagesdosen ab 6-12mg ROP berichtet. Unter 2mg ROP/die wurden bei den Probanden keine Verhaltensstörungen registriert, die über die vorbestehenden ADHS-typischen Symptome hinausgingen.

3.3.2 Endgültiger Medikationsplan und CPT-Zeitpunkte

Nach den oben dargelegten Erfahrungen des Vortests und der daraus abgeleiteten Dosisfindung wurden insgesamt 6 weitere Probanden in die endgültige Studie eingeschlossen, wie in der Tabelle 2, „Ein- und Ausschlusskriterien“ auf S. 33 beschrieben.

Nach der stationären Aufnahme wurden diese 6 Probanden während der Auswahlwoche hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie untersucht und die Diagnose einer Aufmerksamkeits-Defizit-/Hyperaktivitätsstörung im Sinne ICD 10 gestellt.

Am Ende der Auswahlwoche führte der jeweilige Proband ca. um 9.30Uhr morgens einen ersten Durchgang des CPT-Tests durch. Dieser Tag wurde als Versuchstag 1 definiert (siehe Abb. 2, S. 44). Am Morgen vor diesem ersten Durchgang war der Patient mindestens 3 Tage medikationsfrei. Mit dem Beginn der Medikationsphase mit Ropinirol ab Versuchstag 4 erhielt der Patient einschleichend eine Medikation mit ROP im Präparat Requip®. Die Einstiegsdosis betrug drei Tage lang 0,25mg ROP/Tag. Die Gabe

erfolgte zum Frühstück ca. um 7.15 Uhr. Danach wurde die Dosis für weitere 3 Tage um zusätzliche 0,25mg zum Mittagessen (ca. 11.45Uhr) erhöht.

Ab Tag 11 des Heilversuches wurde die Tagesdosis ROP auf 0,5mg zum Frühstück und 0,25mg zum Mittagessen gesteigert. Ab Versuchstag 14 erreichte die ROP-Dosis mit 0,5mg zum Frühstück und weiteren 0,5mg zum Mittagessen die vorgesehene maximale Tagesdosis von 1mg/die, welche bis zum Tag 17 beibehalten wurde.

Am Tag 8 und am Tag 15 wurde ca. 1,5 Stunden nach der Einnahme der Morgendosis ROP ein CPT-Test nach dem im Abschnitt 3.2.2.2.4 beschriebenen Schema durchgeführt. Laut der Fachinformation Requip® (1999) werden die Plasma-Spitzenkonzentrationen 1,5 Stunden nach Verabreichung erreicht. Bei einer Eliminationshalbwertszeit von 3 bis 10 Stunden, im Mittel 6 Stunden wird der Steady State im Mittel nach 30 Stunden erreicht. CPT-Ergebnisse lagen somit von einem Tag mit halber und von einem Tag mit maximaler geplanter Tagesdosis ROP vor.

Am Tag 18 wurde das Medikament auf 0,5mg/die reduziert, am Tag 19 erhielt der Patient letztmalig noch 0,25mg ROP morgens, womit die Behandlung mit ROP beendet war. Den Dosierungsverlauf des Medikamentes und den Zeitpunkt der CPT-Untersuchungen vor und unter ROP zeigt die folgende Abb. 2. Die Säulen der Versuchstage unter ROP, an denen ein CPT durchgeführt wurde, sind dunkel abgesetzt.

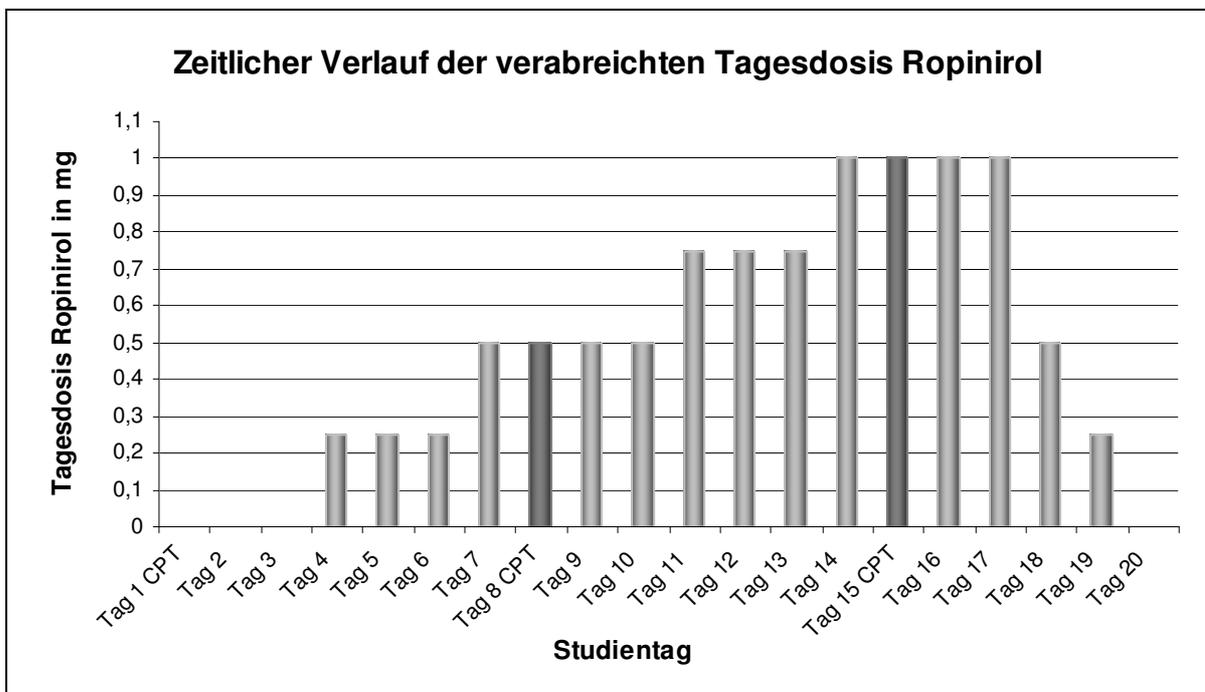


Abb. 2: Zeitlicher Verlauf der verabreichten Tagesdosis Ropinirol

Nach vollständigem Ausschleichen von ROP wurde die Medikationsphase mit Methylphenidat (MPH) im Präparat Ritalin[®] begonnen. Die Einstiegsdosis betrug 5mg MPH/Tag und wurde bis zum Tag 22 des Gesamtversuchs täglich um 5mg auf 15mg/die gesteigert. An diesem Tag erfolgte der erste CPT-Test unter MPH-Medikation, ebenfalls ca. 90 Minuten nach der Gabe der morgendlichen Dosis von 10mg.

Die weitere Aufdosierung mit MPH erfolgte abhängig von klinischem Bild und Körpergewicht des Patienten nach den Vorgaben des behandelnden Arztes. Abb. 3 zeigt den zeitlichen Verlauf der verabreichten mittleren Tagesdosis MPH der 6 Versuchsteilnehmer. Die Säulen der Versuchstage unter MPH, an denen ein CPT durchgeführt wurde, sind wiederum dunkel abgesetzt.

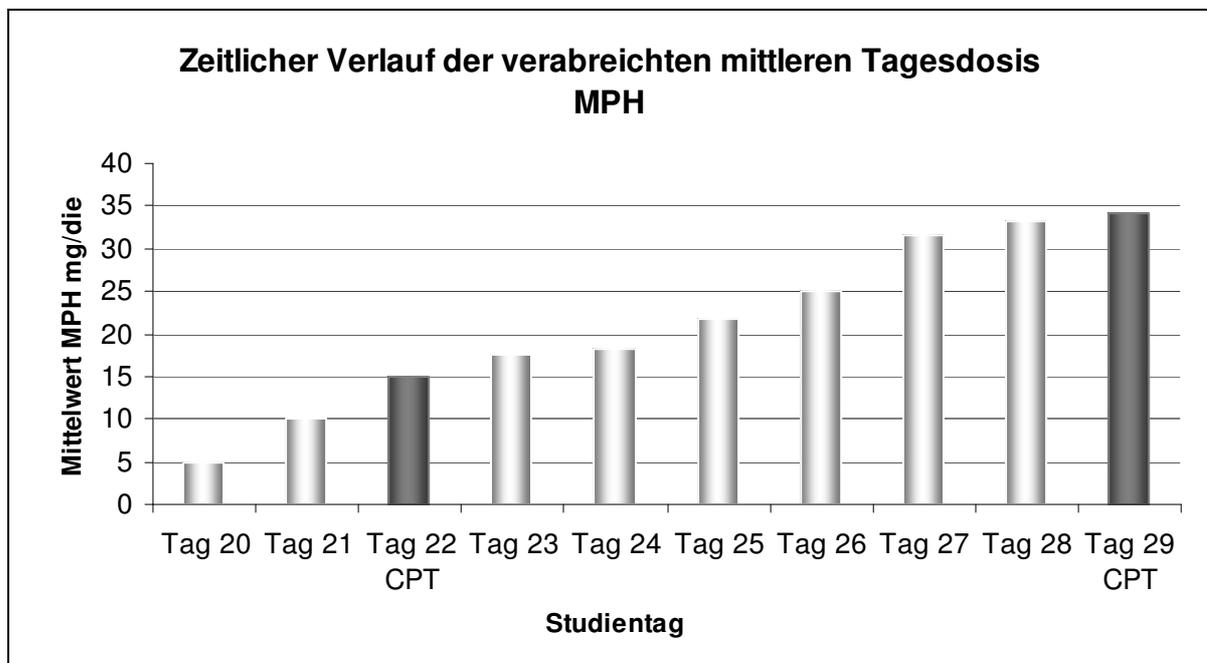


Abb. 3: Zeitlicher Verlauf der verabreichten mittleren Tagesdosis MPH

Bei der Dosisauswahl für MPH wurden Tagesdosen von 0,5 bis maximal 1mg/kg Körpergewicht/die angestrebt. Die tägliche Gesamtdosis des Probanden durfte 60mg MPH nicht überschreiten. Diese Dosisbereiche entsprechen den Empfehlungen der Leitlinien der drei kinder- und jugendpsychiatrischen Fachgesellschaften (2007).

3.3.3 Untersuchungsbedingungen während der CPT-Tests

Als motivierendes Element für die Kinder diente das für die Patienten der Kinderstation erfahrungsgemäß hochrangige Angebot, nach Bewältigung des jeweiligen Durchlaufes ein Spielzeug aus der sog. „Astronautenschatzkiste“ auswählen zu dürfen. Voraussetzung für den Erhalt der Belohnung war auch die Beachtung der Regeln des Tests.

Die CPT-Untersuchung wurde in einem fensterlosen und ruhigen Raum durchgeführt. Dort saß der Proband auf einem Stuhl an einem Tisch, auf dem seine Arme bis zu den Ellenbogen abgelegt waren. Er hielt eine Computermaus in der rechten Hand, sein Zeigefinger lag locker auf deren linker Taste, der Reaktionstaste. In einem Abstand von 80cm war auf Augenhöhe ein 14-Zoll-Bildschirm positioniert, auf dem die Buchstabenreize erschienen. Die Regeln des Versuches wurden in kindgerechter Form erklärt, wie in Anhang IX zusammengestellt.

Vor jedem Versuch wurde ein Probelauf mit 40 Buchstaben gestartet, bei dem der Versuchsleiter beobachtete, ob der Proband die erklärten Vorgaben sicher und korrekt anwenden konnte. Konnte der Proband die Versuchsregeln erkennbar sicher anwenden und hatte er keine weiteren Fragen mehr, wurde der endgültige CPT-Versuch gestartet. Der Versuchsleiter saß während des 16minütigen Versuches im Abstand von ca. 1,5 Metern außerhalb des Sichtfeldes des Probanden hinter ihm.

Die Buchstaben wurden im Zentrum eines Computerbildschirmes der Größe 26cm x 22cm vor einem hellgrauen Hintergrund gezeigt. Im Abstand von je 5mm dienten eine Linie oberhalb und eine Linie unterhalb des Buchstabens der Erleichterung der Blickfixation auf den Reiz. Die Höhe der Buchstaben betrug 12mm, die Breite 11mm. Dies entsprach einem Sehwinkel von 1,1 Grad (siehe nachstehend Abb. 4).

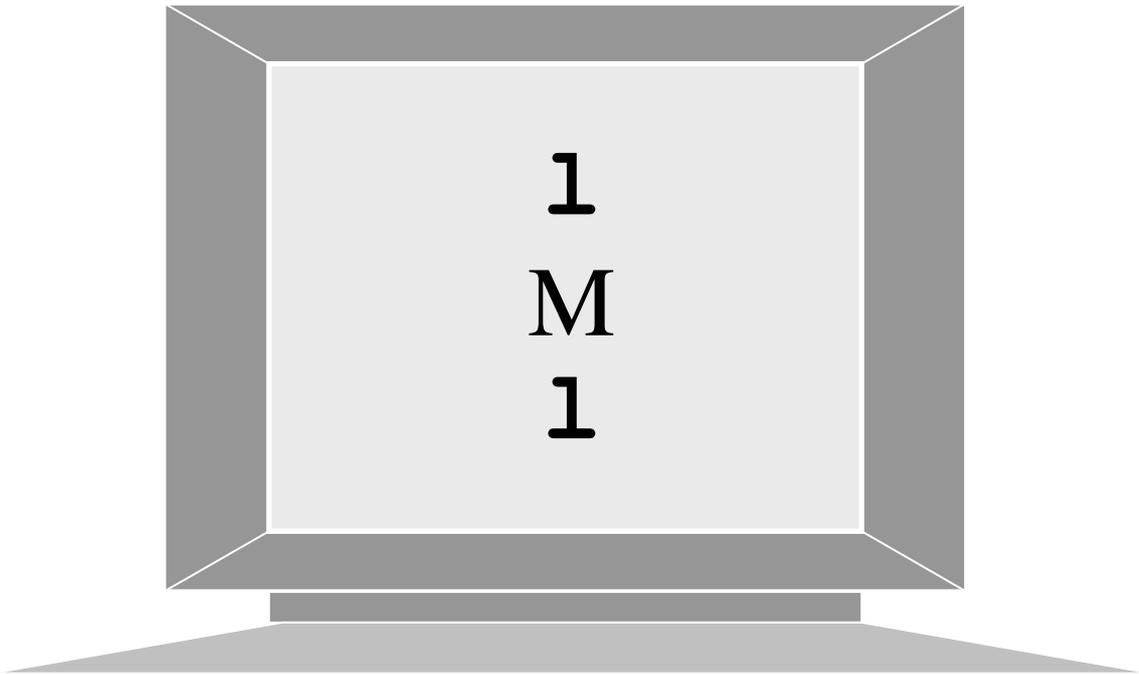


Abb. 4: Bildschirmpräsentation der Buchstabenreize

Die Anzahl der richtigen und falschen Reaktionen auf die Reizpräsentation wurde automatisch erfasst und für jeden Probanden und jeden Durchgang codiert und gesondert gespeichert.

3.3.4 Verhaltensbeobachtung nach Conners

Wie bereits während der Auswahlwoche wurde auch während der eigentlichen Test- und Medikationsphase des Heilversuches die Ausprägung der Symptomatik der Probanden durch Bearbeitung der Kurzform des Eltern-Lehrer-Fragebogens nach Conners (Conners, 1973, deutsche Bearbeitung Steinhausen, 1996) erfasst.

Dieser Fragebogen mit 10 Items zur Symptomatik einer Aufmerksamkeits-Defizit-/Hyperaktivitätsstörung (siehe Anhang V) wurde an Wochentagen täglich sowohl am Ende der Frühschicht (ca. 12.00 Uhr) als auch am Ende der Spätschicht (ca. 19.00 Uhr) durch kinderpsychiatrisch erfahrenes Pflegepersonal der Station ausgefüllt. Bearbeitet wurden die Fragebögen hierbei durch eine in der jeweiligen Schicht besonders mit dem

betreffenden Patienten befasste Pflegekraft. Der Summenwert jedes Fragebogens wurde in eine Excel-Tabelle eingegeben.

3.3.5 Erfassung des Gesundheitszustandes und möglicher Nebenwirkungen

Die engmaschige Kontrolle des Gesundheitszustandes der Probanden und möglicher Nebenwirkungen hatte während des gesamten Heilversuches höchste Priorität. Zudem war auch die Untersuchung der Sicherheit des Wirkstoffes Ropinirol in der Anwendung bei Kindern ein wichtiges Ziel der Studie. Folgendes Schema diente der Sicherstellung dieser Ziele:

Apparative Untersuchungen:

Bei den Patienten wurde täglich einmal Blutdruck, Puls und Körpertemperatur gemessen, die Messergebnisse wurden in der Patientenkurve dokumentiert.

Einmal wöchentlich wurden jeweils am gleichen Wochentag ein EEG und ein EKG abgeleitet. Beide Untersuchungen wurden am Ableitungstag ärztlich ausgewertet, dabei auf pathologische Auffälligkeiten und Veränderungen zum Vorbefund überprüft und der schriftliche Untersuchungsbefund den Unterlagen des Probanden hinzugefügt.

Am gleichen Tag erfolgte ebenfalls im Wochenabstand eine venöse Blutabnahme mit anschließender Laboruntersuchung folgender Laborparameter: Differentialblutbild, Elektrolyte, Leber- und Nierenwerte, Gerinnungsparameter (Quick, INR, PTT, Fibrinogen), sowie Prolaktin. Die Schilddrüsenparameter T_3 , T_4 und TSH wurden, Normwertigkeit vorausgesetzt, nur einmalig, nämlich in der Auswahlwoche erhoben.

Ebenfalls am gleichen Tag wurde von den Patienten eine Urinprobe zur Untersuchung der Parameter Bilirubin, Protein, Glukose, Ketonkörper, Nitrit, pH-Wert, spezifisches Gewicht, Urobilinogen und Bakterien im Sediment abgegeben.

Die genannten Laborergebnisse wurden ebenfalls nach ärztlicher Überprüfung auf Abweichungen oder Auffälligkeiten in der Krankengeschichte des Patienten gesammelt.

3.3.6 Interview zu möglichen Nebenwirkungen

Alle untersuchten Patienten und ihre Eltern wurden während des Heilversuches täglich gebeten, jegliche verspürte oder beobachtete Abweichung vom normalen eigenen Gesundheitszustand sofort mitzuteilen. Vor jedem CPT-Test wurde jeder Patient vom Untersucher anhand eines vorbereiteten Formblattes zum Auftreten von möglichen Nebenwirkungen in der gerade abgelaufenen Woche interviewt (siehe Anhang VI). Im Einzelnen wurde in kindgerechter Form ausdrücklich nach Beschwerden durch niedrigen Blutdruck, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Tagesmüdigkeit, Ödeme insbesondere der Beine sowie optische und akustische Halluzinationen und schließlich nach plötzlichem Einschlafen im Sinne einer imperativen Schlafattacke gefragt. Damit wurden alle der Fachinformation 1999 zum Medikament Requip[®] zu entnehmenden potenziellen Nebenwirkungen exploriert. Anschließend wurde das Kind noch in offener Form nach sonstigen möglichen Nebenwirkungen der jeweiligen Medikation gefragt.

3.3.7 Doses Record and Treatment Emergent Symptom Scale (DOTES)

Am Ende jeder Heilversuchswoche wurden die Ergebnisse der oben beschriebenen Untersuchungen und Befragungen sowie alle sonstigen für den Gesundheitszustand des Probanden relevanten Beobachtungen vom behandelnden Arzt/Ärztin computergestützt in einer Doses Record and Treatment Emergent Symptom-Skala (DOTES-Skala) zusammengefasst und dokumentiert. Diese DOTES-Skalen wurden anschließend auf einem gesondert geschützten Laufwerk des Kliniknetzwerkes gespeichert.

Tabelle 4 bietet einen schematischen Überblick über die Verteilung und Häufigkeit der beschriebenen Untersuchungen des Heilversuches in der jeweiligen Behandlungswoche mit Ropinirol bzw. Methylphenidat.

Tab. 4: Verteilung und Häufigkeit der Untersuchungen der Medikationsphase				
Untersuchung	ROP Woche A	ROP Woche B	MPH Woche A	MPH Woche B
CPT-Test	1x	1x	1x	1x
Conners Eltern-Lehrer-Skala	Täglich 2x	Täglich 2x	Täglich 2x	Täglich 2x
RR, Puls, Temperatur	Täglich 1x	Täglich 1x	Täglich 1x	Täglich 1x
EEG	1x	1x	1x	1x
EKG	1x	1x	1x	1x
Labor Blut	1x	1x	1x	1x
Labor Urin	1x	1x	1x	1x
Interview Nebenwirkungen	1x	1x	1x	1x
DOTES	1x	1x	1x	1x

Tab. 4: Verteilung und Häufigkeit der Untersuchungen der Medikationsphase

Mit dem Tag der Durchführung des CPT-Tests unter der maximalen MPH-Dosierung des jeweiligen Patienten, also mit Versuchstag 29, wurde die Untersuchung beendet.

Im ausführlichen Gespräch mit den Kindern, ihren Eltern und den an der Behandlung beteiligten Personen, insbesondere den Prüferinnen und -ärzten, wurde der Verlauf der stationären Behandlung unter Ropinirol und MPH diskutiert. Die eigenen Eindrücke und Erfahrungen der Beteiligten wurden hierbei mit einbezogen. Die Ergebnisse der verschiedenen Untersuchungen wurden ausgewertet. Die Auswertung der apparativen und der sonstigen Diagnostik wurde besprochen. Danach wurde in Abstimmung mit Patient und Eltern die weitere medikamentöse und sonstige Behandlung festgelegt.

3.4 Statistische Auswertung

Die Berechnung von Mittelwertsunterschieden der Ergebnisse der CPT-Tests ohne Medikation versus mit ROP-Medikation auf Signifikanz erfolgte nach Einlesen der Daten mittels des Statistikprogrammes SPSS. Das Gleiche gilt für die Berechnung von Mittelwertsunterschieden der Ergebnisse der CPT-Tests unter MPH-Medikation versus unter ROP-Medikation. Da die abhängigen Variablen nicht intervallskaliert und normal-

verteilt waren, kam in beiden Fällen der Wilcoxon-H-Test für abhängige Stichproben zu Anwendung.

4. Ergebnisse

4.1 Zu Hypothese 1

Ropinirol reduziert Symptome der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bei Kindern mit ADHS

4.1.1 Ergebnisse der Probanden in den CPT-Tests unter Ropinirol

4.1.1.1 Go-Kondition als Maß für die Ausprägung der Daueraufmerksamkeit

Der erste CPT-Test erfolgte nach Stellung der Diagnose ADHS am Versuchstag 1 (keine Medikation). Es folgten die CPT-Tests unter Ropinirol an Versuchstag 8 (0,5mg ROP/die) und Versuchstag 15 (1,0mg ROP/die). Zur Berechnung der Veränderung der Anzahl richtiger Tastendrucke wurde die Differenz zwischen der Anzahl richtiger Tastendrucke im Durchgang „ohne Medikation“ und der Anzahl richtiger Tastendrucke „unter Medikation“ mit 0,5mg ROP/die bzw. 1,0mgROP/die berechnet, wie in der folgenden Abbildung dargestellt ist.

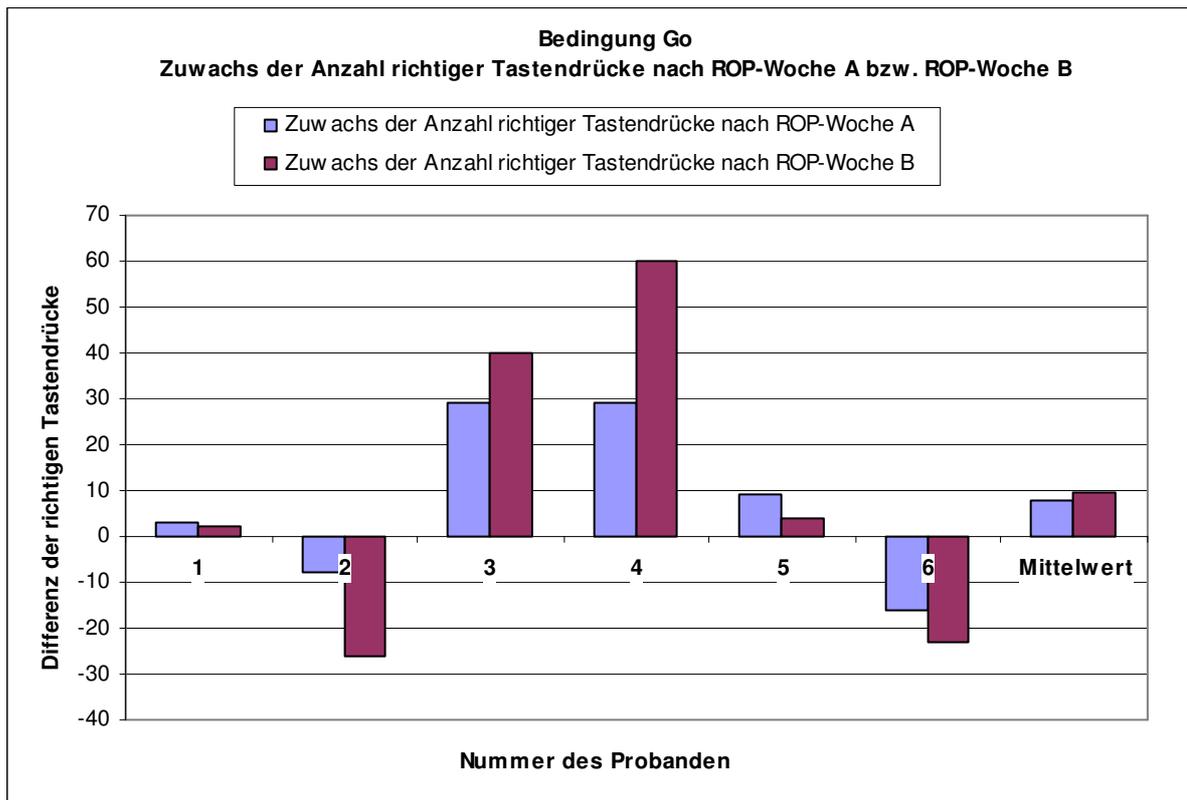


Abb. 5: Bedingung Go: Zuwachs der Anzahl richtiger Tastendrücke nach ROP-Woche A bzw. ROP-Woche B im Vergleich zum unmedizierten Zustand

Ergebnis: Eine individuelle Analyse der Wirkung von Ropinirol zeigt, Proband Nr.3 steigerte seinen Ausgangswert von 114 richtigen Tastendrücken unter 0,5mg ROP um 29 und unter 1,0mg ROP um 40 korrekte Reaktionen. Bei Proband Nr. 4 lagen der Ausgangswert bei 86 und der Zuwachs korrekter Reaktionen unter ROP bei 29 (0,5 mg) bzw. 60 (1,0mg).

Bei den Probanden 2 und 6 zeigte sich ein gegenteiliger Effekt mit einer Verringerung richtiger Reaktionen bereits im Durchgang unter halber Ropiniroldosis, der unter voller Ropiniroldosis noch stärker ausfiel.

Bei den Probanden 1 und 5 war in beiden Wochen ein Anstieg richtiger Tastendrücke im Vergleich zum unmedizierten CPT zu verzeichnen, der jedoch von Anfang an sehr gering war und in der zweiten Woche nochmals geringer wurde.

Im Mittel aller 6 Probanden ergab sich in der ersten Woche ein Plus von 7,6 korrekten Reaktionen und in der zweiten Woche ein Plus von 9,5 korrekten Reaktionen bezüglich

der Bedingung „Go“. Eine Mittelwertsbildung der Effekte ist aufgrund der hohen Varianz jedoch problematisch.

Zusammenfassend: Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p = 0,344$ für den Zuwachs der richtigen Antworten nach ROP-Woche A bzw. $p = 0,463$ für ROP-Woche B sind die beobachteten Effekte der Behandlungsphase mit Ropinirol für die Bedingung Go statistisch nicht signifikant ($Z = -0,946$ bzw. $Z = -0,734$).

Bereits ohne Medikation erzielten die Probanden recht unterschiedliche Ergebnisse beim Versuch, möglichst viele Tastendrucke pro CPT-Test korrekt auszulösen oder korrekt auszulassen. Gleiches gilt für die Resultate nach Einführung des jeweiligen Wirkstoffes. Dies wird in der Auftragung der Absolutzahlen der richtigen und falschen Aktionen der Probanden deutlich.

Die Darstellung der veränderten Resultate unter Medikation als Prozentangabe des unmedizierten Ausgangsniveaus erlaubt eine interindividuelle Vergleichbarkeit der nach Anwendung der jeweiligen Medikation registrierten intraindividuellen Veränderungen. Diese Form der Darstellung wurde daher den Tabellen mit den Absolutzahlen jeweils angeschlossen.

Die im ersten CPT-Durchgang *ohne* Medikation erzielten richtigen Reaktionen der Probanden lagen zwischen 53 und 134 und damit, wie erwähnt, auf sehr unterschiedlichem Niveau. Abb. 6 verdeutlicht daher den individuellen Zugewinn der Probanden unter ROP in Prozent bezogen auf den Ausgangswert im Durchgang ohne Medikation, wie oben erklärt.

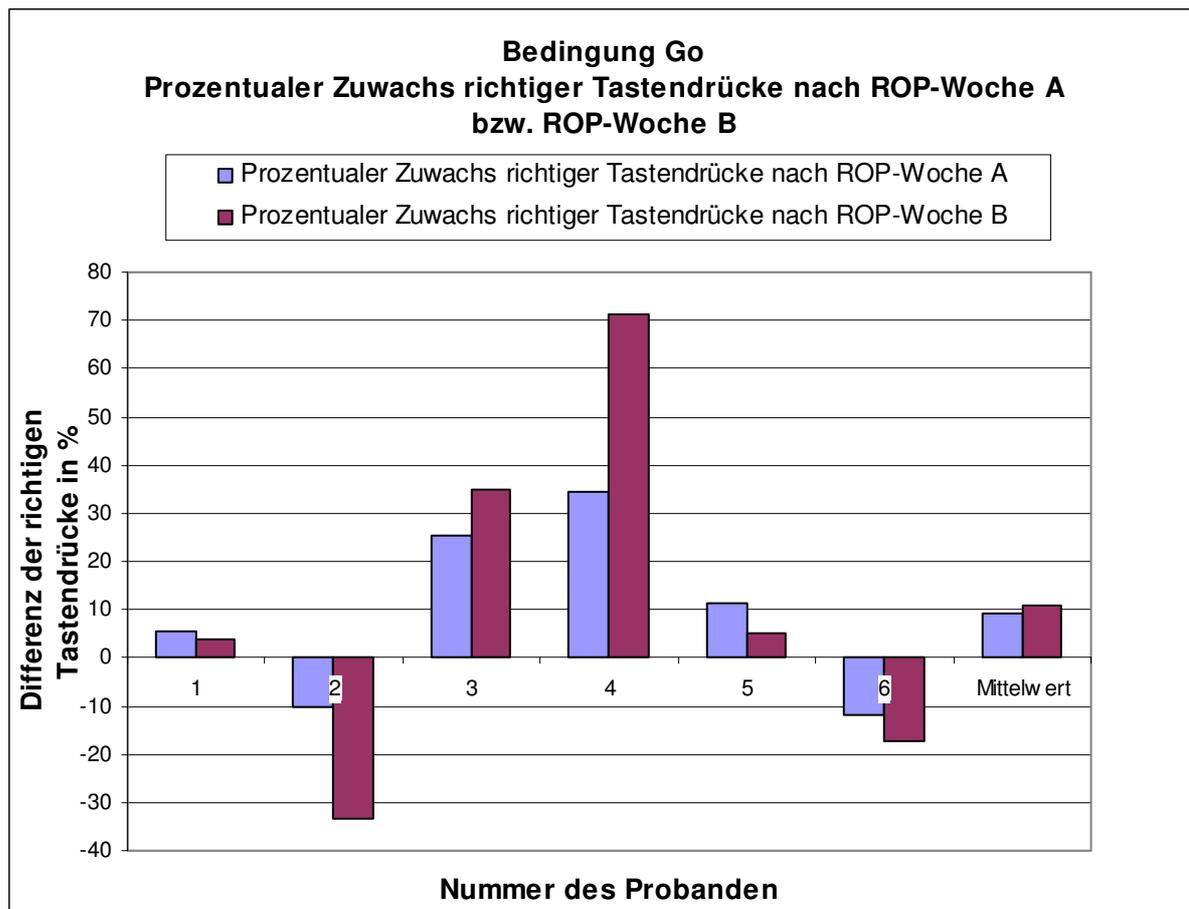


Abb. 6: Bedingung Go: Prozentualer Zuwachs richtiger Tastendrucke nach ROP-Woche A bzw. ROP-Woche B

In der Darstellung der *prozentualen* Zugewinne richtiger Tastendrucke unter ROP im Vergleich zum unmedizierten Zustand präsentiert sich erwartungsgemäß die gleiche Verteilung wie oben, nämlich zweimal ein bereits initial großer und noch weiter wachsender Zugewinn, zweimal ein initial kleiner und dann zurückgehender Zugewinn sowie zweimal eine initiale Verringerung korrekter Reaktionen, welche sich in der ROP-Woche B (1,0mg/die) noch vergrößert. Die prozentuale Darstellung zeigt dabei individuelle Zuwächse richtiger Reaktionen unter ROP zwischen 5% und 71% bei vier der Probanden wie auch individuelle Rückgänge richtiger Reaktionen zwischen 10% und 33% bei den zwei anderen.

4.1.1.2 NoGo-Kondition als Maß für die Ausprägung der Impulsivität

Ein weiteres Hauptsymptom der ADHS-Störung ist ein Mangel an Impulskontrolle. In der folgenden Abb. 7 bedeuten Balken, die *nach unten* in den negativen Bereich zeigen, einen *Rückgang der falschen Reaktionen* im Vergleich zum unmedizierten Zustand. Dies gilt als Maß für einen medikationsbedingten Rückgang der Impulsivität.

Im angewandten CPT-O-X-Paradigma wurde hierzu nach dem Primer „O“ 160mal ein anderer Buchstabe als „X“, also die Sequenz „O-nicht X“ präsentiert. Gelang es dem Probanden nicht, den durch das „O“ gebahnten Impuls zur Auslösung der motorischen Antwort „Tastendruck“ zu unterdrücken und er betätigte die Taste, so wurde dies als falsch positiver „commission error“ registriert. Die Anzahl der „commission errors“ gilt, wie bereits ausgeführt, als Maß für die Ausprägung des ADHS-Symptomes „Impulsivität“ (u. a. Barkley, 1991).

Die Veränderung der Anzahl falscher Tastendrucke wurde ebenfalls durch Differenzbildung zwischen der Anzahl der commission errors der Bedingung „Ohne Medikation“ und der Bedingungen „0,5mg ROP/die“ bzw. der Bedingung „1,0mg ROP/die“ berechnet.

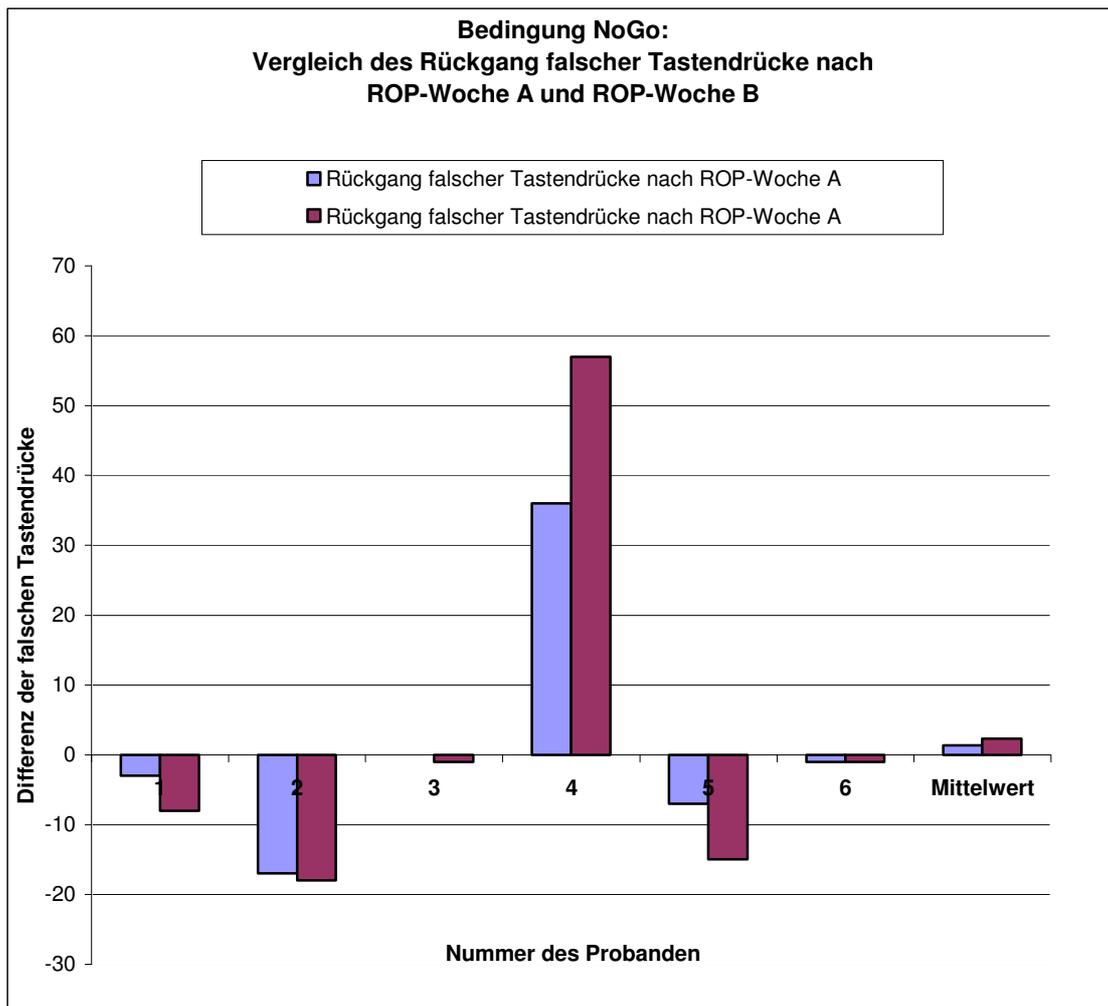


Abb.7: Bedingung NoGo: Veränderung der Anzahl falscher Tastendrücke nach 1 bzw. 2 Wochen Behandlung mit Ropinirol im Vergleich zum unmedizierten Zustand

Individuelle Analyse: Fünf von sechs Probanden zeigten einen Rückgang der falsch positiven Antworten. Dieser Rückgang überschritt bei zwei Patienten (Nr. 2 und Nr. 5) eine Differenz von 10 Tastendrücken.

Bei drei Probanden (Nr. 1, 2 und 5) gingen die falsch positiven Antworten unter der Dosis von 1mg ROP/die noch stärker zurück als unter der Dosis von 0,5mg ROP/die am Ende der Vorwoche.

Besonders hervorstechend ist das in hohem Maße gegenläufige Ergebnis des Patienten 4, der bereits unter der halben maximalen Tagesdosis Ropinirol weit mehr falsch positive Reaktionen zeigte als im unmedizierten Zustand. Unter der Maximaldosis Ropinirol stieg diese Anzahl falscher Reaktionen nochmals deutlich.

Unter der Bedingung „NoGo“ erhöhte sich somit die Anzahl der falsch positiven Antworten bei einer festzustellenden hohen Varianz der Einzelwerte im Mittel um 1,33 nach der ersten Behandlungswoche mit Ropinirol und um 2,33 falsche Antworten nach der zweiten Behandlungswoche mit Ropinirol. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p = 0,5$ ($Z = -0,674$) für die ROP-Woche A und $p = 0,344$ ($Z = -0,946$) für die ROP-Woche B sind auch die beobachteten Veränderungen für die Bedingung NoGo statistisch nicht signifikant.

Stichprobenanalyse: Bleiben die Ergebnisse des Probanden 4 rechnerisch unberücksichtigt, so ergibt sich unter der Bedingung „NoGo“ ein mittlerer Rückgang von 5,6 falschen Antworten nach der Ropinirolwoche A und ein mittlerer Rückgang von 8,6 falschen Antworten nach der Ropinirolwoche B im Sinne einer Positiventwicklung. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p = 0,295$ ($Z = -1,257$) für die ROP-Woche A und $p = 0,245$ ($Z = -1,398$) für die ROP-Woche B sind aber auch die Ergebnisse der Probanden 1, 2, 3, 5 und 6 statistisch nicht signifikant.

Auch die Baseline-Werte für die absolute Anzahl falscher Tastendrucke im CPT-Durchgang ohne Medikation wichen unter den Probanden deutlich voneinander ab (zwischen 1 und 83). Daher präsentiert die nachstehende Abb. 8 auch für die Bedingung NoGo die individuelle Rate der Veränderung unter ROP in *prozentualer* Darstellung.

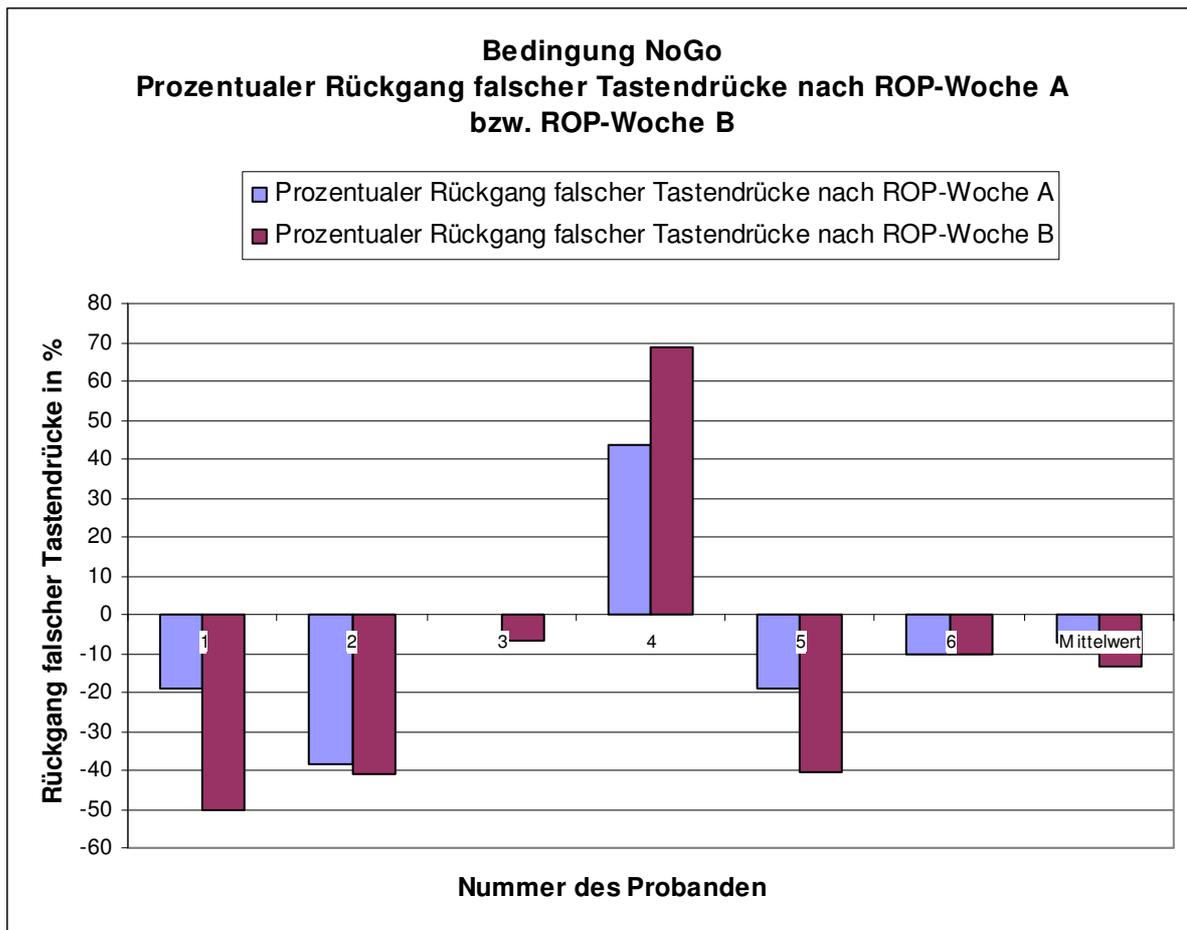


Abb.8: Bedingung NoGo: Prozentualer Rückgang falscher Tastendrücke nach ROP-Woche A bzw. ROP-Woche B

Wie oben schon für die Absolutzahlen dargestellt, machten fünf der sechs Probanden unter ROP in der NoGo-Bedingung weniger Fehler als im unmedizierten Durchgang. Der Rückgang der Fehlerquote lag dabei zwischen 7% und 50%. Vier dieser Fünf zeigten dabei unter der höheren ROP-Dosis der Woche B noch weniger Fehler als unter der niedrigeren ROP-Dosis der Woche A. Die Vermehrung fehlerhafter Tastendrücke des Probanden Nr. 4 ist auch in der prozentualen Auftragung mit 43% für ROP-Woche A bzw. 69% für ROP-Woche B immens.

Waren es unter der „Go“-Bedingung vor allem die Probanden 3 und 4, die unter Ropinirol eine deutliche Zunahme der richtigen Reaktionen aufwiesen (Positiventwicklung), so zeigten diese beiden Probanden unter Ropinirol bezüglich der „NoGo“-Bedingung nur einen kleinen Rückgang der falschen Reaktionen (Nr. 3) bzw. sogar eine starke Zunahme der falsch positive Tastendrücke (Nr. 4).

Entsprechend zeigten die Probanden 2 und 5 einerseits unter Ropinirol einen Rückgang richtiger Antworten in der „Go“-Bedingung, also eine Negativentwicklung, andererseits kam es bei beiden Probanden unter Ropinirol in der „NoGo“-Bedingung zu einem Rückgang falscher Reaktionen im Sinne einer Positiventwicklung.

4.1.2 Die Kurzform des Eltern-Lehrer-Fragebogens nach Conners

(Conners, 1973, deutsche Bearbeitung Steinhausen 1988)

Während der Behandlungsphase der Patienten mit Ropinirol konnten je nach Häufigkeit der Beurlaubungen pro Patient zwischen 16 und 21 fortlaufend nummerierte Conners-Skalen gesammelt werden. Die Summenwerte dieser Bögen sind in ihrem zeitlichen Verlauf der nachstehenden Abb. 9 zu entnehmen. Hohe Zahlenwerte repräsentieren einen starken Ausprägungsgrad der ADHS-Symptomatik. Der maximal zu vergebende Gesamtwert bei sehr starker Symptomausprägung liegt in den Conners-Skalen bei 30. Bei der Auswertung und Auftragung der einzelnen Summenwerte zeigten sich inter- und intraindividuell starke Schwankungen. Zur besseren Übersichtlichkeit wurden für jeden Patienten Ausgleichslinien (Trendlinien) und deren Steigung berechnet.

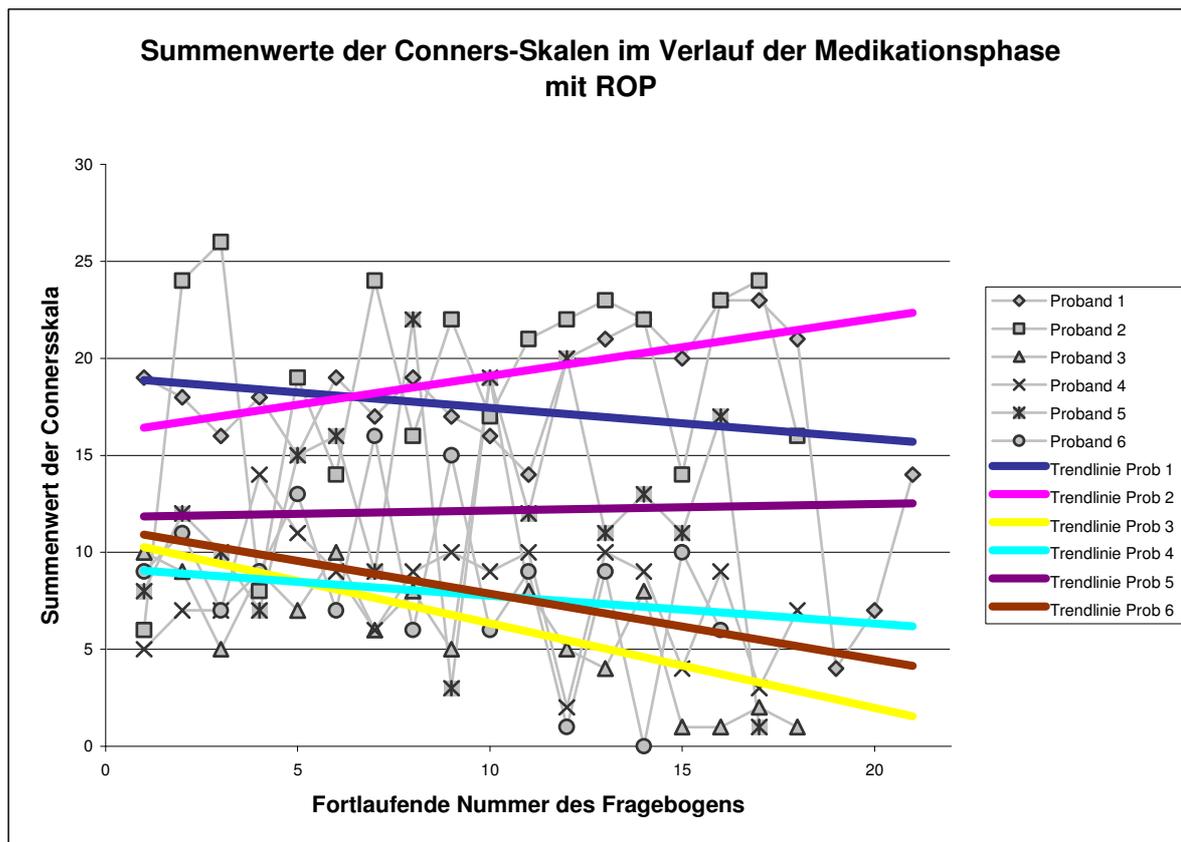


Abb.9: Entwicklung der Summenwerte der Conners-Skalen unter Medikation mit Ropinirol

Die Steigung der Trendlinien dient dabei als Maß für das Ansteigen oder Absinken der Summenwerte der Conners-Skalen während der Behandlung mit Ropinirol. Eine negative Steigung der Trendlinie repräsentiert dabei ein Absinken der Summenwerte der Conners-Skalen im Verlauf der Medikationsphase und damit eine Tendenz zum *Rückgang* der Schwere der ADHS-Symptomatik im Beurteilungsbild der Rater.

Tab. 5: Steigung der Verlaufslinien der Summenwerte der Conners-Skalen unter Medikation mit ROP	
Nummer des Probanden	Steigung der Trendlinie
1	-6
2	+5
3	-20
4	-8
5	+1
6	-13
Mittelwert	-6,83

Tab.5: Steigung der Verlaufslinien der Conners-Skalen-Werte unter Medikation mit ROP

Bei vier von sechs Probanden zeigt die negative Steigung der Ausgleichslinie einen Rückgang der Summenwerte der Conners-Skalen im Verlauf der Behandlung mit Ropinirol.

Wieder zeigt sich eine deutliche Aufspaltung der Ergebnisse. Bei zwei Probanden ist die Steigung deutlich zweistellig negativ (Nr. 3 und 6). Bei Nr. 1 und Nr. 4 bleibt der Wert im negativen Bereich einstellig. Die Probanden 2 und 5 weisen mit einem Steigungswert im positiven Bereich sogar eine Tendenz zum Anstieg der Conners-Skalen-Werte im Behandlungsverlauf auf, was einer Verschlechterung der Symptomatik entspricht.

Bei der Probandengruppe ist somit eine gemeinsame Tendenz des Anstieges oder Abfalles der Summenwerte der Conners-Skalen während der Medikationsphase mit Ropinirol nicht festzustellen.

4.1.3 Zusammenfassung der Ergebnisse zu Hypothese 1

Nach Auswertung der CPT-Tests der Probanden für die Bedingungen „Go“ und „No-Go“ unter Ropinirol sowie nach Auswertung der Entwicklung der Summenwerte der Kurzform des Eltern-Lehrer-Fragebogens nach Conners für den gleichen Zeitraum kann die Nullhypothese H_0 : „ Es zeigt sich bei Patienten mit ADHS kein Unterschied ohne Behandlung oder unter einer Behandlung mit Ropinirol“ nicht abgelehnt werden, auch wenn sich bei den einzelnen Patienten hinsichtlich einzelner Messparameter Verbesserungen zeigten.

4.2 Ergebnisse zum Vergleich von Ropinirol und Methylphenidat

Zu der Hypothese, dass Ropinirol Symptome der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bei Kindern mit ADHS in ähnlichem Ausmaß wie Methylphenidat reduziert, ergaben sich folgende Befunde:

4.2.1 Ergebnisse der CPT-Tests unter Methylphenidat versus Ropinirol

Die CPT-Tests unter MPH erfolgten nach den gleichen standardisierten Vorgaben und in der gleichen Durchführung, wie für die Medikationswoche mit Ropinirol beschrieben.

4.2.1.1 Vergleich der Ergebnisse in der Go-Kondition als Maß für die Ausprägung der Konzentrationsfähigkeit

Bezüglich der Bedingung „Go“ des Continuous Performance Tests wurden zunächst die Ergebnisse der Wochen A und die der Wochen B der beiden Medikationsphasen verglichen. Anschließend erfolgte der Vergleich der Mittelwerte der beiden Medikationswochen.

4.2.1.1.1 Go-Kondition: Vergleich der Medikationswoche A unter ROP bzw. MPH

Zur Berechnung der Veränderung der Anzahl richtiger Tastendrucke unter der Bedingung „Go“ wurde auch für den Behandlungszeitraum unter MPH die Differenz zwischen der Anzahl richtiger Tastendrucke im unmedizierten Durchgang und der Anzahl richtiger Tastendrucke im CPT-Durchgang unter 15mg MPH/die errechnet.

Dabei zeigte sich bei der alleinigen Betrachtung der Ergebnisse unter MPH in MPH-Woche A ein statistisch signifikanter Anstieg richtiger Tastendrucke ($p = 0,027$, $Z = -2,207$) im Vergleich zum unmedizierten Zustand.

Entscheidend für die Überprüfung der Hypothese 2 war jedoch der Vergleich mit den Ergebnissen der ROP-Woche A. In der folgenden Abb.10 ist das Ergebnis nach einer Woche MPH im Vergleich zum entsprechenden Ergebnis nach einer Woche ROP aufgetragen.

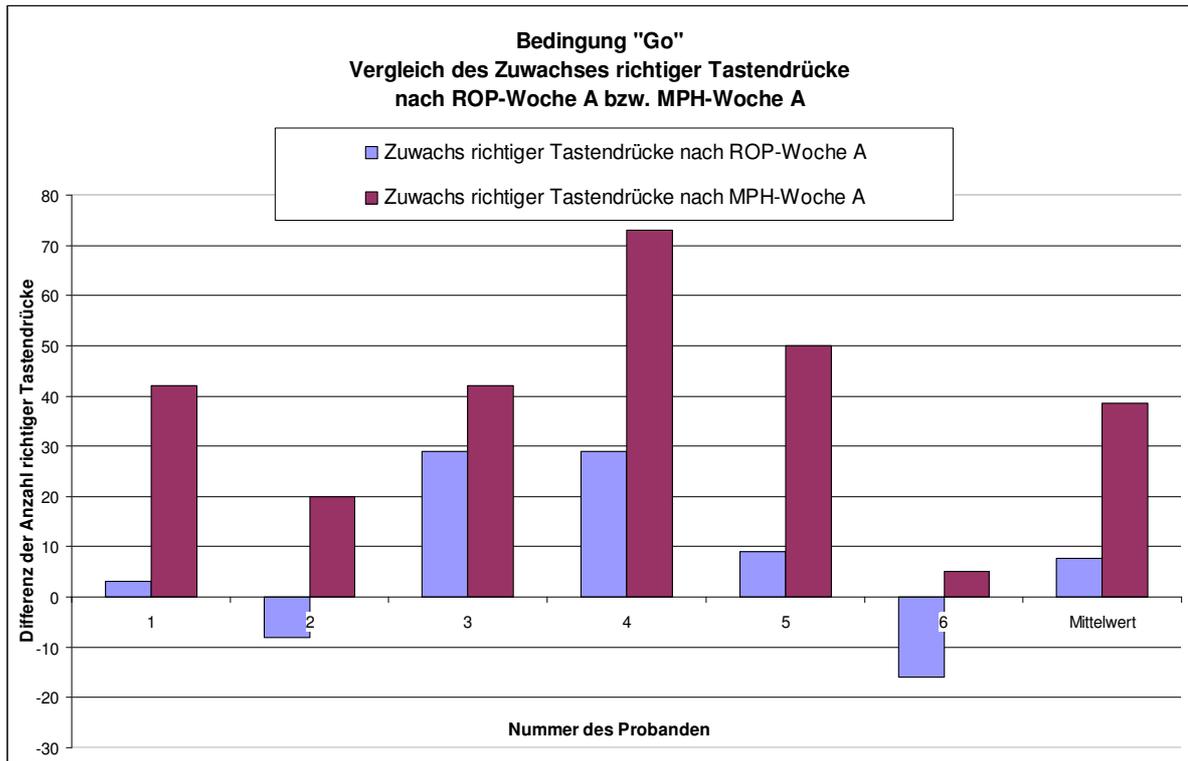


Abb. 10: Bedingung Go: Zuwachs richtiger Tastendrücke nach ROP-Woche A bzw. MPH-Woche A

Anders als am Ende der ROP-Woche A zeigen alle Probanden am Ende der MPH-Woche A unter einer Dosierung von 15mg MPH/die einen Zuwachs richtiger Antworten im Vergleich zum medikamentenfreien CPT-Durchgang.

Den geringsten Zuwachs unter MPH zeigen dabei die Probanden 2 und 6, also diejenigen Patienten, die unter ROP sogar einen Rückgang richtiger Antworten bei der Bedingung „Go“ aufweisen.

Nach der ersten Behandlungswoche mit MPH zeigen die Probanden auch in der statistischen Berechnung mit $p = 0,028$ einen signifikant höheren Zuwachs richtiger Antworten als nach der ersten Behandlungswoche mit ROP ($Z = -2,201$).

4.2.1.1.2 Go-Kondition: Vergleich der Medikationswoche B unter ROP bzw. MPH

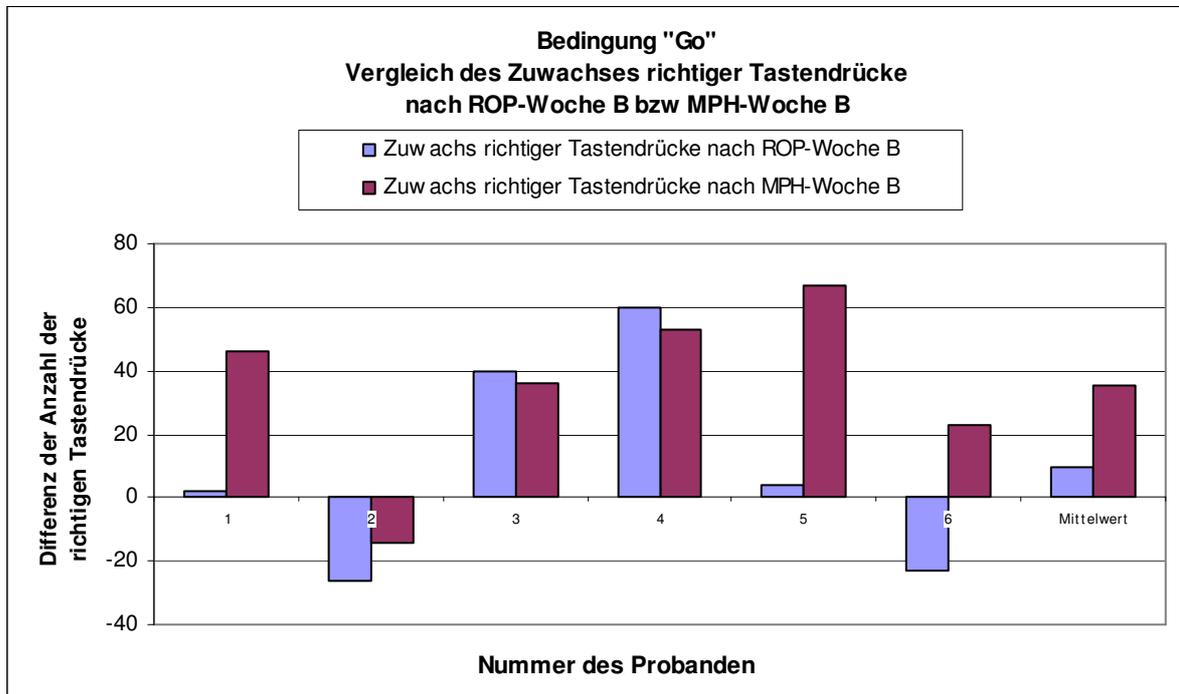


Abb. 11: Bedingung Go: Vergleich des Zuwachses richtiger Tastendrücke nach ROP-Woche B bzw. MPH-Woche B

Am Ende der zweiten Behandlungswoche mit ROP bzw. MPH lag die Tagesdosis ROP bzw. MPH am Tag des CPT-Tests mindestens 100% über der Tagesdosis zum Testzeitpunkt der Vorwoche. Mit dieser höheren Dosis ROP übertrafen die Probanden 3 und 4 am Ende der Ropinirolwoche B ihre CPT-Ergebnisse am Ende der MPH-Woche B hinsichtlich des Zuwachses richtiger Antworten bei der Bedingung „Go“. Der Rückgang richtiger Antworten der Patienten 2 und 6, der bereits im CPT der Vorwoche unter ROP aufgetreten war, vergrößerte sich unter der höheren ROP-Dosis noch. Bei Proband 2 wurde ein solcher Rückgang auch unter der erhöhten MPH-Tagesdosis sichtbar, nicht jedoch bei Proband 6.

Anders als bei den Behandlungswochen A erweist sich beim Vergleich der jeweiligen Behandlungswoche B der Zuwachs der richtigen Antworten unter MPH als nicht statistisch signifikant höher als der unter ROP ($p = 0,116$, $Z = -1,572$).

4.2.1.1.3 Go-Kondition: Vergleich der Mittelwerte der beiden Medikationswochen

Fasst man die Zuwächse richtiger Tastendrücke der beiden Medikationswochen als Mittelwert zusammen und stellt man diese Mittelwerte für die Medikation mit ROP bzw. für die Medikation mit MPH nach Patienten geordnet nebeneinander, so ergibt sich für die Bedingung „Go“ folgendes Bild:

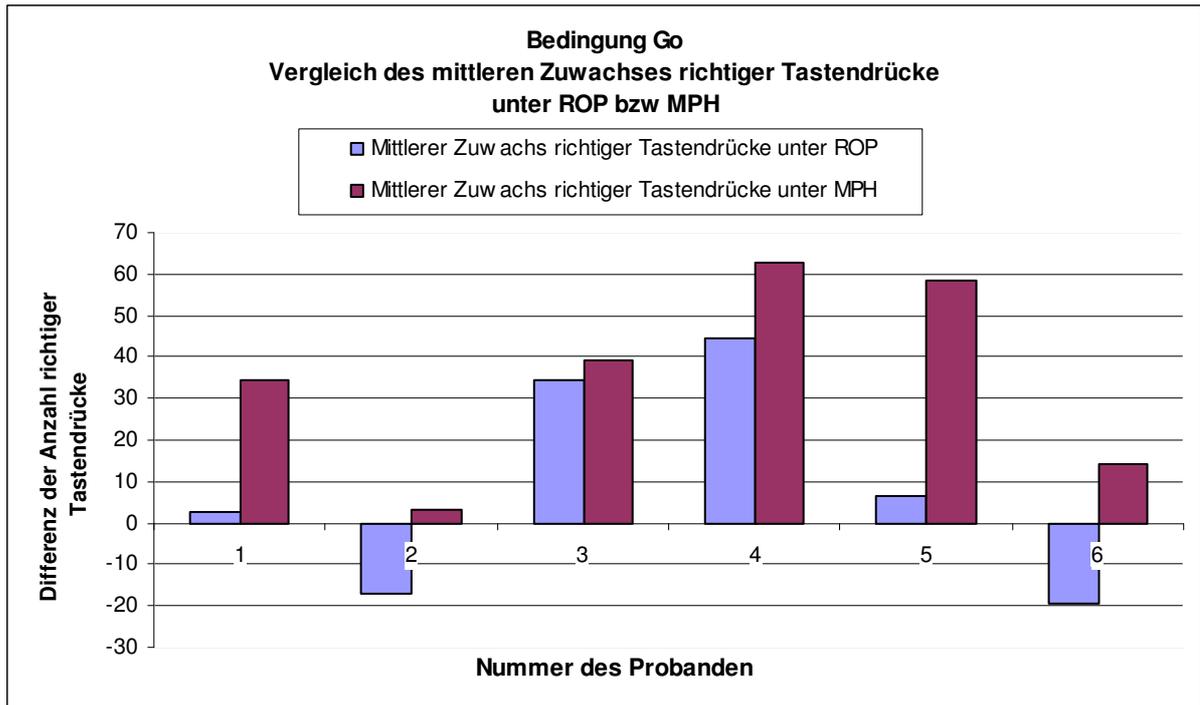


Abb. 12: Bedingung Go: Vergleich des mittleren Zuwachses richtiger Tastendrücke unter ROP bzw. MPH

Im Mittel der beiden Behandlungswochen zeigt die statistische Überprüfung der Daten aller 6 Probanden für die Anwendung von MPH eine signifikant höhere Anzahl richtiger Reaktionen unter der CPT-Bedingung „GO“ als für ROP ($p = 0,028$, $Z = -2,201$).

4.2.1.2 NoGo-Kondition als Maß für die Ausprägung der Impulsivität

Unter der Bedingung „NoGo“ des Continuous Performance Tests war Anstieg oder Rückgang der falschen Tastendrücke, also der commission errors entscheidend.

Werte im negativen Bereich bedeuten dabei einen Rückgang der falschen Reaktionen in den CPT-Tests unter ROP bzw. MPH im Vergleich zum Durchgang ohne Medikation.

4.2.1.2.1 NoGo-Kondition: Vergleich der Medikationswoche A unter ROP bzw. MPH

Abb. 13 zeigt den Vergleich der beiden Medikationsbedingungen in der jeweiligen Woche A.

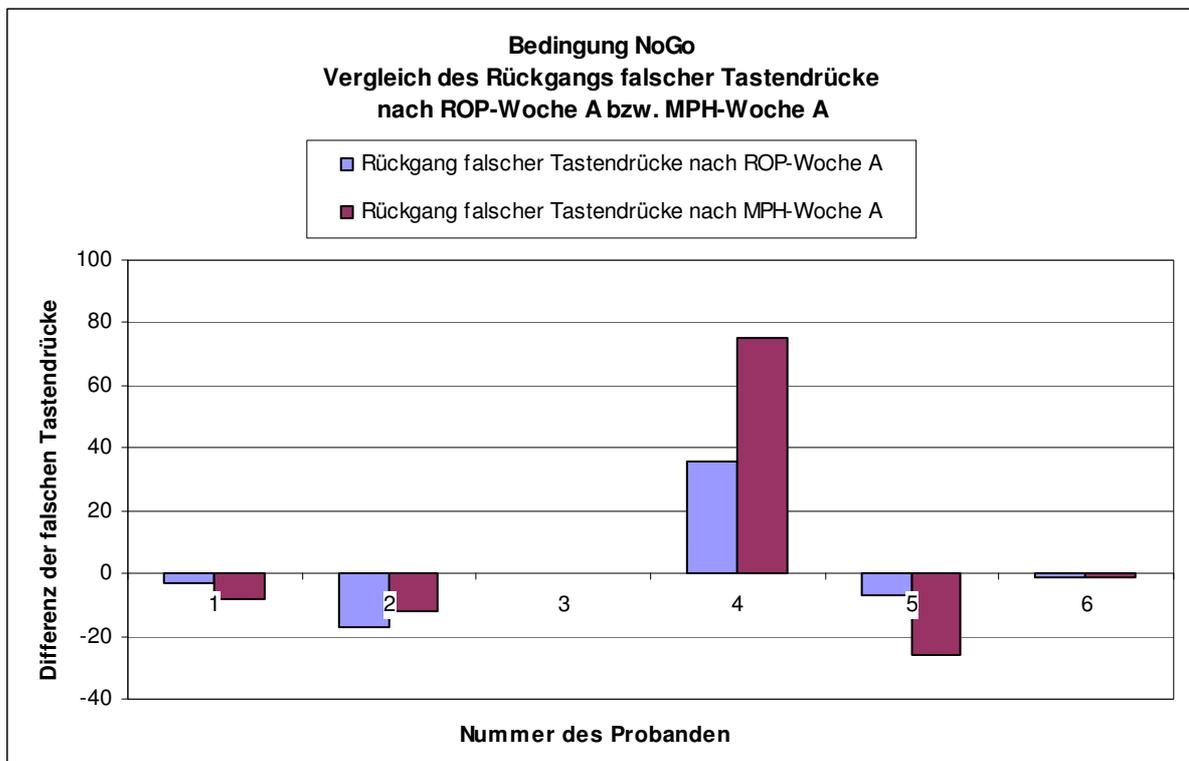


Abb.13: Bedingung NoGo: Vergleich des Rückgangs falscher Tastendrucke nach ROP-Woche A bzw. MPH-Woche A

Zwei Probanden verringern in der ersten Medikationswoche die Anzahl ihrer falschen Tastendrucke unter ROP wie unter MPH entweder gar nicht (Proband 3, daher Differenz 0 und somit kein erkennbarer Balken) oder kaum (Proband 6). Proband 4 erhöht seine Fehlerzahl sowohl unter ROP als auch unter MPH, unter letzterer Medikation sogar sehr erheblich. Insgesamt verhält sich die Probandengruppe unter

ROP hinsichtlich der Fehlerzahl der NoGo-Bedingung ähnlich wie unter MPH. Ein statistisch signifikanter Unterschied ist für die Medikationswoche A nicht festzustellen. ($p = 0,796$, $Z = -0,265$).

4.2.1.2.2 NoGo-Kondition: Vergleich der Medikationswoche B unter ROP bzw. MPH

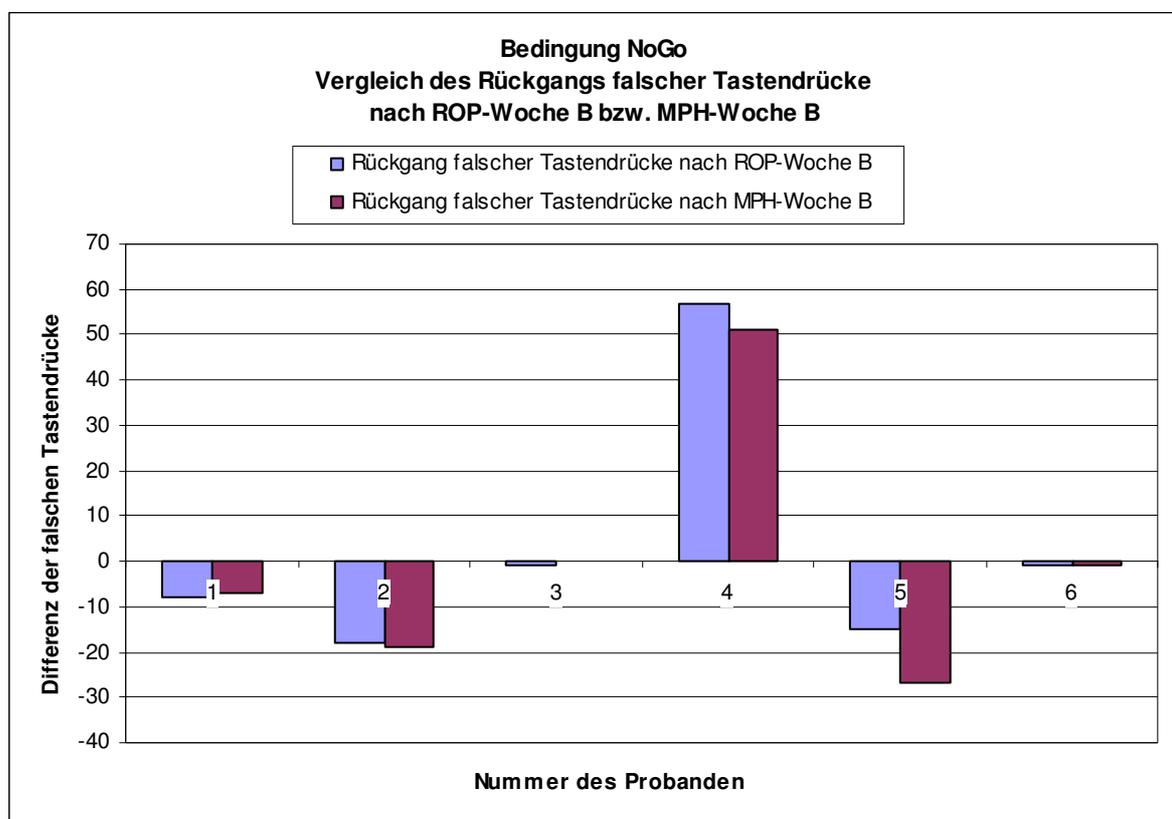


Abb.14: Bedingung NoGo: Vergleich des Rückgangs falscher Tastendrucke nach ROP-Woche B bzw. MPH-Woche B

Unter der höheren Dosierung der Woche B reduzieren die Probanden 1, 2 und 5 ihre Fehlerzahl in höherem Umfang als in Woche A. Dies zeigt sich sowohl unter ROP wie unter MPH. Proband 4 erhöht wie auch in Woche A seine Fehlerzahl unter beiden Substanzen, unter MPH etwas geringer ausgeprägt als unter ROP. Wie bei den Ergebnissen der Woche A ist auch für die Woche B kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Medikation mit ROP und der mit MPH festzustellen ($p = 0,724$, $Z = -0,295$).

Wie bereits bei Bedingung „Go“ wurde auch bei Bedingung „NoGo“ für die beiden Medikationsphasen der Mittelwert der beiden Medikationswochen berechnet und in der folgenden Abbildung vergleichend aufgetragen.

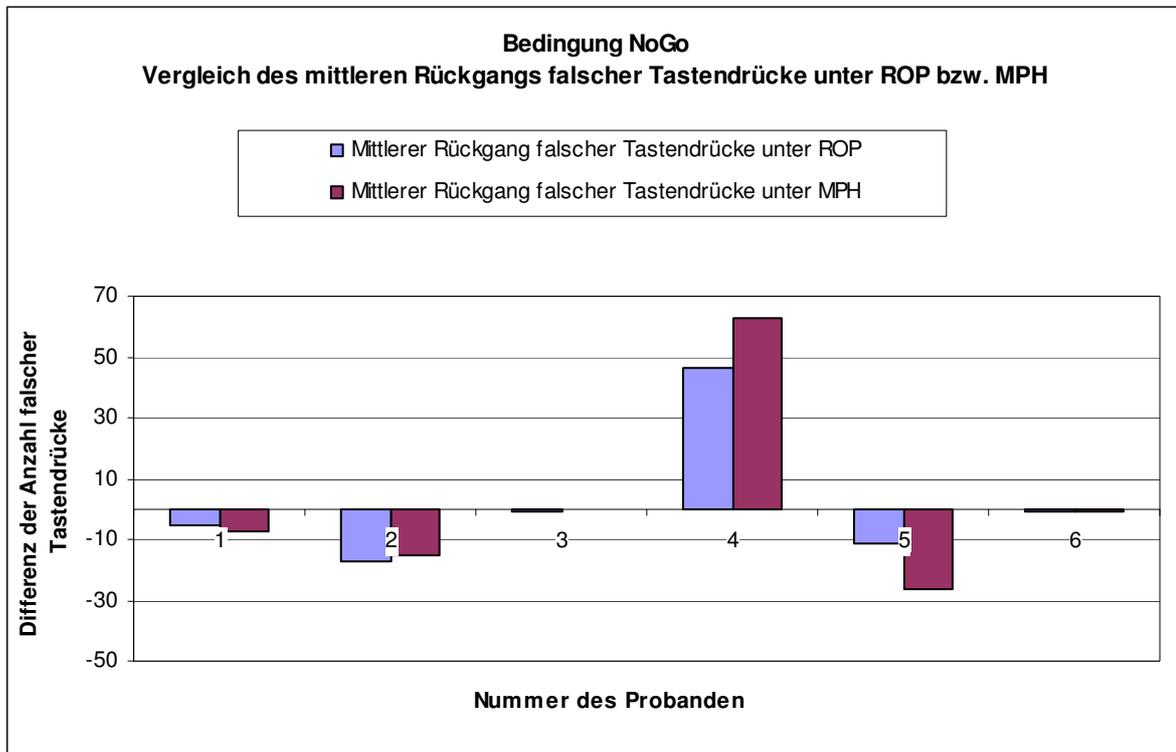


Abb. 15: Bedingung NoGo: Vergleich des mittleren Rückgangs falscher Tastendrucke unter ROP bzw MPH

Bei dieser vergleichenden Auftragung zeigt sich erneut ein uneinheitliches Bild. Bei zwei Probanden (Nr. 1 und 5) ist der Rückgang der falschen Reaktionen unter MPH deutlicher als unter ROP. Patient 2 wiederum zeigte umgekehrt einen leichten Vorsprung des Rückgangs unter ROP. Beim Probanden 4 zeigt sich unter MPH wie ROP eine erhebliche Zunahme der falschen Reaktionen.

Die Veränderung bei den Patienten 3 und 6 bleibt unter beiden Medikationen für „No-Go“ sehr klein. Die gleichen Probanden hatten auch bereits bei der Bedingung „Go“ unter MPH die geringsten Veränderungen gezeigt.

In der statistischen Überprüfung ist kein signifikanter Unterschied zwischen dem Rückgang der falschen Reaktionen unter der Medikation mit ROP und dem Rückgang der falschen Reaktionen unter MPH zu erkennen ($p = 0,786$, $Z = -0,245$).

4.2.2 Ergebnisse der Conners-Skalen im Vergleich von ROP und MPH

Auch für die Medikationsphase mit MPH wurden die für jeden Patienten bearbeiteten Conners-Skalen in einer Excel-Tabelle ausgewertet, grafisch im Verlauf aufgetragen und wie unter ROP für jeden Patienten Ausgleichslinien (Trendlinien) und deren Steigung berechnet. Die Steigung der Trendlinien dient dabei wiederum als Maß für das Ansteigen oder Absinken der Summenwerte der Conners-Skalen während der Behandlung mit MPH. Eine negative Steigung der Trendlinie repräsentiert also wie zuvor unter ROP ein Absinken der Summenwerte der Conners-Skalen im Verlauf der jeweiligen Medikationsphase und damit einen Rückgang der Schwere der beobachteten Symptome. In Tabelle 6 sind diese Steigungen für die 2 verschiedenen Medikationsphasen nebeneinander gestellt.

Tab.6: Steigung der Trendlinien der Summenwerte der Conners-Skalen unter Medikation mit ROP und MPH		
Nummer des Probanden	Steigung der Trendlinien unter ROP	Steigung der Trendlinien unter MPH
1	-6	-6
2	+5	+9
3	-20	-1
4	-8	-20
5	+1	-9
6	-13	-8
Mittelwert	-6,83	-5,83

Tab. 6: Steigung der Trendlinien der Summenwerte der Conners-Skalen unter Medikation mit ROP bzw. MPH

Unter Methylphenidat sind numerisch die Steigungen der obigen Trendlinien bei 5 von 6 Probanden negativ. Bei diesen 5 Probanden zeigt sich damit ein rechnerischer Trend zum Rückgang der Summenwerte der Conners-Skalen im Behandlungsverlauf unter MPH. Unter ROP ist dies bei 4 von 6 Patienten der Fall.

Eine positive Steigung und damit einen Trend zum Anstieg der Summenwerte der Conners-Skalen im Behandlungsverlauf zeigt Proband 2 sowohl unter ROP als auch unter MPH, unter letzterem sogar in deutlich höherem Maß.

Bei Proband 5 zeigt sich eine unterschiedliche Entwicklung mit einer positiven Steigung unter ROP und einer negativen Steigung unter MPH. Die Summenwerte entwickeln sich

also bei 5 von 6 Patienten für beide Medikationsbedingungen gleichsinnig, bei 4 davon im Sinne eines Rückganges der Summenwerte.

Die statistische Testung erbringt jedoch keine Signifikanz, denn die Steigungen der Trendlinien der Conners-Skalen verhalten sich unter ROP und MPH insgesamt nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,893$, $Z = -0,135$).

Unter Ropinirol veränderten sich die Summenwerte der Conners-Skalen im Behandlungsverlauf also nicht signifikant anders als unter MPH.

4.2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse zu Hypothese 2

H_0 : Eine Behandlung mit Methylphenidat verbessert die Symptomatik einer ADHS mehr als eine Behandlung mit Ropinirol

H_1 : Eine Behandlung mit Ropinirol verbessert die Symptomatik einer ADHS entsprechend oder mehr als eine Behandlung mit Methylphenidat

Der Vergleich der Medikationseffekte von ROP versus MPH wurde anhand der folgenden Parameter durchgeführt:

- a) CPT-Bedingung Go Richtig unter ROP bzw. MPH
- b) CPT-Bedingung NoGo Falsch unter ROP bzw. MPH
- c) Verlauf der Summenwerte der täglich durchgeführten Kurzform des Eltern-Lehrer-Fragebogens nach Conners unter ROP bzw. MPH

Unter der „NoGo“-Bedingung des CPT-Tests und bezüglich der Summenwerte der Conners-Skalen waren die Ergebnisse der Probanden unter ROP und MPH nicht statistisch nachweisbar unterschiedlich.

Der Zuwachs richtiger Antworten im CPT-Test unter „Go“-Bedingung als Repräsentant für die Verbesserung der Konzentrationsfähigkeit war unter ROP jedoch statistisch nachweisbar *kleiner* als unter MPH.

Die Hypothese H_0 : Eine Behandlung mit Methylphenidat verbessert die Symptomatik einer ADHS mehr als eine Behandlung mit Ropinirol, kann daher nicht abgelehnt werden.

Die Hypothese H_1 : Eine Behandlung mit Ropinirol verbessert die Symptomatik einer ADHS entsprechend oder mehr als eine Behandlung mit Methylphenidat, muss daher entsprechend abgelehnt werden.

4.3 Nebenwirkungen der Medikation unter ROP und MPH

Neben der Wirksamkeit war die Frage der Sicherheit des Wirkstoffes Ropinirol ein wesentlicher Punkt dieser Untersuchung. Der Erhebung möglicher Nebenwirkungen galten die Labor- und apparativen Untersuchungen zusammen mit den direkten Befragungen und der klinischen Beobachtung und entsprechenden Dokumentation, wie in den Abschnitten 3.3.5 bis 3.3.7 ausgeführt.

In den Untersuchungen der Auswahlwoche „ohne Medikation“ waren 4 von 6 Probanden gänzlich unauffällig. Proband Nr. 4 zeigte in der Eingangsuntersuchung geringfügig erhöhte Schilddrüsenwerte (FT3 8,9pmol/l, Normwert 7,6pmol/l; TSH 4,2mU/l, Normwert 4,0mU/l). Die sonografische Schilddrüsenuntersuchung ergab keinen pathologischen Befund, die Schilddrüsenparameter der Wiederholungsuntersuchungen dieses Probanden waren normwertig. Proband Nr. 6 wies mit einem Wert von 295mg/dl vor Beginn der Medikation eine erstmals festgestellte Hypercholesterinämie auf, welche unter Medikation fortbestand. Dieser Patient wurde daher im weiteren Verlauf den pädiatrischen Kollegen zur weiteren Diagnostik und Behandlung dieses Problems vorgestellt.

Die somatischen Abweichungen innerhalb der vorgesehenen Kontrolluntersuchungen unter der jeweiligen Medikation sind in den folgenden beiden Übersichten tabellarisch dargestellt.

Tab.7: Somatische Abweichungen unter Ropinirol				
Proband	Labor	EEG	EKG	Sonstiges
1	Unauffällig	Unauffällig	Unauffällig	Unauffällig
2	Unauffällig	Unauffällig	Unauffällig	Unauffällig
3	Unauffällig	Delta und Theta	Unauffällig	Unauffällig
4	Unauffällig	Delta und Theta	Unauffällig	Unauffällig
5	Unauffällig	Delta und Theta	Unauffällig	Unauffällig
6	Cholesterin 225-312mg/dl	Delta und Theta	Unauffällig	RR systolisch bis 168mm/Hg

Tab. 7: Somatische Abweichungen bei den Probanden unter Ropinirol

Tab. 8: Somatische Abweichungen unter Methylphenidat				
Proband	Labor	EEG	EKG	Sonstiges
1	CK bis 293 U/l	Unauffällig	Unauffällig	Alopecia areata
2	Unauffällig	Unauffällig	Unauffällig	Unauffällig
3	Unauffällig	Unauffällig	Unauffällig	Unauffällig
4	Unauffällig	Unauffällig	Unauffällig	Unauffällig
5	Unauffällig	Unauffällig	Unauffällig	Unauffällig
6	Cholesterin 225-295mg/dl	Unauffällig	Unauffällig	RR systolisch bis 168mm/Hg

Tab. 8.: Somatische Abweichungen bei den Probanden unter Methylphenidat

Der Proband mit Hypercholesterinämie zeigte intermittierend auch systolische Blutdruckwerte bis zu 168mm/Hg. Im EKG zeigte er keine Auffälligkeiten. Auch wegen dieses Symptoms wurde er den pädiatrischen Kollegen vorgestellt.

Der Gesamtwert der Creatinkinase des Probanden 1 war unter MPH mit Werten bis zu 293 (U/l) zunächst kurzzeitig erhöht (Norm: Maximal 247U/l). In den Wiederholungsuntersuchungen war die CK dieses Probanden bis zur Normwertigkeit rückläufig.

Vier von sechs Probanden zeigen im EEG unter Ropinirol EEG-Frequenzen im Theta- und Deltabereich, bei unauffälligem Alpha-EEG ohne Medikation. Diese Wellenabläufe weisen auf eine erhöhte Müdigkeit/erniedrigte Vigilanz unter Ropinirol hin. Diese Abweichungen fehlen unter Methylphenidat gänzlich.

Zur speziellen Erhebung der in der Fachinformation zu Ropinirol enthaltenen Nebenwirkungen wurden diese wöchentlich im Rahmen eines Interviews abgefragt und dokumentiert (siehe Anhang VI). Die nachfolgenden Tabellen enthalten die Ergebnisse dieser Erhebungen im Überblick, getrennt nach der Tagesdosis ROP am jeweiligen Erhebungstag.

Folgende Selbsteinschätzungen der Probanden sind dabei durch die Zahlenwerte repräsentiert: 0 = „gar nicht aufgetreten“, 1= „leicht aufgetreten“, 2 = „mäßig aufgetreten“ und 3 = „stark aufgetreten“.

Tab. 9: Spezifische Nebenwirkungen unter Ropinirol 0,5mg/die						
Nummer des Probanden	1	2	3	4	5	6
Hypotonusbeschwerden	0	0	0	0	0	0
Übelkeit	0	0	0	0	0	0
Erbrechen	0	0	0	0	0	0
Bauchschmerzen	0	0	0	0	0	0
Müdigkeit	0	0	1	1	1	1
Geschwollene Beine	0	0	0	0	0	0
Optische Halluzinationen	0	0	0	0	0	0
Akustische Halluzinationen	0	1	0	0	0	0
Plötzliches Einschlafen	0	0	0	0	0	0
Sonstige	0	0	0	0	0	0

Tab. 9: Spezifische Nebenwirkungen unter Ropinirol 0,5mg/die

Vier von sechs Probanden berichten unter 0,5mg ROP/die von einer leichten Tagesmüdigkeit.

Patient Nummer 2 beschreibt auf Nachfrage im Rahmen des standardisierten Interviews zu Nebenwirkungen akustische Halluzinationen im Sinne von Stimmen hören, zeigte sich aber in der Verhaltensbeobachtung unbeeinträchtigt.

Tab. 10: Spezifische Nebenwirkungen unter Ropinirol 1,0mg/die						
Nummer des Probanden	1	2	3	4	5	6
Hypotonusbeschwerden	0	0	0	0	0	0
Übelkeit	1	0	0	0	0	0
Erbrechen	1	0	0	0	0	0
Bauchschmerzen	0	0	0	0	0	0
Müdigkeit	0	1	0	2	2	3
Geschwollene Beine	0	0	0	0	0	0
Optische Halluzinationen	0	0	0	0	0	0
Akustische Halluzinationen	0	0	0	0	0	0
Plötzliches Einschlafen	0	0	0	0	0	0
Sonstige	0	0	0	0	0	0

Tab. 10: Spezifische Nebenwirkungen unter Ropinirol 1,0mg/die

Unter der höheren Dosierung ROP berichtet ein Proband über Übelkeit und Erbrechen. Akustische Halluzinationen werden nicht mehr beschrieben.

Ingesamt berichten weiter 4 von 6 Patienten über Tagesmüdigkeit unterschiedlicher Stärke. Bei drei der Probanden steigert sich diese Tagesmüdigkeit bei verdoppelter ROP-Tagesdosis hin zu „mäßig“ bis „stark“. An den gleichen Tagen sind bei 4 von 6 Patienten auch deutliche Anzeichen von Müdigkeit im EEG festzustellen.

Bei keinem der Patienten wurde während des Untersuchungszeitraumes die für Ropinirol beschriebene Nebenwirkung des plötzlichen Einschlafens beobachtet oder geschildert.

Die Erhebung unerwünschter Wirkungen erfolgte auch bezüglich Methylphenidat mit Hilfe des gleichen Fragebogens wie in der Medikationsphase mit Ropinirol. Das erste Nebenwirkungsinterview fand nach der MPH-Woche A bei einer Tagesdosis von 15mg statt. Das zweite folgte am Ende der MPH-Woche B unter der jeweiligen Enddosis des Probanden.

Tab. 11 Spezifische Nebenwirkungen unter Methylphenidat 15mg/die						
Nummer des Probanden	1	2	3	4	5	6
Hypotonusbeschwerden	0	0	0	0	0	0
Übelkeit	0	0	0	0	0	0
Erbrechen	0	0	0	0	0	0
Bauchschmerzen	0	0	0	0	0	0
Müdigkeit	0	2	0	2	0	0
Geschwollene Beine	0	0	0	0	0	0
Optische Halluzinationen	0	0	0	0	0	0
Akustische Halluzinationen	0	0	0	0	0	0
Plötzliches Einschlafen	0	0	0	0	0	0
Sonstige	0	0	0	0	0	0

Tab. 11: Spezifische Nebenwirkungen unter Methylphenidat 15mg/die

Unter 15mg/die MPH berichten 2 Probanden über Müdigkeit mäßiger Ausprägung. Weitere unerwünschte Wirkungen werden für die MPH-Woche A nicht berichtet. Wie in der nachstehenden Tabelle 12 zu sehen, setzt sich Müdigkeit als unerwünschte Nebenwirkung für diese beiden Jungen unter der erhöhten MPH-Dosis der Woche B fort. Proband 2 empfindet die Müdigkeit in dieser Phase als „stark“ und schildert auf Nachfrage im Rahmen des regelmäßigen Nebenwirkungsinterviews zusätzlich mäßige Bauchschmerzen und wie bereits unter ROP akustische Halluzinationen im Sinne von Stimmen hören.

Tab. 12: Spezifische Nebenwirkungen unter Methylphenidat individuelle Enddosis						
Nummer des Probanden	1	2	3	4	5	6
Hypotonusbeschwerden	0	0	0	0	0	0
Übelkeit	0	0	0	0	0	0
Erbrechen	0	0	0	0	0	0
Bauchschmerzen	0	2	0	0	0	0
Müdigkeit	0	3	0	2	0	0
Geschwollene Beine	0	0	0	0	0	0
Optische Halluzinationen	0	0	0	0	0	0
Akustische Halluzinationen	0	1	0	0	0	0
Plötzliches Einschlafen	0	0	0	0	0	0
Sonstige	0	0	0	0	0	0

Tab. 12: Spezifische Nebenwirkungen unter Methylphenidat, individuelle Enddosis

Es bleibt damit bei zwei von sechs Probanden mit Tagesmüdigkeit unter MPH.

Die in 2 von 4 Nebenwirkungsinterviews auf Nachfrage von Proband 2 angegebenen gehörten Stimmen gingen weder mit anderen Symptomen halluzinatorischen Erlebens noch mit einer Verhaltens-, Stimmungs- oder sonstigen erkennbaren Befindlichkeitsveränderung einher.

5. Diskussion

Die bis zur Fertigstellung dieser Arbeit in der Literatur auffindbaren Berichte über Ropinirol und andere Dopaminagonisten wie Pergolid in Zusammenhang mit ADHS beschreiben zufällig beobachtete positive Nebeneffekte dieser Substanzen. Die eigentliche Zielrichtung des dort beschriebenen Einsatzes von Dopamin-Agonisten waren die Symptome des Restless-legs-Syndroms (Walters et al., 2000; Konofal et al., 2005).

Zu Ropinirol gab es bei Beginn unserer Untersuchung noch keine Berichte hinsichtlich einer gezielten Anwendung zur Reduktion der Symptome einer ADHS als Hauptdiagnose.

Mit diesem Heilversuch wurde somit erstmals eine prospektive Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit des Dopaminrezeptoragonisten Ropinirol bei der Behandlung des Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndroms an einer Gruppe von insgesamt 9 an ADHS erkrankten Kindern, 6 davon innerhalb des endgültigen Studienablaufes durchgeführt. Dieser Heilversuch stellt außerdem gleichzeitig den ersten systematischen Vergleich zwischen dem Dopamin-Agonisten Ropinirol und dem Stimulanz Methylphenidat bezüglich der Reduktion der Symptome der ADHS bei Kindern dar.

5.1 Diskussion der Ergebnisse der Untersuchung der Wirkung von Ropinirol auf die Symptome von ADHS bei Kindern (Hypothese 1)

Es war eine große Herausforderung, Eltern und Patienten dafür zu gewinnen, sich an einer stationären Untersuchung zu beteiligen, die zunächst einen Heilversuch mit einem sowohl bei Minderjährigen wie auch bei ADHS bislang weitestgehend ungebräuchlichen Medikament und erst danach eine Medikation mit dem Standardwirkstoff für diese Erkrankung beinhaltete. Große Vorbehalte bezüglich möglicher unerwünschter Nebenwirkungen oder hinsichtlich einer Verlängerung des stationären Aufenthaltes durch den Heilversuch hielten zahlreiche Eltern trotz intensiver Aufklärung davon ab, ihre Zustimmung zu einer Teilnahme ihres Kindes an einer solchen Untersuchung zu geben. Dennoch gelang es, insgesamt 9 Probanden und deren Sorgeberechtigte für diese Untersuchung zu gewinnen. Insgesamt zeigten sich alle beteiligten Jungen gut motivierbar, die vorgesehenen Medikamente verlässlich einzunehmen sowie an den eingesetzten apparativen Untersuchungen und Fragebogenverfahren teilzunehmen. Auch die Eltern und die mit den teilnehmenden Familien befassten Fachkräfte der Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie in Würzburg unterstützten die Ziele des Heilversuchs mit großem und dankenswertem Einsatz.

5.1.1 Diskussion der Veränderungen in den CPT-Tests unter Medikationsbedingungen

5.1.1.1 Diskussion der Ergebnisse hinsichtlich des Parameters Konzentrationsfähigkeit

2 von 6 Patienten (Proband 3 und 4) zeigten eine deutliche Verbesserung ihrer *konzentrativen* Leistung unter der Gabe des Dopaminagonisten Ropinirol mit einer Dosis von 0,5mg morgens. Bei beiden führten höhere Dosen von Ropinirol auch zu einer noch besseren Konzentration im CPT-Test als unter niedrigeren Dosen. Beide zeigten auch eine Reduktion des von Eltern und Fachpersonal beurteilten ADHS-typischen Problemverhaltens im Alltag. Die gleichen Probanden profitierten konzentrativ ebenfalls besonders deutlich von MPH.

Somit zeigen sich Hinweise auf eine Subgruppe von ADHS-Betroffenen, die von Ropinirol dosisabhängig ähnlich profitieren, wie von MPH, zumindest, was die Konzentrationsfähigkeit und die Ergebnisse der Verhaltensbeobachtung betrifft.

Im Gegensatz zu den gerade betrachteten Probanden waren 2 Teilnehmer (Proband 2 und 6) unter ROPINIROL umso schlechter konzentrationsfähig, je höher die ROPINIROL-Tagesdosis wurde. Diese beiden Studienteilnehmer wiesen unter MPH zwar einen konzentrativen Profit auf. Dieser blieb aber vergleichsweise klein.

Dieses so unterschiedliche, ja z. T. sogar entgegengesetzte Verhalten der Probanden führte konsequenterweise zum Ausbleiben eines insgesamt positiven Ergebnisses in der statistischen Gesamtberechnung aller 6 Probanden hinsichtlich des Einflusses von Ropinirol auf die Konzentrationsfähigkeit der Probanden. Derartige entgegengesetzte Effekte konnten bei Patienten unter MPH nicht beobachtet werden.

Das zunehmend bessere konzentrativ Abschneiden der Probanden 3 und 4 in Ropinirolwoche A und B könnte nun auch mit den gleichzeitigen und unvermeidbaren strukturierenden Einflüssen eines stationären kinder- und jugendpsychiatrischen Settings in Verbindung gebracht werden. Die andererseits dosisabhängig im Verlauf immer schlechtere Konzentration zweier Jungen unter ROPINIROL spricht jedoch entweder gegen einen solchen Zusammenhang, sondern für einen tatsächlichen Medikationseffekt

oder dies kann als weiterer Hinweis auf Subgruppen von Phänotypen eingeordnet werden.

Zwei weitere Patienten (Proband 1 und 5) zeigten in beiden Medikationswochen unter ROPINIROL eine nur geringe Verbesserung ihrer Konzentrationsleistung im CPT-Test. Sie profitierten jedoch unter MPH deutlich.

5.1.1.2 Diskussion der Ergebnisse hinsichtlich des Parameters Impulsivität

ROPINIROL führte nicht umfangreich genug zu einer Verbesserung der Impulskontrolle, repräsentiert durch ein Unterlassen von gebahnten, aber dennoch falschen Tastendrücken, um ein statistisch relevantes Ergebnis zu ermöglichen. Dennoch werden Unterschiede zur Go-Kondition erkennbar.

Bei 5 von 6 Probanden unter ROPINIROL war ein geringgradiger bis sehr deutlicher Rückgang der falsch positiven Antworten unter ROPINIROL festzustellen. Damit ist bezüglich der Ausprägung der Impulsivität und deren Kontrolle das Ergebnis der CPT-Tests auch deutlich einheitlicher als bezüglich der im vorigen Abschnitt diskutierten Konzentrationsfähigkeit. Dies könnte ein Hinweis auf eine mögliche impulskontrollfördernde Wirkung dieses Wirkstoffes bei einigen jungen ADHS-Patienten sein. Die Tatsache, dass 3 von 6 Probanden sogar eine Verbesserung von mehr als 40% ihres Ausgangswertes erzielten, weist in die gleiche Richtung. Korrespondierend zu diesem Ergebnis wurde 2012 eine Untersuchung veröffentlicht, in der ein impulskontrollfördernder Effekt des D_2/D_3 -Rezeptor-Agonisten Quinpirol und des selektiven D_2 -Rezeptor-Agonisten Sumanolol in niedrigen Dosen bei Ratten nachgewiesen wurde. Dieser Effekt zeigte sich sowohl bei der Untergruppe der hochimpulsiven Versuchstiere wie auch bei der Untergruppe mit eher niedriger Impulsivität (Fernando et al., 2012). Vergleiche zwischen Tiermodell und menschlichen Probanden, noch dazu einer so kleinen Stichprobe, bedürfen einer großen Vorsicht und Sorgfalt in der Auslegung. Fördernde Einflüsse des stationären Settings auch auf die grundsätzliche Impulskontrolle der Probanden sind nicht auszuschließen, sondern eher wahrscheinlich. Trotzdem ist diese Ähnlichkeit der

Ergebnisse der Fernando et al.-Studie mit den hier vorgelegten Ergebnissen zumindest interessant, besonders für die Planung zukünftiger Untersuchungen.

3 von 6 Probanden waren im CPT-Test also deutlich besser in der Impulskontrolle. 2 weitere Probanden profitierten diesbezüglich recht wenig. Markant ist, dass diese beiden Probanden auch durch MPH ähnlich schwach an Impulskontrolle gewannen wie unter ROPINIROL. Wie die Durchsicht der Krankengeschichten ergab, hatten beide Probanden allerdings prästationär bereits ohne ausreichenden Erfolg Methylphenidatpräparate erhalten. Die Existenz von Subgruppen von schwachen oder Nonrespondern auf eine Medikation mit MPH als Vertreter der Stimulanzien ist seit langem bekannt (Trott, 1998). Möglicherweise zeichnet sich somit Ähnliches auch für ROPINIROL als Vertreter der Dopamin-Agonisten ab.

Proband Nr. 4 zeigte dagegen unter ROPINIROL-Medikation eine deutliche Vermehrung falscher Tastendrucke, mithin also eine deutliche Verschlechterung der Impulskontrolle. Der Proband unterschied sich weder bezüglich der Stichproben- und Diagnosekriterien noch bezüglich anderer Parameter wesentlich von den anderen. Zunächst bot sich für dieses von allen anderen Probanden massiv abweichende Verhalten die Erklärung an, dass möglicherweise besonders vulnerable ADHS-Patienten bereits bei vergleichsweise niedrigen ROPINIROL-Dosen mit der gesteigerten Impulsivität reagieren, wie sie unter hohen Tagesdosen auch nicht selten bei Parkinson-Patienten unter ROPINIROL auftritt. Diejenigen Parkinson-Patienten, die unter ROPINIROL von ihrem Normalverhalten deutlich abweichen, fallen aber durch *situationsübergreifende* Impulsivität auf (siehe S. 25). Eine über sein ursprüngliches Eigenniveau erkennbar hinausgehende Impulsivität bildete sich bei Proband Nr.4 hingegen nur im CPT-Test, nicht aber in den Verhaltensbeobachtungen außerhalb der Testsituation ab. Im Gegenteil, die Auswertung der Conners-Bögen wies bei ihm einen beobachtbaren *Rückgang* der dort erfassten ADHS-Symptome aus. Das korrekte Verständnis der Testregeln wurde zudem vor jedem CPT-Durchlauf durch einen verkürzten Probedurchlauf überprüft. Daher bleibt dieses abweichende Verhalten schwer einzuordnen. Bemerkenswert ist allerdings das Faktum, dass dieser Proband auch unter MPH im CPT-Test eine deutlich verschlechterte Impulskontrolle aufwies.

Letztlich bleibt festzuhalten, dass die Medikation mit ROP die Anzahl impulsiv falscher Tastendrucke der Probandengruppe so deutlich reduzierte, dass ein diesbezüglicher

Wirkungsvorsprung von MPH statistisch nicht zu errechnen war. Erneut gilt aber auch bei diesem Ergebnis das Gebot der Vorsicht in der Interpretation von Ergebnissen einer kleinen Stichprobe.

5.1.2 Diskussion der Ergebnisse der Kurzform des Eltern-Lehrer-Fragebogens nach Conners

Ebenso wie in den CPT-Tests zeigt sich im Bild der Verhaltensbeobachtungsskalen nach Conners unter ROPINIROL eine Aufteilung in 3 Untergruppen (sehr deutliche Besserung der Symptomatik, geringe Besserung und schließlich geringe Verschlechterung). Diese Verteilung lässt den Schluss auf eine durchgehend zu erwartende positive Wirkung von ROPINIROL auf die Zielsymptomatik der ADHS nicht zu. Auch deswegen ist bei zukünftigen Untersuchungen sicherlich eine größere Probandenzahl anzustreben. Der Einfluss der zusätzlich zur Medikation auf die ADHS-Symptomatik ausgerichteten Strukturierungs- und Therapiemaßnahmen eines stationären Aufenthaltes auf das beobachtbare Verhalten ist bei der Interpretation dieser Ergebnisse wiederum ebenfalls zu berücksichtigen. Ein statistisch fassbarer Vorteil durch die ROPINIROL-Medikation zeigt sich in der Verhaltensbeobachtung und -beurteilung der ADHS-Symptomatik mit Hilfe der Conners-Skalen also nicht, obwohl immerhin zwei Probanden aus Sicht der Fremdbeurteilenden während dieses Zeitraumes deutlich profitierten. Ein fassbarer Nachteil wie beim Parameter Konzentrationsfähigkeit errechnet, zeigte sich andererseits aber im Vergleich zu MPH auch nicht. Allerdings befinden wir uns, wie mehrfach erwähnt, weiter im Bereich der Auslegung der Ergebnisse einer Probandengruppe mit $n = 6$.

5.1.3 Zusammenfassende Diskussion der Ergebnisse hinsichtlich der Hypothese 1 (Ropinirol reduziert Symptome der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitäts- störung bei Kindern mit ADHS)

Bei der Anwendung des Dopamin-Agonisten Ropinirol bei jungen Probanden mit ADHS profitierten die 6 Probanden zum Teil deutlich, zum Teil wenig, zum Teil verschlechterten sie sich in puncto Konzentration und Impulskontrolle. Es ergibt sich so kein statistisch fassbarer Wirksamkeitsnachweis. Daher kann nach den Ergebnissen dieses Heilversuches definitiv nicht seriös behauptet werden, dass Ropinirol die Symptome der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bei Kindern mit ADHS reduziert.

Die Auswertung der Ergebnisse der für die Konzentrationsfähigkeit relevanten Teile des CPT-Tests könnte aber die Existenz folgender möglicher Subpopulationen andeuten:

Es könnte eine Subgruppe von ADHS-Patienten geben, die auf die Einnahme von Ropinirol, ggf. sogar dosisabhängig, mit einer deutlichen Verbesserung ihrer Konzentrationsfähigkeit und/oder Impulsivität reagiert, wie die Resultate mehrerer Patienten dieses Heilversuches nahelegen. Diese Gruppe weist möglicherweise besondere neurophysiologische Eigenschaften auf, wodurch Substanzen wie ROPINIROL oder MPH einen besonders deutlichen Ausgleich der dopaminergen Dysfunktion induzieren können. Durch die Eigenschaft von ROPINIROL, bevorzugt striatal Wirkung auf den Dopaminstoffwechsel der D₂/D₃-Rezeptoren zu entfalten, profitieren möglicherweise besonders diejenigen ADHS-Patienten, deren dysfunktionalen Bereiche vor allem dort lokalisiert sind. Aufgrund der im Vortest bei mehreren Patienten registrierten Beeinträchtigungen durch eine verstärkte Tagesmüdigkeit bei ROPINIROL-Dosen über 1mg/Tag war die Überprüfung weiterer Verbesserungen unter noch höheren Dosen jedoch im Rahmen dieser Untersuchung obsolet.

Eine weitere Subgruppe weist möglicherweise Eigenschaften auf, die zum genauen Gegenteil im Sinne einer negativen Response führen. Bei dieser Gruppe könnte der Einsatz von ROPINIROL wegen einer abweichenden Rezeptordichte, -anordnung oder in anderer Hinsicht abweichender Transmitterfunktion oder anderer Lokalisation der dysfunktionalen Bereiche zur unerwünschten Wirkung der Konzentrationsverschlechterung führen. Auf die Möglichkeit der Existenz einer solchen weiteren Subgruppe könnte auch

hinweisen, dass diejenigen Teilnehmer der Untersuchung, die unter ROPINIROL Konzentrationsfähigkeit einbüßten, auch nur einen geringen konzentrationsfördernden Effekt durch MPH aufwiesen, obwohl die Reichweite der cerebralen MPH-Wirkung hinsichtlich beeinflusster Rezeptorfamilien und Hirnareale deutlich breiter ist als die von ROPINIROL.

Die Fachinformationen sowohl zu Ritalin[®] als auch zu Requip[®] enthalten Hinweise auf reduziertes Konzentrationsvermögen als unerwünschte Nebenwirkung (Fachinformation Ritalin[®], 2009; Fachinformation Requip[®], 2011). Dies könnte einen weiteren Hinweis auf die Existenz einer Subpopulation von Patienten mit Symptomen einer ADHS darstellen, bei denen die Konzentration durch dopaminerge Substanzen verschlechtert wird. Ebenso oder zusätzlich denkbar ist sicher auch Unkonzentriertheit als Sekundärfolge der in beiden Fachinformationen aufgeführten Müdigkeit.

5.2 Diskussion der Ergebnisse hinsichtlich der Hypothese 2

(Ropinirol reduziert Symptome der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bei Kindern mit ADHS in ähnlichem Ausmaß wie Methylphenidat)

5.2.1 Diskussion hinsichtlich des Parameters Konzentrationsfähigkeit

Die statistisch nachweisbare Überlegenheit von MPH gegenüber ROPINIROL zeigte sich nach dem 2. Untersuchungsabschnitt sowohl bezüglich des Anteils der Responder als auch bezüglich des Ausmaßes der Response (Verbesserung der Konzentrationsfähigkeit). Am wenigsten MPH-Profit für die Konzentration wiesen allerdings, wie erwähnt, auch diejenigen beiden Probanden auf, die bereits unter ROPINIROL in den apparativen Tests am schlechtesten konzentriert waren.

Unter den höheren Dosen des zweiten Behandlungsabschnitts mit ROPINIROL war der Rückstand zu MPH im Gegensatz zum ersten Behandlungsabschnitt messbar kleiner. Damit liegen Hinweise vor, dass bei Anwendung von ROPINIROL das Ausmaß der Wirksamkeit gegen Konzentrationsdefizite bei einigen Erkrankten dosisabhängig sein

könnte. Wie weiter unten noch zu sehen sein wird, verbindet sich dies allerdings auch mit einer dosisabhängigen Erhöhung der unerwünschten Wirkungen.

Der Vergleich der erhobenen Daten bei der Diskussion der Hypothese 2 führt letztlich dennoch zwingend zu dem Schluss, dass ROPINIROL dem Wirkstoff MPH in der Reduktion des ADHS-Kardinalsymptoms Konzentrationsdefizit deutlich unterlegen ist.

5.2.2 Diskussion hinsichtlich des Parameters Impulsivität

In der rechnerischen Zusammenfassung der Medikationseffekte der NoGo-Kondition ist eine statistisch signifikante Überlegenheit von MPH nicht zu erheben. Könnte man dieses Ergebnis mit deutlich größeren Probandenzahlen replizieren, stünde im Raum, dass die Wirkung von ROPINIROL bezüglich der Verbesserung der Impulskontrolle an die von MPH heranreicht.

Interessant ist, dass ein Patient (Proband 4) sowohl unter ROPINIROL als auch MPH als einziger in der Probandengruppe eine erhebliche Verschlechterung der Impulskontrolle in den CPT-Tests aufwies, wie für ROPINIROL bereits unter 5.1.1.2 diskutiert. Sowohl ROPINIROL als auch MPH scheinen bei diesem Jungen gleichsinnig verschlechternd auf den Verhaltensparameter Impulskontrolle im CPT-Test gewirkt zu haben. Bei der näheren Betrachtung dieses Probanden konnten auch unter MPH weder signifikante Unterschiede zur restlichen Probandengruppe noch Testverständnisprobleme oder sonstige externe negative Einflussfaktoren ausgemacht werden. Auch die Angaben zur Ausprägung der Tagesmüdigkeit wichen bei diesem Probanden nicht relevant von denen anderer Probanden ab. Dies macht einen eventuell hypothetisierbaren Zusammenhang zwischen starker Müdigkeit und verschlechterter Impulskontrolle als Grund für dieses Reaktionsverhalten im CPT eher unwahrscheinlich. Gleichzeitig profitierte dieser Patient bezüglich seiner Konzentrationsfähigkeit deutlich von beiden Wirkstoffen, was die Interpretation dieser Ergebnisse noch komplexer macht. Wie bereits zur Konzentrationsfähigkeit enthalten die Fachinformationen sowohl zu Ritalin[®] als auch zu Requip[®] Hinweise auf impulsives Verhalten als unerwünschte Nebenwirkung (Fachinformation Ritalin[®], 2009; Fachinformation Requip[®], 2011). Denkbar ist daher auch

diesbezüglich die Existenz einer Subpopulation von Patienten mit Symptomen einer ADHS, bei denen die Impulskontrolle durch dopaminerge Substanzen verschlechtert wird.

5.2.3 Diskussion der Ergebnisse der Kurzform des Eltern-Lehrer-Fragebogens nach Conners im Vergleich von ROPINIROL und MPH

Im Bild des Eltern-Lehrer-Fragebogens nach Conners, reduzieren sich bei 4 von 6 Patienten unter ROPINIROL bzw. bei 5 von 6 Patienten unter MPH die beobachteten Symptome. Dieses Ergebnis muss jedoch zurückhaltend interpretiert werden. Zum einen ist das Ausmaß der beobachteten Verbesserung zwischen Anfang und Endpunkt der Medikationsphase bei mehreren Patienten nicht sehr groß. Außerdem wirken, wie oben bereits ausgeführt, im Rahmen eines vierwöchigen stationären Aufenthaltes neben der Medikation noch zahlreiche weitere therapeutische Einflussfaktoren auf die beobachtbare Konzentrationsfähigkeit und Impulskontrolle bei an ADHS erkrankten Kindern. Dazu gehören neben dem grundsätzlichen Umgebungswechsel u. a. die spezifischen Einzel- und Gruppentherapien, die strukturierenden Maßnahmen des Pflege- und Erziehungsdienstes im Tagesverlauf wie auch die Beschulung in der Klinikschule und die Beratung der Eltern hinsichtlich des Umgangs mit Kindern mit einer ADHS. Auch diese Einflüsse tragen zum Gesamteindruck der aktuellen Symptomlage eines Patienten bei und finden so Eingang in die Verhaltensbeurteilungsbögen.

Neben einer größeren Probandenzahl erscheint daher bei zukünftigen Untersuchungen ein entsprechend langes medikamentenfreies Intervall wünschenswert, welches auch die Feststellung von Veränderungen ohne Medikation ermöglichen würde. Dadurch würde sich allerdings der stationäre Aufenthalt um weitere Wochen verlängern und so die Rekrutierung von Probanden höchstwahrscheinlich zusätzlich erschweren.

Die Ergebnisse der fragebogengestützten Verhaltensbeobachtung sprechen dennoch durchaus dafür, dass sowohl der Einsatz von ROPINIROL als auch von MPH bei mehreren Patienten einen deutlichen Beitrag zur Verringerung der beobachtbaren ADHS-

Symptomatik geleistet hat. Eine deutliche Überlegenheit eines der beiden Medikamente war jedoch in der Auswertung der Conners-Bögen nicht festzustellen.

Dabei könnte die Tatsache eine Rolle spielen, dass die Einzelfragen der Conners-Bögen vorwiegend den expansiv-impulsiven Anteil einer ADHS zum Gegenstand haben. Damit hat dieses Screening-Instrument überwiegend Symptome im Blick, die in den Bereich der Impulsivität fallen, in dem sich ROPINIROL und MPH auch im CPT-Test nicht signifikant unterschieden.

In der Gesamtschau lassen sich außerdem auch folgende gleichsinnige Tendenzen bei der Medikationsphasen erkennen. Konzentrierte sich ein Patient im CPT-Test unter ROPINIROL erkennbar besser als ohne Medikation, so erwies sich dies als Prädiktor für ein noch deutlich konzentrierteres Abschneiden unter MPH. Dieser Umstand trug rechnerisch am meisten zur festgestellten Überlegenheit von MPH gegenüber ROPINIROL bei. Umgekehrt reagierten Patienten mit fehlenden oder nur geringen positiven ROPINIROL-Effekten auf die Konzentration auch unter MPH mit vergleichsweise schwächeren Zugewinnen als diejenigen, die sich bereits mit ROPINIROL erkennbar besser konzentriert hatten.

Wer unter den Probanden unter ROPINIROL keine oder nur wenig Impulskontrolle hinzugewann, dem ging es unter MPH eher ähnlich.

5.2.4 Zusammenfassende Diskussion der Ergebnisse hinsichtlich der Hypothese 2

Letztlich unterstreicht die Tatsache, dass im Gegensatz zu ROPINIROL alle Studienteilnehmer ihre Konzentrationsfähigkeit unter MPH insgesamt verbessern konnten, die Überlegenheit von MPH und bestätigt die herausragende Bedeutung dieses Wirkstoffes in der Behandlung der ADHS. Die insgesamt gute Verträglichkeit von MPH trägt ihrerseits noch zu dieser herausragenden Bedeutung bei.

Zum Zeitpunkt der Vorüberlegungen und der Erstkonzeption dieses Heilversuches stand für seine Planer das dysfunktionale dopaminerge System im Vordergrund der Forschungsanstrengungen zur ADHS, wie in den Abschnitten 2.4 und 2.5 (Seite 8 bis 11) zusammengestellt. Es wurden andernorts aber auch die anderen Katecholamin-

Neurotransmitter-Systeme und ihr möglicher Beitrag zur Ätiologie der ADHS in den Blick genommen (z. B. Oades et al. 2005; Oades, 2007).

Entsprechend dieser Forschungsergebnisse sind für MPH außer dopaminergen auch noradrenerge und serotonerge Effekte unterschiedlicher Art sowohl für kortikale wie auch striatale Neuronen beschrieben. Das Potential von MPH, derart unterschiedliche Effekte hervorzurufen, muss dann letztlich bei einer Erkrankung wie ADHS, die nach jüngeren Forschungsergebnissen durch Dysfunktion genau dieser 3 Neurotransmittersysteme in unterschiedlichen Hirnfunktionskreisen gekennzeichnet ist, Vorteile bieten. Diese Vorteile bestehen sicherlich besonders gegenüber einer Substanz wie ROPINIROL, die als selektiver Dopamin-Agonist striataler D₂/D₃-Rezeptoren bestimmte ADHS-relevante Hirnareale und Katecholamintransmittersysteme höchstwahrscheinlich nicht wirksam erreicht, bzw. nicht beeinflussen kann.

Für die Parameter Impulskontrolle und Reduktion von beobachtbarem ADHS-typischen Verhalten wie z.B. motorischer Unruhe, Störverhalten oder von Wutausbrüchen, war die Überlegenheit von MPH nicht mehr so augenfällig.

Nähme man dies als gegeben an, so wäre das ADHS-Kardinalsymptom Impulsivität eventuell durch das selektiv striatal auf D₂/D₃-Rezeptoren wirkende ROPINIROL ähnlich wirksam reduzierbar, wie durch MPH mit seinem Potential, in verschiedenen Katecholaminsystemen und Hirnarealen Veränderungen auslösen zu können. Natürlich werden weit größere Probandenzahlen notwendig sein, um auch nur eine stichhaltigere Vermutung zu erlauben. Die unterschiedliche cerebrale Lokalisation der besonders von ADHS-typischen Funktionsdefiziten betroffenen Regionen hat nach Volkow et al. (2009) allerdings durchaus Bedeutung für die unterschiedlichen Ausprägungsformen der Kardinalsymptome der ADHS, wie z.B. des Aufmerksamkeitsdefizits.

Ein Rückschluss auf den spezifischen Beitrag ganz bestimmter Teile des striatalen Systems auf ein spezifisches Kardinalsymptom der ADHS, gespeist aus den vorgelegten Ergebnissen, verbietet sich aber angesichts der geringen Stichprobengröße dieses Heilversuchs. Zu den korrespondierenden und bereits erwähnten Resultaten von Fernando et al. (2012) zum Einfluss von D₂/D₃-Agonisten auf den Verhaltensparameter Impulsivität im Tiermodell siehe S. 79.

Die Überlegung, dass ROPINIROL ein Wirkstoff sein könnte, der wie MPH im synaptischen Spalt Effekte hervorruft, die zu einer Reduktion von ADHS-Symptomen führen, scheint letztlich nicht grundsätzlich falsch. Dennoch bleibt der festgestellte Gesamtnutzen durch ROPINIROL im vorliegenden Heilversuch mit einer allerdings noch kleinen Probandenzahl auf jeden Fall deutlich hinter den positiven Effekten der Anwendung von MPH bei ADHS-erkrankten Jungen zurück.

5.3 Diskussion der Erhebung unerwünschter Wirkungen unter ROPINIROL und MPH

Bei beiden Medikamenten wird *Übelkeit und Erbrechen* als häufige Nebenwirkung genannt (Fachinformation Requip[®], 2011; Fachinformation Ritalin[®], 2009). Diese Symptome traten bei der hier untersuchten Probandengruppe jeweils einmal unter Requip[®] wie Ritalin[®] auf.

Haarausfall wie auch *Blutdruckerhöhungen* gehören nach Herstellerangaben zu den häufigen unerwünschten Wirkungen von Ritalin[®]. In der vorliegenden Untersuchung war jeweils einer von 6 Probanden von diesen Erscheinungen betroffen. Das entspricht ebenfalls einem Anteil von 17%.

Halluzinationen sind unter Ropinirol beschrieben (Etminan et al., 2003), wenn auch unter deutlich höheren Tagesdosen. Unter Methylphenidat sind Halluzinationen aber normalerweise ein Hinweis auf eine Überdosierung (Walitza et al., 2009a). Die Angaben des Probanden, der unter beiden Medikationen über solche Erlebnisinhalte berichtete, sind daher schwer einzuordnen. Weder kann im Untersuchungszeitraum von einer ROPINIROL-, noch von einer MPH-Intoxikation ausgegangen werden. Die externen Beobachtungen im gleichen Zeitraum wiesen außerdem zu keinem Zeitpunkt auf psychotisches Erleben hin. Auch unter der Dosierung des Vortestes (bis zu 2mg ROPINIROL/die) traten derartige Erscheinungen nicht auf. Denkbar ist eine Form der Trugwahrnehmung bei starker Müdigkeit im Übergang zu einer ersten Dösigkeitsphase.

Die unter der Gabe von Requip® wie Ritalin® registrierten Nebenwirkungen entsprechen also denen, die den Fachinformationen zu beiden Medikamenten zu entnehmen sind (Fachinformation Requip®, 2011; Fachinformation Ritalin®, 2009).

Die augenfälligste, häufigste und auch am stärksten ausgeprägte Nebenwirkung beider Medikamente war die berichtete *Tagesmüdigkeit*. Von dieser berichteten 2 von 6 Patienten unter MPH. Diese für die Behandlung mit MPH zwar beschriebene, allerdings eher weniger typische Nebenwirkung war, soweit den Aufzeichnungen des Pflegepersonals zu entnehmen, nicht auf reduzierte Nachtschlafzeiten zurückzuführen. Es stellt sich die Frage, ob die Tagesmüdigkeit unter MPH auch in einem Studiendesign aufgetreten wäre, in dem die MPH-Phase der ROPINIROL-Phase vorgeschaltet gewesen wäre.

Die Tagesmüdigkeit war unter Ropinirol doppelt so häufig wie unter Methylphenidat und war im Gegensatz zur MPH-Phase nicht nur in der Selbstbewertung der Probanden enthalten, sondern auch in der Verhaltensbeobachtung durch erwachsene Personen sichtbar. Sie schlug sich möglicherweise auch in für Müdigkeit typischen EEG-Wellen nieder.

In Abschnitt 3.3.1 wurde ausgeführt, dass diese Tagesmüdigkeit die drei Probanden des Vortestes, mediziert mit 2mg ROP/die, so beeinträchtigte, dass eine geordnete Durchführung der CPT-Tests nicht mehr sicher möglich war. Diese Form der Tagesmüdigkeit trat unter der Maximaldosis von 1mg ROP/die in der endgültigen Untersuchung nicht mehr auf.

Nimmt man diese Ergebnisse des Vortestes hinzu, so sind bei 7 von 9 mit Ropinirol behandelten Probanden Symptome der Tagesmüdigkeit festzustellen (78%). Diese Fakten sind überraschend, denn die bei der Behandlung der Parkinson-Erkrankung angewandten Ropiniroidosen liegen mit 6 bis 24mg/die ein Mehrfaches über denen dieses Heilversuches (Gerlach et al., 2001).

Andererseits erfolgte bei erwachsenen Parkinson-Patienten die Dosiserhöhung, nach der zur Heilversuchsbeginn gültigen Fachinformation Requip® (1999) nach einem initialen Beginn mit 3 mal täglich 0,25mg erst nach einer Woche auf 3 mal täglich 0,5mg. Der auf 29 Tage angelegte Gesamtverlauf des stationären Heilversuches forderte die Compliance bereits erheblich heraus. Um diesen Zeitraum nicht zu Lasten der Probanden und

ihrer Familien noch weiter zu verlängern, erfolgte der Übergang in die nächsthöhere Dosisstufe ROPINIROL bereits nach jeweils 3 bzw. 4 Tagen mit einer Steigerung der Tagesdosis um jeweils weitere 0,25mg (siehe auch Verlaufsplan auf S.44). Dem zufolge verdoppelten wir bei der ersten Dosissteigerung die Tagesdosis auch doppelt so schnell wie in der Parkinsonbehandlung empfohlen, nämlich nach 3 und nicht nach 7 Tagen von 0,25mg auf 0,5mg ROPINIROL. Die weiteren Steigerungen stellten dann nicht mehr die in der Parkinsonbehandlung Erwachsener übliche Verdoppelung der Tagesdosis in wöchentlichen Intervallen dar. Sie erfolgten aber wiederum vergleichsweise schnell nach 3 bzw. 4 Tagen. Somit ist angesichts der erhaltenen Resultate zu bedenken, ob nicht über die spezifischen Nebenwirkungseigenschaften des Wirkstoffes ROPINIROL hinaus auch die vergleichsweise forcierte Aufdosierung das Ihrige zum Auftreten der Nebenwirkung Tagesmüdigkeit beigetragen hat.

Möglicherweise liegen bei Jungen mit ADHS im Bereich der dopaminergen Rezeptorstrukturen auch Verhältnisse vor, die sie für die Müdigkeit induzierende Wirkung von Ropinirol besonders empfindlich machen. Eventuell sinkt in höherem Lebensalter auch die Empfindlichkeit der Rezeptoren für diese zu Müdigkeit führende Wirkung.

Deutlich wahrscheinlicher erscheint aber das Erzielen einer geringeren Rate der Nebenwirkung Tagesmüdigkeit durch langsamere Dosissteigerung und längere Anwendungsdauer als sie diesem Heilversuch zur Verfügung standen.

Trotz dieser zügigen zeitlichen Folge von Dosissteigerungen von ROPINIROL wurde während des gesamten Untersuchungszeitraumes andererseits kein Fall einer plötzlichen imperativen Schlafattacke festgestellt. Dies könnte die Vermutung von Gerlach et al. (2001) stützen, nach der plötzliches Einschlafen unter Ropinirol eher eine Folge der Grunderkrankung des Parkinson-Syndroms und der Vigilanz vermindernenden Komedikation als originäre Nebenwirkung von Dopaminrezeptoragonisten wie Ropinirol oder Pramipexol ist.

Bei 6 dieser 7 von Tagesmüdigkeit unter ROPINIROL Betroffenen (85%) verstärkte sich das empfundene Ausmaß der Tagesmüdigkeit nach Erhöhung der Ropinirolmenge spürbar.

Dies legt eine Dosisabhängigkeit dieser Nebenwirkung von Ropinirol nahe.

Imperative Schlafattacken, aber auch andere schwerwiegende unerwünschte Wirkungen blieben also glücklicherweise bei den Probanden aus. Diesbezüglich war Requip® für die Probanden im vorliegenden stationären Setting ein sicheres Medikament

Der Faktor der Tagesmüdigkeit ist damit der bestimmende bei der Bewertung der Sicherheit der Anwendung der geschilderten Tagesdosen von ROPINIROL zum vorliegenden Zweck.

Tagesmüdigkeit ist zwar für sich allein genommen noch keine gefährliche Wirkung. Die Anforderungen an die Wachheit der Kinder und Jugendlichen auf dem Schulweg, in sonstigen Verkehrssituationen, beim Umgang mit elektrischen oder anderen potentiell gefährlichen Geräten und natürlich in der Ausbildung selbst sind allerdings hoch. Ein auch bei aussagekräftig hohen Probandenzahlen sehr häufig Müdigkeit induzierendes Medikament weist dann sicherlich einen beachtlichen Malus in der Abwägung von potentielltem Nutzen und potentielltem Nachteil oder gar potentielltem Schaden auf.

5.4 Diskussion der Aussagekraft und Gültigkeit der Ergebnisse

Durch den vorgelegten prospektiven Heilversuch ergaben sich erstmals Erkenntnisse über die mögliche Eignung von Dopamin-Agonisten für die gezielte Behandlung der ADHS als Erkrankung mit hohem Bezug zu dysfunktionalen Dopamintransmitterbereichen.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Methylphenidat bei der Behandlung der ADHS war auch zum Heilversuchsstart bereits vielfach nachgewiesen. Der unmittelbare Vergleich Dopamin-Agonist versus Standard-Stimulanz in der identischen Stichprobe erbrachte zusätzlich erste Hinweise auf den möglichen Stellenwert der neu getesteten Substanzgruppe mit Methylphenidat als Maßstab. Zudem konnte so den Probanden als ADHS-Betroffenen in jedem Falle im zweiten Abschnitt des Heilversuches die übliche leitlinienorientierte Behandlungsmöglichkeit mit nachgewiesenen hohen Erfolgchancen angeboten werden.

Aus den ausgewerteten Ergebnissen lässt sich zumindest ablesen, dass die theoretischen Vorüberlegungen nicht grundsätzlich fehl gingen. Unter ROPINIROL wurde bei mehre-

ren Probanden ein Rückgang der ADHS-Symptomatik in der computergestützten Testung und/oder in der standardisierten Fremdbeurteilung des Verhaltens erkennbar. In der Gesamtauswertung der kleinen Stichprobe verfehlte ROPINIROL aber einen statistisch abgesicherten Wirksamkeitsnachweis.

Es bleibt festzustellen, dass die trotz allen Aufwandes im einstelligen Bereich gebliebene Probandenzahl den wichtigsten limitierenden Faktor für die Aussagekraft der festgestellten Ergebnisse darstellt. Die damit verbundene hohe Variabilität der Ergebnisse in dieser kleinen Stichprobe kommt nachteilig hinzu. Der Ablauf eines offenen Heilversuchs ist für die generelle Aussagekraft von Resultaten zu Wirksamkeit und Sicherheit eines Wirkstoffes weit vom Optimum entfernt. Zusätzlich fehlten ohne unmedizierte Kontrollgruppe Einsichten in die Einflussnahme der unterschiedlichen nichtmedikamentösen Interventionen einer stationären kinder- und jugendpsychiatrischen Behandlung auf die untersuchten Verhaltensparameter wie auch Einsichten in mögliche Placebowirkungen.

Die Dosis von ROPINIROL wurde, trotz der Absicht, eine erkennbare Wirkung zu erzielen, im endgültigen Heilversuch bewusst nochmals niedriger angesetzt als im Vor-test. Dies war sinnvoll, da die Patienten in der Vorstudie unter mit Absicht im Vergleich zur Parkinson-Behandlung relativ niedrig gehaltenen Dosen Müdigkeit und im Weiteren dosisabhängig Schläfrigkeit entwickelten. Es fehlte im Heilversuchsdesign jedoch eine Feststellung der jeweiligen Wirkspiegel im Rahmen eines therapeutischen Drug Monitorings. Die Phase der Ropinirolmedikation aller Probanden war außerdem zeitlich relativ knapp bemessen und die Intervalle der Dosissteigerungen damit im Vergleich zur Behandlung des M. Parkinson zunächst kürzer, dann zumindest gleich schnell. Beides trug wahrscheinlich nicht unerheblich zur häufig registrierten unerwünschten Tagesmüdigkeit unter ROPINIROL bei.

6. Ausblick

Der Wirkstoff ROPINIROL bleibt in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse des vorgelegten Heilversuchs weiter ein möglicher Kandidat für das Ziel, die spezifische Wirkung von Dopamin-Agonisten auf das dopaminerge System im Sinne der Reduktion von ADHS-Symptomen zu erforschen und eventuell letztlich gezielt erfolgreich zu nutzen.

Die Erfahrungen mit der Durchführung und Auswertung dieses Heilversuchs führten zu folgenden Überlegungen, wie die Aussagekraft zukünftiger Untersuchungen zu diesem Thema erhöht werden kann:

Das Design eines randomisierten doppelblinden Wirksamkeitsvergleichs von ROPINIROL und einem Vergleichsstimulanz unter Einbeziehung einer medikamentenfreien Kontrollgruppe wird die Aussagekraft der Ergebnisse verbessern.

Die Zeitintervalle zwischen den einzelnen Dosisteigerungen von ROPINIROL sollten die empfohlenen Intervalle bei der Parkinson-Behandlung keinesfalls unter-, sondern eher überschreiten. Das Problem der dadurch verlängerten Studiengesamtdauer bleibt dabei allerdings noch ungelöst.

Ebenfalls wünschenswert, aber hinsichtlich der zumutbaren Länge einer Studie mit stationären jugendlichen Probanden auch nicht unproblematisch, ist ein medikamentenfreier Intervall zwischen der Phase der ROPINIROL- und der Phase der METHYLPHENIDAT-Medikation, wenn, wie in der vorliegenden Untersuchung, ein Wirkungsvergleich am selben Probanden erfolgen soll. In dieser medikamentenfreien Zwischenphase empfehlen sich, je nach Methodenwahl, ergänzende Testdurchläufe und Verhaltensbeobachtungen.

Interessant erscheint auch die Frage, welchen Einfluss eine deutlich langsamere Dosissteigerung von ROPINIROL zum einen auf die Auftretenshäufigkeit von Tagesmüdigkeit und zum anderen auf das Ausmaß der Reduktion von ADHS-Symptomen haben wird.

Dies gilt auch für die Überlegung, ob *erwachsene* ADHS-Patienten von langsam aufdosierten, aber letztlich höheren Dosen ROPINIROL auch intensiver profitieren könnten als Kinder und Jugendliche, ohne durch stärkere unerwünschte Nebenwirkungen beeinträchtigt zu werden.

Dieser Aspekt könnte durch fest zum Studiendesign gehörende Wirkspiegel-Untersuchungen weiter beleuchtet werden.

Der Vergleich einer wenig impulsiven Probandengruppe versus einer Gruppe mit besonders stark impulsiven Probanden böte die Möglichkeit, zu überprüfen, ob der Schwerpunkt der Dopamin-Agonisten-Wirkung bei ADHS-Patienten tatsächlich eher in der Reduktion der Impulsivität liegt.

Zukünftige Studien könnten unter Einbeziehung obiger Vorschläge Hinweise geben, ob die mit dieser Arbeit vorgelegten vorläufigen Ergebnisse bei größerer Probandenzahl ähnlich ausfallen und damit auch belastbarere statistische Resultate erbringen. Denn Dreh- und Angelpunkt solcher zukünftiger Untersuchungen zum Thema der vorgelegten Arbeit muss das Bemühen um weit höhere Probandenzahlen im Bereich mehrerer Hundert sein.

Auch wenn sich manche hochgesteckte Erwartung in die genetische Analyse der ADHS (noch) nicht bestätigt haben mag, könnten die Fortschritte der genetischen Forschung sowohl aus dem Blickwinkel der Subtypanalyse als auch aus dem Blickwinkel der Identifikation von Risikogenen zukünftig dazu führen, dass Medikamente auch für die ADHS gezielter ausgewählt werden könnten, je nachdem, für welchen Funktionsbereich des ZNS ADHS-relevante Defizite identifizierbar sind. Fernando et al. (2012) postulieren in diesem Zusammenhang die mögliche Existenz von Subpopulationen, bei denen die Ansprechbarkeit bestimmter Hirnbereiche auf Substanzen mit Einfluss auf das dopaminerge System vom jeweiligen Ausmaß der Fehlfunktion des für die Impulskontrolle verantwortlichen Rezeptor- und Transmitter-Subsystems abhängt. Dopamin-Agonisten könnten nach einzelnen Unterergebnissen dieses Heilversuches eventuell eine solche subtyprelevante Möglichkeit darstellen.

Aber neben der Frage nach möglichen Subtypen der ADHS bleibt auch die Frage nach den beteiligten Transmittersystemen Triebfeder für umfangreiche Forschungsanstrengungen.

Wie bereits im Abschnitt 5.2.1 erwähnt, zeigen mittlerweile Medikamente wie selektive Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer durch ihre durchaus merkliche Wirkung auf die Kardinalsymptome der ADHS, dass bei dieser Krankheit neben dem dopaminergen

System auch das noradrenerge System beteiligt ist, wobei eine Interaktion zwischen beiden Systemen angenommen wird.

So erhöht der selektive Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer Atomoxetin im präfrontalen Cortex von Ratten sowohl die extrazelluläre Noradrenalin-Konzentration, als auch indirekt die extrazelluläre Dopaminkonzentration (Bymaster et al., 2002; Cornil & Ball, 2008).

Methylphenidat wirkt seinerseits nicht nur dopaminerg, sondern unspezifisch auch auf das serotonerge System (Oades, 2007).

Mit Sicherheit wird die weltweite intensive Erforschung der Ursachen für ADHS zu immer detaillierterem Wissen über Struktur und Zusammenspiel der Neurotransmittersysteme führen. Das Verständnis des dopaminergen Systems und seiner möglichen Störungen wird aus Sicht des Autors jedoch weiterhin eine zentrale Rolle in dem Bemühen spielen, Medikamente zu entwickeln, die Menschen mit einer ADHS wirksam helfen können.

7. Zusammenfassung

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ist eine häufige Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen. Vor allem bei Ausbleiben einer suffizienten Behandlung verursacht die ADHS sehr oft vielfältige Probleme, die das Leben der Betroffenen in Familie, Schule und Freizeit gravierend beeinträchtigen. Zahlreiche Studien beschreiben eine Dysfunktion des dopaminergen Systems als Hauptursache für das Auftreten der Kardinalsymptome Hyperaktivität, Konzentrationsmangel und Impulsivität. Die Hauptsäule der medikamentösen Behandlung ist das zwingend per Betäubungsmittelrezept zu verordnende Stimulanz METHYLPHENIDAT mit eigenem Nebenwirkungsprofil und einer nicht geringen Rate an Nonrespondern.

Einzelne Literaturstellen und theoretische Vorüberlegungen lassen eine Korrektur dysfunktionaler dopaminergischer Transmitterprozesse bei ADHS nicht allein durch Stimulanzien, sondern auch durch die Klasse der Dopamin-Agonisten denkbar erscheinen. Diese Vorüberlegungen basieren u. a. auf den Kenntnissen der Eigenschaften und des Wirk-

mechanismus des Dopamin-Agonisten ROPINIROL, der vielfach in der Behandlung der Parkinson-Krankheit eingesetzt wird.

Dieser Heilversuch ist die erste prospektive Untersuchung zur Sicherheit und Wirksamkeit des Dopamin-Agonisten ROPINIROL in der Behandlung von jungen männlichen ADHS-Patienten. Gleichzeitig liegt damit auch der erste Wirksamkeitsvergleich des erstmals gezielt zur ADHS-Behandlung eingesetzten Wirkstoffes ROPINIROL mit der Goldstandard-Substanz der ADHS-Medikation, nämlich METHYLPHENIDAT vor.

Insgesamt nahmen 9 Jungen mit ADHS im Alter zwischen 8 und 13 Jahren an dem Heilversuch teil, 3 dieser 9 Probanden im Rahmen eines Vortests, die übrigen 6 unter den Bedingungen des endgültigen Heilversuchs. Die Effekte der jeweils eingesetzten Substanz auf die Symptomausprägung der ADHS wurden mit Hilfe der Kurzform des Eltern-Lehrer-Fragebogens nach Conners und speziell hinsichtlich der ADHS-relevanten Verhaltensparameter Konzentrationsfähigkeit und Impulskontrolle durch den computergestützten Continuous Performance Test, CPT, erhoben.

Im Bild der angewandten computergestützten Konzentrations- und Impulskontrollbelastungstests (CPT) ergab sich bei 2 der 6 Probanden des Hauptheilversuches unter ROPINIROL eine sehr deutliche Verbesserung der *Konzentration* (Steigerung der richtigen Tastendrucke um 30% bzw. 70%). In der Betrachtung der gesamten Probandengruppe war der die Konzentration fördernde Effekt von ROPINIROL aber unspezifisch ($p=0,463$) und blieb weit hinter dem statistisch signifikanten konzentrationsfördernden Effekt von METHYLPHENIDAT auf die Probandengruppe ($p=0,021$) zurück.

5 von 6 Probanden handelten unter ROPINIROL weniger impulsiv und reduzierten die Anzahl falscher Tastendrucke im CPT gering bis deutlich. 3 dieser 5 Probanden verringerten diese Fehlerzahl unter ROPINIROL um mindestens 40% der Ausgangsfehlerzahl ohne Medikation.

Anders als beim Verhaltensparameter Konzentration ließ sich hinsichtlich der Impulskontrolle kein Nachteil der Medikation mit ROPINIROL gegenüber METHYLPHENIDAT errechnen.

Auch in der Auswertung der Kurzform des Eltern-Lehrer-Fragebogens nach Conners war ROPINIROL METHYLPHENIDAT rechnerisch nicht signifikant unterlegen. Wegen der kleinen Probandengruppe in Verbindung mit der deutlichen Streubreite der Ergebnisse zur Impulsivität und innerhalb der Conners-Skalen kann dies aber bestenfalls

als Hinweis, nicht aber als rechnerisch bewiesene Ähnlichkeit der Wirkstärke beider Substanzen in der Verbesserung vor allem der Impulskontrolle interpretiert werden.

6 von 9 Probanden beschrieben unter Ropinirol spürbare Tagesmüdigkeit. Diese war unter den höheren Dosen Ropinirol des Vortestes (max. 2mg ROP/die) besonders häufig und stark (3 von 3 Probanden). Unter der reduzierten Enddosis von maximal 1mg ROP/die im Haupttest lag die Häufigkeit der Tagesmüdigkeit bei 4 von 6 Probanden und wurde weniger stark erlebt. Dies weist auf eine Dosisabhängigkeit dieser im Heilversuch am häufigsten registrierten unerwünschten Wirkung von Ropinirol hin. Imperative Schlafattacken blieben vollständig aus.

Der Beweis für das Potential des Dopamin-Agonisten ROPINIROL, die Symptome einer ADHS in ähnlichem Ausmaß wie das Stimulanz METHYLPHENIDAT zu verringern oder zumindest statistisch fassbar zu reduzieren, konnte in der Gesamtwürdigung der Ergebnisse dieses Heilversuchs nicht erbracht werden. Es ergaben sich aber einzelne Hinweise auf eine Teilwirksamkeit von ROPINIROL gegen ADHS-Symptome bei einzelnen Probanden, vor allem für den Symptombereich der Impulsivität. Hinweise auf ein Nebenwirkungsprofil, das jede zukünftige Anwendung von ROPINIROL bei ADHS-Erkrankten ausschließt, wurden nicht festgestellt.

Die mit Hilfe dieses pilotstudienartigen Heilversuchs gewonnenen Erkenntnisse könnten durch breiter angelegte Studien z. B. im Design einer randomisierten doppelblinden Wirksamkeitsvergleichsstudie überprüft und weiterentwickelt werden, um die mögliche Eignung von Dopamin-Agonisten wie Ropinirol als medikamentöse Alternative für bestimmte Subpopulationen von ADHS-Betroffenen besser beurteilen zu können.

8. Literaturverzeichnis

Ahlskog, J.E. (2011). Pathological behaviors provoked by dopamine agonist therapy of Parkinson's disease. *Physiology & Behaviour*, *104*(1), 168-172.

American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, (DSM-IV)*. Washington, DC: American Psychiatric Association.

American Psychiatric Association (2000). *DSM-IV-TR Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed.), Text Revision (DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Association.

Arbeitsgruppe Deutsche Child Behaviour Checklist (1993). Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen (CBCL/4-18). Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie der Universität zu Köln; Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendlichen- und Familiendiagnostik (KJFD), Köln.

Arcos-Burgos, M., Castellanos, F.X., Pineda, D., Lopera, F., Palacio, J.D., Palacio, L.G., Rapoport, J.L., Berg, K., Bailey-Wilson, J.E. & Muenke, M. (2004). Attention-deficit/hyperactivity disorder in a population isolate: linkage to loci at 4q13.2, 5q33.3, 11q22, and 17p11. *The American Journal of Human Genetics*, *Dec*; *75*(6), 998-1014.

Avorn, J., Schneeweiss, S., Sudarsky, L.R., Benner, J., Kiyota, Y., Levin, R. & Glynn, R.J. (2005). Sudden uncontrollable somnolence and medication use in Parkinson disease. *Archives of Neurology*, *Aug*; *62*(8), 1242-1248.

Banaschewski, T. (2008): Gemeinsame Stellungnahme der Leitliniengruppe des European Network for Hyperkinetic Disorders (EUNETHYDIS) und des deutschen zentralen adhs-netzes zur EKG-Ableitung bei Verschreibung von Methylphenidat. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, *36* (6), 437-439.

Banaschewski, T. (2010). Genetik. In Steinhausen et al, *Handbuch ADHS. Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung*. (S. 113-128). Stuttgart.

Banaschewski, T., Becker, K., Scherag, S., Franke, B. & Coghill, D. (2010). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview. *European Child & Adolescent Psychiatry*, *Mar*; *19*(3), 237-257.

Barkley, R.A. (1977). The effects of methylphenidate on various types of activity level and attention in hyperkinetic children. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *Dec*; *5*(4), 351-369.

Barkley, R.A. (1991). The ecological validity of laboratory and analogue assessment methods of ADHD symptoms. *Journal of Abnormal Child Psychology*. *Apr*; *19*(2), 149-178.

- Barkley, R.A., Grodzinsky, G. & DuPaul, G.J. (1992). Frontal lobe functions in attention deficit disorder with and without hyperactivity: a review and research report. *Journal of Abnormal Child Psychology*, Apr; 20(2), 163-188.
- Biederman, J., Wilens, T., Mick, E., Spencer, T. & Faraone, S.V. (1999). Pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder reduces risk for substance use disorder. *Pediatrics*, Aug; 104(2), 20.
- Brocke, B., Schuck, P. & Bruns, I. (1986). Testtheoretische Analysen der Conners-Skala zur Erfassung des Hyperkinese-Syndroms. *Zeitschrift für Klinische Psychologie*, 15 (3), 177-200.
- Bundesministerium der Justiz (Hrsg.) (1998). Bundesgesetzblatt Teil I, Nummer 4: *Be-täubungsmittel-Verschreibungsverordnung*, 80-88. Köln: Bundesanzeiger Verlag.
- Bymaster, F.P., Katner, J.S., Nelson, D.L., Hemrick-Luecke, S.K., Threlkeld, P.G., Heiligenstein, J.H., Morin, S.M., Gehlert, D.R. & Perry, K.W. (2002). Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*, 27 (5), Nov, 699-711.
- Cantwell, D.P. (1996). Attention deficit disorder: a review of the past 10 years. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, Aug; 35(8), 978-987.
- Cherkasova, M.V. & Hechtman, L. (2009). Neuroimaging in attention-deficit hyperactivity disorder: beyond the frontostriatal circuitry. *Canadian Journal of Psychiatry*, Oct; 54(10), 651-664.
- Chervin, R. D., Archbold, K. H., Dillon, J. E., Pituch, K. J., Panahi, P., Dahl, R. E. & Guilleminault, C. (2002). Associations between symptoms of inattention, hyperactivity, restless legs and periodic leg movements. *Sleep*, 25(2), 213-218.
- Childress, A.C. & Berry, S.A. (2012). Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder in adolescents. *Drugs*, Feb 12; 72(3), 309-325.
- Coghill, D. & Banaschewski, T. (2009). The genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Review Neurotherapeutics*, 9 (10), Oct, 547-565.
- Cohen, P., Cohen, J., Kasen, S. et al. (1993). An epidemiological study of disorders in late childhood and adolescence. I: age and gender specific prevalence. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 34, 851-867.
- Conners, C. K. (1973). Rating scales for use in drug studies with children. *Psychopharmacology Bulletin*, 9, 24-84.
- Cook, E.H. Jr, Stein, M.A., Krasowski, M.D., Cox, N.J., Olkon, D.M., Kieffer, J.E. & Leventhal, B.L. (1995). Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene. *The American Journal of Human Genetics*, Apr; 56(4), 993-998.

Corkum, P.V. & Siegel, L.S. (1993). Is the Continuous Performance Task a valuable research tool for use with children with Attention-Deficit-Hyperactivity Disorder? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, Oct; 34(7), 1217-1239.

Cornil, C.A. & Ball, G.F. (2008). Interplay among catecholamine systems: dopamine binds to alpha2-adrenergic receptors in birds and mammals. *The Journal of Comparative Neurology*, 511 (5), 610-627.

Curran, S. & Taylor, E.A. (2000). Attention deficit-hyperactivity disorder: biological causes and treatments. *Current Opinion in Psychiatry*, 13, 397-402.

Daly, G., Hawi, Z., Fitzgerald, M. & Gill, M. (1999). Mapping susceptibility loci in attention deficit hyperactivity disorder: preferential transmission of parental alleles at DAT1, DBH and DRD5 to affected children. *Molecular Psychiatry*, Mar;4(2), 192-196.

Davids, E., Zhang, K.H., Tarazi, F.I. & Baldessarini, R.J. (2003). Animal models of attention-deficit hyperactivity disorder. *Brain Research Reviews*, 42, 1-21.

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie; Bundesarbeitsgemeinschaft Leitender Klinikärzte für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie; Berufsverband der Ärzte für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (Hrsg.) (2007). *Leitlinien zu Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter*. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag.

Dilling, H., Mombour, W. & Schmidt, M.H. (2011). Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien; unter Mitarbeit von Schulte-Markwort E. (8. Aufl.). Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Huber.

Döpfner, M., Breuer, D., Wille, N., Erhart, M. & Ravens-Sieberer, U. (2008). How often do children meet ICD-10/DSM-IV criteria of attention deficit-/hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder? Parent-based prevalence rates in a national sample-results of the BELLA study. *European Child & Adolescent Psychiatry*, Dec; 17 Suppl 1, 59-70.

Döpfner, M., Frölich, J. & Wolff Metternich, T. (2007). Ratgeber ADHS, Reihe: *Ratgeber Kinder- und Jugendpsychotherapie*. Band 1, (2. Aufl.). Göttingen: Hogrefe.

DosReis, S. Zito, J.M., Safer, D.J., Soeken, K.L., Mitchell, J.W. & Ellwood, L.C. (2003). Parental perceptions and satisfaction with stimulant medication for attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of developmental and behavioural pediatrics*, Jun 24 (3), 155-162.

DuPaul, G.J., Ervin, R.A., Hook, C.L. & McGoey, K.E. (1998). Peer tutoring for children with attention deficit hyperactivity disorder: effects on classroom behavior and academic performance. *Journal of Applied Behavior Analysis*, 31(4), 579-592.

Egger, J. (1995). Möglichkeiten von Diätbehandlungen bei hyperkinetischen Störungen. In H.-C. Steinhausen (Hrsg.), *Hyperkinetische Störungen im Kindes- und Jugendalter* (S. 128-135). Stuttgart, Berlin, Köln: Kohlhammer.

Elia, J., Borcharding, B.G., Rapoport, J.L. & Keysor, C.S. (1991). Methylphenidate and dextroamphetamine treatments of hyperactivity: are there true nonresponders? *Psychiatry Research*, Feb;36(2), 141-155.

Emond, V., Joyal, C. & Poissant, H. (2009). Structural and functional neuroanatomy of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Encephale*, Apr;35(2), 107-114.

Ernst, M., Zametkin, A.J., Matochik, J.A., Jons, P.H. & Cohen, R.M. (1998). DOPA-decarboxylase activity in attention deficit hyperactivity disorder adults. *Journal of Neurosciences*, 18(15), 5901-5907.

Ernst, M., Zametkin, A.J., Matochik, J.A., Pascualvaca, D., Jons, P.H. & Cohen, R.M. (1999). High midbrain [18F] DOPA accumulation in children with attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, 156(8), 1209-1215.

Etminan, M., Gill, S. & Samii, A. (2003). Comparison of the risk of adverse events with pramipexole and ropinirole in patients with Parkinson's disease - a meta-analysis. *Drug Safety*, 26 (6), 439-444.

Fachinformation Requip® (1999). SmithKline Beecham Pharma.
<http://www.fachinfo.de/data/ropinirol.html>

Fachinformation Requip® (2011). GlaxoSmithKline, Glaxo Wellcome, SmithKline Beecham Pharma. <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch?wirkstoff Ropinirol.html>

Fachinformation Ritalin® (2009). Novartis Pharma.
<http://www.fachinfo.de/pdf/00/29/002958.pdf>

Fallgatter, A.J., Ehlis, A.C., Seifert, J., Strik, W.K., Scheuerpflug, P., Zillessen, K.E., Herrmann, M.J. & Warnke, A. (2004). Altered response control and anterior cingulate function in attention-deficit/hyperactivity disorder boys. *Clinical Neurophysiology*, 115(4), 973-981.

Faraone, S.V., Biederman, J., Morley, C.P. & Spencer, T.J. (2008). Effect of stimulants on height and weight: a review of the literature, *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, Sep;47(9), 994-1009.

Faraone, S.V. & Giefer, E.E. (2007). Long-term effects of methylphenidate transdermal delivery system treatment of ADHD on growth. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, Sep;46(9), 1138-1147.

Faraone, S.V., Perlis, R.H., Doyle, A.E., Smoller, J.W., Goralnick, J.J., Holmgren, M.A. & Sklar, P. (2005). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, Jun 1;57(11), 1313-1323.

Fegert, J.M. & Hebebrand, J. (2006). Kommission Entwicklungspsychopharmakologie der drei Fachgesellschaften: Attitude to questionable cardiac risks in stimulant administration. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, Jul;34(4), 295-297.

Feingold, B.F. (1975). *Why your child is hyperactive?* New York: Random House.

Fernando, A. B. P., Economidou, D., Theobald, D.E., Zou, M.-F., Newman, A.H., Spoelder, M., Caprioli, D., Moreno, M., Hipólito, L., Aspinall, A.T., Robbins, T.W. & Dalley J.W. (2012). Modulation of high impulsivity and attentional performance in rats by selective direct and indirect dopaminergic and noradrenergic receptor agonists. *Psychopharmacology*, Jan;219(2), 341–352.

Fischer, M., Barkley, R.A., Edelbrock, C.S. & Smallish, L. (1990). The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: II. Academic, attentional, and neuropsychological status. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, Oct;58(5), 580-588.

Friedel, S., Saar, K., Sauer, S., Dempfle, A., Walitza, S., Renner, T., Romanos, M., Freitag, C., Seitz, C., Palmason, H., Scherag, A., Windemuth-Kieselbach, C., Schimmelmann, B.G., Wewetzer, C., Meyer, J., Warnke, A., Lesch, K.P., Reinhardt, R., Herpertz-Dahlmann, B., Linder, M., Hinney, A., Remschmidt, H., Schäfer, H., Konrad, K., Hübner, N. & Hebebrand, J. (2007). Association and linkage of allelic variants of the dopamine transporter gene in ADHD. *Molecular Psychiatry*, Oct;12(10), 923-933.

Frucht, S., Rogers, J.D., Greene, P.E., Gordon, M.F. & Fahn, S. (1999). Falling asleep at the wheel: Motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology*, 52(9), 1908-1910.

Fulda, S. & Wetter, T.C. (2005). Dopamine agonists for the treatment of restless legs syndrome. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, Dec;6(15), 2655-2666.

Fusar-Poli, P., Rubia, K., Rossi, G., Sartori, G. & Balottin, U. (2012). Striatal dopamine transporter alterations in ADHD: pathophysiology or adaptation to psychostimulants? A meta-analysis. *The American Journal of Psychiatry*, Mar;169(3), 264-272.

Gainetdinov, R.R. & Caron, M.G. (2000). An animal model of attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular Medicine Today*, 6, 43-44.

Gainetdinov, R.R., Wetsel, W.C., Jones, S.R., Levon, E.D., Jaber, M. & Caron, M.G. (1999). Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. *Science*, 283, 397-401.

Gerlach, M. (2002). ADHS. Stimulanzien-Therapie: Gefahr für Kinder und Jugendliche? *NeuroTransmitter*, 7-8, 69-72.

Gerlach, M. (2004). Pharmakologie von Methylphenidat. In M. Schulte-Markwort & A. Warnke (Hrsg.), *Methylphenidat* (S. 5-14). Thieme.

- Gerlach, M., Mehler-Wex, C., Walitza, S., Warnke, A. & Wewetzer, C. (Hrsg.) (2009). *Neuro-Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter. Grundlagen und Therapie*. (2. Aufl.). Wien, New York: Springer.
- Gerlach, M., Reichmann, H. & Riederer, P. (2001). *Die Parkinson-Krankheit. Grundlagen, Klinik, Therapie*. Wien, New York: Springer.
- Gerlach, M., Riederer, P. & Reichmann, H. (2000): Präklinische und klinische Aspekte von Dopaminagonisten. *Nervenheilkunde*, 19, 53-59.
- Gill, M., Daly, G., Heron, S., Hawi, Z. & Fitzgerald, M. (1997). Confirmation of association between attention deficit hyperactivity disorder and a dopamine transporter polymorphism. *Molecular Psychiatry*, Jul;2(4), 311-313.
- Gizer, I.R., Ficks, C. & Waldman, I.D. (2009). Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Human Genetics*, Jul;126(1), 51-90.
- Göllnitz, G. (1954). *Die Bedeutung der frühkindlichen Hirnschädigung für die Kinderpsychiatrie*. Leipzig: Thieme
- Goyette, C.H., Conners, C.K. & Ulrich, R.F. (1978). Normative Data on revised Conners Parent and Teachers Rating Scale. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 6, 221-236.
- Graham, J., Banaschewski, T., Buitelaar, J., Coghill, D., Danckaerts, M., Dittmann, R.W., Döpfner, M., Hamilton, R., Hollis, C., Holtmann, M., Hulpke-Wette, M., Lecendreux, M., Rosenthal, E., Rothenberger, A., Santosh, P., Sergeant, J., Simonoff, E., Sonuga-Barke, E., Wong, I.C., Zuddas, A., Steinhausen, H.C. & Taylor, E. (2011). European Guidelines Group. European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD. *European Child & Adolescent Psychiatry*, Jan;20(1), 17-37.
- Greenhill, L.L., Halperin, J.M. & Abikoff, H. (1999). Stimulant medications. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 38, 503-512.
- Halperin, J.M., Wolf, L.E., Pascualvaca, D.M., Newcorn, J.H., Healey, J.M., O'Brien, J.D., Morganstein, A. & Young, J.G. (1988). Differential assessment of attention and impulsivity in children. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, May;27(3), 326-329.
- Happe, S. & Trenkwalder, C. (2004). Role of dopamine receptor agonists in the treatment of restless legs syndrome. *CNS Drugs*, 18, 1, 27-36.
- Hebebrand, J., Blanz, B., Herpertz-Dahlmann, B. & Lehmkuhl, G. (2012). Zunahme der Häufigkeit medikamentöser Behandlungen, ethische Prinzipien und Interessenkonflikte in der Kooperation mit der pharmazeutischen Industrie. *Zeitschrift für Kinder Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 40(3), 133-138.

- Huang, Y.S. & Tsai, M.H. (2011). Long-term outcomes with medications for attention-deficit hyperactivity disorder: current status of knowledge. *CNS Drugs*, *Jul*;25(7), 539-554.
- Huss, M., Hölling, H., Kurth, B.M. & Schlack, R. (2008). How often are German children and adolescents diagnosed with ADHD? Prevalence based on the judgment of health care professionals: results of the German health and examination survey (KiGGS). *European Child and Adolescent Psychiatry*, *Dec*;17 Suppl 1, 52-58.
- Huss, M., Iseler & A., Lehmkuhl, U. (2001). Interkultureller Vergleich der Conners-Skalen: Lässt sich die US-amerikanische Faktorenstruktur an einer deutschen Klinikstichprobe replizieren? *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, *25*, 174-186.
- Huss, M. & Lehmkuhl, U. (2002). Methylphenidate and substance abuse: a review of pharmacology, animal, and clinical studies. *Journal of Attention Disorders*, *6*, Suppl 1, 65-71.
- Jucaite, A., Fernell, E., Halldin, C., Forsberg, H. & Farde, L. (2005). Reduced mid-brain dopamine transporter binding in male adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: association between striatal dopamine markers and motor hyperactivity. *Biological Psychiatry*, *Feb* 1;57(3), 229-238.
- Kaye, C.M. & Nicholls, B (2000). Clinical Pharmacokinetics of Ropinirole. *Clinical Pharmacokinetics*, *39*(4), 243-254.
- Kelley, B.J., Duker, A.P. & Chiu, P. (2012). Dopamine Agonists and Pathologic Behaviors. *Parkinson`s Disease*, 603631. Epub April 5, 2012
- King, S., Griffin, S., Hodges, Z., Weatherly, H., Asseburg, C., Richardson, G., Golder, S., Taylor, E., Drummond, M. & Riemsma, R. (2006). A systematic review and economic model of the effectiveness and cost-effectiveness of methylphenidate, dexamfetamine and atomoxetine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Health Technology Assessment*, *Jul*;10(23), 13-146.
- Klampfl, K., Quattländer, A., Burger, R., Pfuhlmann, B., Warnke, A. & Gerlach, M. (2010). Case report: intoxication with high dose of long-acting methylphenidate (Concerta®) in a suicidal 14-year-old girl. *Attention Deficit Hyperactive Disorder*, *Dec*;2(4), 221-224.
- Kollins, S.H. (2003). Comparing the abuse potential of methylphenidate versus other stimulants: a review of available evidence and relevance to the ADHD patient. *Journal of Clinical Psychiatry*, *64*, Suppl 11, 14-18.
- Kollins, S.H., MacDonald, E.K. & Rush, C.R. (2001). Assessing the abuse potential of methylphenidate in nonhuman and human subjects - A review. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *68*(3), 611-627.

Konofal, E., Arnulf, I., Lecendreux, M. & Mouren, M.C. (2005). Ropinirole in a child with attention-deficit hyperactivity disorder and restless legs syndrome. *Pediatric Neurology*, May;32(5), 350-351.

Konrad, K., Dempfle, A., Friedel, S., Heiser, P., Holtkamp, K., Walitza, S., Sauer, S., Warnke, A., Remschmidt, H., Gilsbach, S., Schäfer, H., Hinney, A., Hebebrand, J. & Herpertz-Dahlmann, B. (2010). Familiality and molecular genetics of attention networks in ADHD. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, Jan 5; 153B(1), 148-158.

Korczyński, A.D., Thalamas, C. & Adler, C.H. (2002). Dosing with ropinirole in a clinical setting. *Acta Neurologica Scandinavica*, 106(4), 200-204.

Krause, K.H., Dresel, S.H., Krause, J., Kung, H.F. & Tatsch, K. (2000). Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography. *Neuroscience Letters*, 285, 107-110.

Krause, K.H., Dresel, S.H., Krause, J., la Fougere, C. & Ackenheil, M. (2003). The dopamine transporter and neuroimaging in attention deficit hyperactivity disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, Nov;27(7), 605-613.

Kutcher, S., Aman, M., Brooks, S.J., Buitelaar, J., van Daalen, E., Fegert, J., Findling, R.L., Fisman, S., Greenhill, L.L., Huss, M., Kusumakar, V., Pine, D., Taylor, E. & Tyano, S. (2004). International consensus statement on attention-deficit/hyperactivity disorder (*ADHD*) and disruptive behaviour disorders (DBDs): Clinical implications and treatment practice suggestions. *European Neuropsychopharmacology* 14 (1), 11-28.

LaHoste, G.J., Swanson, J.M., Wigal, S.B., Glabe, C., Wigal, T., King, N. & Kennedy, J.L. (1996). Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry*, May;1(2), 121-124.

Langley, K., Marshall, L., van den Bree, M., Thomas, H., Owen, M., O'Donovan, M. & Thapar, A. (2004). Association of the dopamine D-4 receptor gene 7-repeat allele with neuropsychological test performance of children with *ADHD*. *American Journal of Psychiatry* 161 (1), 133-138.

Leitlinie Hyperkinetische Störungen (2007). In Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie; Bundesarbeitsgemeinschaft Leitender Klinikärzte für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie; Berufsverband der Ärzte für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (Hrsg.). *Leitlinien zu Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter* (S. 239-254). Köln: Deutscher Ärzte-Verlag.

Lou, H.C., Henriksen, L., Bruhn, P., Børner, H. & Nielsen, J.B. (1989). Striatal dysfunction in attention deficit and hyperkinetic disorder. *Archives of Neurology*, Jan;46(1), 48-52.

Lou, H.C., Henriksen, L. & Bruhn, P. (1990). Focal cerebral dysfunction in developmental learning disabilities. *Lancet*, *Jan 6*;335(8680), 8-11.

Lowe, N., Kirley, A., Hawi, Z., Sham, P., Wickham, H., Kratochvil, C.J., Smith, S.D., Lee, S.Y., Levy, F., Kent, L., Middle, F., Rohde, L.A., Roman, T., Tahir, E., Yazgan, Y., Asherson, P., Mill, J., Thapar, A., Payton, A., Todd, R.D., Stephens, T., Ebstein, R.P., Manor, I., Barr, C.L., Wigg, K.G., Sinke, R.J., Buitelaar, J.K., Smalley, S.L., Nelson, S.F., Biederman, J., Faraone, S.V. & Gill, M. (2004). Joint analysis of the DRD5 marker concludes association with attention-deficit/hyperactivity disorder confined to the predominantly inattentive and combined subtypes. *American Journal of human Genetics* 74 (2), 348-356.

MacMaster, F.P., Carrey, N., Sparkes, S. & Kusumakar, V. (2003). Proton spectroscopy in medication-free pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, *Jan 15*;53(2), 184-187.

Madras, B.K., Miller, G.M. & Fischman, A.J. (2005). The dopamine transporter and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, *Jun 1*;57(11), 1397-1409.

Martinez, S. & Guilleminault, C. (2004). Periodic leg movements in prepubertal children with sleep disturbance. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *Nov*;46(11), 765-770.

Max, J.E., Fox, P.T., Lancaster, J.L., Kochunov, P., Mathews, K., Manes, F.F., Robertson, B.A., Arndt, S., Robin, D.A. & Lansing, A.E. (2002). Putamen lesions and the development of attention-deficit/hyperactivity symptomatology. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *May*;41(5), 563-571.

McAfee, A.T., Holdridge, K.C., Johannes, C.B., Hornbuckle, K. & Walker, A.M. (2008). The effect of pharmacotherapy for attention deficit hyperactivity disorder on risk of seizures in pediatric patients as assessed in an insurance claims database. *Current Drug Safety*, *May*;3(2), 123-131.

Milberger, S., Biederman, J., Faraone, S.V., Chen, L. & Jones, J. (1996). Is maternal smoking during pregnancy a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder in children? *The American Journal of Psychiatry*, 153, 1138-1142.

Miller, J.L. (2000). Researchers find differences in effectiveness of ADHD treatment strategies. *American Journal of Health-System Pharmacy*, *Feb 1*;57(3), 206-208.

Molina, B.S., Flory, K., Hinshaw, S.P., Greiner, A.R., Arnold, L.E., Swanson, J.M., Hechtman, L., Jensen, P.S., Vitiello, B., Hoza, B., Pelham, W.E., Elliott, G.R., Wells, K.C., Abikoff, H.B., Gibbons, R.D., Marcus, S., Conners, C.K., Epstein, J.N., Greenhill, L.L., March, J.S., Newcorn, J.H., Severe, J.B. & Wigal, T. (2007). Delinquent behavior and emerging substance use in the MTA at 36 months: prevalence, course, and treatment effects. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *Aug*;46(8), 1028-1040.

- Morón, J.A., Brockington, A., Wise, R.A., Rocha, B.A. & Hope, B.T. (2002). Dopamine uptake through the norepinephrine transporter in brain regions with low levels of dopamine transporter: evidence from knock-out mouse lines. *The Journal of Neuroscience*, Jan 15;22(2), 389-395.
- Morton, W.A. & Stockton, G. (2000). Methylphenidate Abuse and Psychiatric Side Effects. *The Primary Care Companion To The Journal of Clinical Psychiatry*, 2, 159-164.
- MTA Cooperation Group (1999). MTA Cooperative Group: Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, Dec;56(12), 1073-1086.
- MTA Cooperation Group (2004). National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: 24-month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. MTA Cooperative Group. *Pediatrics*, Apr;113(4), 754-761.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement (2000). Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, Feb;39(2), 182-193.
- Nissen, G., Fritze, J. & Trott, G.-E. (1998). *Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter*. Ulm, Stuttgart, Jena, Lübeck: Gustav Fischer.
- Oades, R.D., Sadile, A.G., Sagvolden, T., Viggiano, D., Zuddas, A., Devoto, P., Aase, H., Johansen, E.B., Ruocco, L.A. & Russell, V.A. (2005). The control of responsiveness in ADHD by catecholamines: evidence for dopaminergic, noradrenergic and interactive roles. *Developmental Science*, Mar;8(2), 122-131.
- Oades, R.D. (2007). Role of the serotonin system in ADHD: treatment implications. *Expert Review of Neurotherapeutics*, Oct;7(10), 1357-1374.
- Parasuraman, R. & Davies, D.R. (1984). The psychobiology of sustained attention. In J.S. Warm (Ed.), *Sustained attention in human performance*. London: Wiley
- Pelsser, L.M., Frankena, K., Toorman, J., Savelkoul, H.F., Dubois, A.E., Pereira, R.R., Haagen, T.A., Rommelse, N.N. & Buitelaar, J.K. (2011). Effects of a restricted elimination diet on the behaviour of children with attention-deficit hyperactivity disorder (INCA study): a randomised controlled trial. *Lancet*. Feb 5;377(9764), 494-503.
- Picchiatti, D.L., Underwood, D.J., Farris, W.A., Walters, A.S., Shah, M.M., Dahl, R.E., Trubnick, L.J., Bertocci, M.A., Wagner, M. & Hening, W.A. (1999). Further studies on periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Movement Disorders*, Nov; 14(6), 1000-1007.

Plomin, R. & Davis, O.S. (2009). The future of genetics in psychology and psychiatry: microarrays, genome-wide association, and non-coding RNA. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, Jan;50(1-2), 63-71.

Poncin, Y., Sukhodolsky, D.G., McGuire, J. & Scahill, L. (2007). Drug and non-drug treatments of children with ADHD and tic disorders. *European Child & Adolescent Psychiatry*, Jun;16 Suppl 1, 78-88.

Prinz, R.J. & Riddle, D.B. (1986). Association between nutrition and behaviour in five-year-old children. *Nutrition review*, 44, 151-157.

Quaschner, K. & Theisen, F. (2005). Hyperkinetische Störungen. In Remschmidt H. (Hrsg.). *Kinder- und Jugendpsychiatrie. Eine praktische Einführung* (S. 156-164). Thieme.

Rajaram, S.S., Walters, A.S., England, S.J., Mehta, D. & Nizam, F. (2004). Some children with growing pains may actually have restless legs syndrome. *Sleep*, Jun 15;27(4), 767-773.

Remschmidt, H. (Hrsg.) (2005). *Kinder- und Jugendpsychiatrie. Eine praktische Einführung*. Stuttgart, New York: Thieme.

Remschmidt, H., Rieger, C.H., Schulte-Körne, H., Nüsslein, T. & Blank, R. (1993). Neuropsychologische und immunologische Befunde beim Hyperkinetischen Syndrom des Kindesalters. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie*, 21, 53.

Renner, T.J., Gerlach, M., Romanos, M., Herrmann, M., Reif, A., Fallgatter, A.J. & Lesch, K.P. (2008). Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Nervenarzt*, Jul; 79(7), 771-781.

Roessner, V., Becker, A., Banaschewski, T., Freeman, R.D. & Rothenberger, A. (2007). Tourette Syndrome International Database Consortium: Developmental psychopathology of children and adolescents with Tourette syndrome-impact of ADHD. *European Child & Adolescent Psychiatry*, Jun;16 Suppl 1, 24-35.

Roessner, V., Robatzek, M., Knapp, G., Banaschewski, T. & Rothenberger, A. (2006). First-onset tics in patients with attention-deficit-hyperactivity disorder: impact of stimulants. *Developmental Medicine & Child Neurology*, Jul;48(7), 616-621.

Romanos, M., Gerlach, M., Warnke, A. & Schmitt, J. (2010). Association of attention-deficit/hyperactivity disorder and atopic eczema modified by sleep disturbance in a large population-based sample. *Journal of Epidemiology & Community Health*, Mar;64(3), 269-273.

Romanos, M., Schwenck, C. & Walitza, S. (2008). Diagnosis of attention-deficit hyperactivity disorder in childhood and adolescence. *Nervenarzt*, Jul; 79(7),782-790.

Rommelse, N.N. (2008). Endophenotypes in the genetic research of ADHD over the last decade: have they lived up to their expectations? *Expert Review of Neurotherapeutics*, Oct;8(10), 1425-1429.

Russell, V.A., de Villiers, A.S., Sagvolden, T., Lamm & M.C., Taljaard, J.J. (2000). Methylphenidate affects striatal dopamine differently in an animal model for attention-deficit/hyperactivity disorder - the spontaneously hypertensive rat. *Brain Research Bulletin*, Sep 15;53(2), 187-192.

Rutter, M. (1983): Hyperkinetic / Attentional Deficit Syndrome: behavioral studies: questions and findings on the concept of a distinctive syndrome. In M. Rutter (Ed.), *Developmental Neuropsychiatry* (S. 145-157). London: Guilford Press.

Sachdev, P.S. & Trollor, J.N. (2000). How high a dose of stimulant medication in adult attention deficit hyperactivity disorder? *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, Aug; 34(4), 645-650.

Sadeghian, H. (2004). Lacunar stroke associated with methylphenidate abuse. *Canadian Journal of Neurological Science*, 31 (1), 109-111.

Sarimski, K. & Steinhausen, H.C. (2008). Psychische Störungen bei geistiger Behinderung. *Reihe Leitfaden Kinder- und Jugendpsychotherapie*. Band 11. Göttingen: Hogrefe

Saunders, C., Ferrer, J.V., Shi, L., Chen, J.Y., Merrill, G., Lamb, M.E., Leeb-Lundberg, L.M.F., Carvell, L., Javitch, J.A. & Galli, A. (2000). Amphetamine-induced loss of human dopamine transporter activity: an internalization-dependent and cocaine-sensitive mechanism. *Proceedings of the National Academy of Science U.S.A.*, 97, 6850-6855.

Scahill, L., Erenberg, G., Berlin, C.M. Jr, Budman, C., Coffey, B.J., Jankovic, J., Kiessling, L., King, R.A., Kurlan, R., Lang, A., Mink, J., Murphy, T., Zinner, S. & Walkup, J. (2006). Tourette Syndrome Association Medical Advisory Board: Practice Committee: Contemporary assessment and pharmacotherapy of Tourette syndrome. *NeuroRx Research*, Apr; 3(2), 192-206.

Schachar, R., Logan, G., Wachsmuth, R. & Chajczyk, D. (1988). Attaining and maintaining preparation: a comparison of attention in hyperactive, normal, and disturbed control children. *Journal of Abnormal Child Psychology*, Aug; 16(4), 361-378.

Schimmelmann, B.G., Friedel, S., Christiansen, H., Dempfle, A., Hinney, A. & Hebebrand, J. (2006). Genetic findings in Attention-Deficit and Hyperactivity Disorder (ADHD). *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, Nov;34(6), 425-433.

Schimmelmann, B.G., Friedel, S., Nguyen, T.T., Sauer, S., Ganz Vogel, C.I., Konrad, K., Wilhelm, C., Sinzig, J., Renner, T.J., Romanos, M., Palmason, H., Dempfle, A., Walitza, S., Freitag, C., Meyer, J., Linder, M., Schäfer, H., Warnke, A., Lesch, K.P., Herpertz-Dahlman, B., Hinney, A. & Hebebrand, J. (2009). Exploring the genetic link between RLS and ADHD. *Journal of Psychiatric Research*, *Jul;43(10)*, 941-945.

Schulte-Markwort, M. & Warnke, A. (Hrsg.) (2004). *Methylphenidat*. Stuttgart, New York: Thieme.

Seeman, P. & Madras, B., (2002). Methylphenidate elevates resting dopamine which lowers the impulse-triggered release of dopamine: a hypothesis. *Behavioural Brain Research*, *130*, 79-83.

Seifert, J., Scheuerpflug, P., Zillesen, K.E., Fallgatter, A. & Warnke, A. (2003). Electrophysiological investigation of the effectiveness of methylphenidate in children with and without ADHD. *Journal of Neural Transmission*, *Jul;110(7)*, 821-829.

Shastry, B.S. (2004): Molecular genetics of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): an update. *Neurochemistry International*, *44 (7)*, 469-474.

Smalley, S.L., Bailey, J.N., Palmer, C.G., Cantwell, D.P., McGough, J.J., Del'Homme, M.A., Asarnow, J.R., Woodward, J.A., Ramsey, C. & Nelson, S.F. (1998). Evidence that the dopamine D4 receptor is a susceptibility gene in attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry*, *Sep;3(5)*, 427-430.

Speer, F. (1970): Allergic tension-fatigue in children. *Annals of Allergy*, *12*, 168.

Spencer, T., Biederman, J., Coffey, B., Geller, D., Wilens, T. & Faraone, S. (1999). The 4-year course of tic disorders in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, *Sep;56(9)*, 842-847.

Spencer, T., Biederman, J., Wilens, T.E. & Faraone, S.V. (2002). Overview and neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, *63*, 3-9.

Steinhausen, H.-C. (1996). *Psychische Störungen bei Kindern und Jugendlichen: Lehrbuch der Kinder- und Jugendpsychiatrie*. München, Wien, Baltimore: Urban & Schwarzenberg.

Steinhausen, H.-C., Rothenberger, A. & Döpfner, M. (Hrsg.) (2010). *Handbuch ADHS. Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (1. Aufl.)*. Stuttgart: Kohlhammer.

Swanson, J. (2003): Compliance with stimulants for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *CNS Drugs*, *17 (2)*, 117-131.

Swanson, J.M., Elliott, G.R., Greenhill, L.L., Wigal, T., Arnold, L.E., Vitiello, B., Hechtman, L., Epstein, J.N., Pelham, W.E., Abikoff, H.B., Newcorn, J.H., Molina, B.S., Hinshaw, S.P., Wells, K.C., Hoza, B., Jensen, P.S., Gibbons, R.D., Hur, K., Stehli, A., Davies, M., March, J.S., Conners, C.K., Caron, M. & Volkow, N.D. (2007). Effects of stimulant medication on growth rates across 3 years in the MTA follow-up. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, Aug;46(8), 1015-1027.

Taylor, E., Döpfner, M., Sergeant, J., Asherson, P., Banaschewski, T., Buitelaar, J., Coghill, D., Danckaerts, M., Rothenberger, A., Sonuga-Barke, E., Steinhausen, H.C. & Zuddas, A. (2004). European clinical guidelines for hyperkinetic disorder - first upgrade. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 13 Suppl 1, 17-30.

Thorpy, M. (2005). Ropinirole in the treatment of restless legs syndrome. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, Mar; 5(2), 137-139.

Trenkwalder, C., Garcia-Borreguero, D., Montagna, P., Lainey, E., de Weerd, A.W., Tidswell, P., Saletu-Zyhlarz, G., Telstad, W. & Ferini-Strambi, L. (2004). Therapy with Ropinirole; Efficacy and Tolerability in RLS 1 Study Group. Ropinirole in the treatment of restless legs syndrome: results from the TREAT RLS1 study, a 12 week, randomised, placebo controlled study in 10 European countries. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, Jan;75(1), 92-97.

Trott, G.-E., (1998). Stimulanzen In: Nissen, G., Fritze, J. & Trott, G.-E. *Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter*. Ulm, Stuttgart, Jena, Lübeck: Gustav Fischer, 115-133

Vles, J.S.H., Feron, F.J.M., Hendriksen, J.G.M., Jolles, J., van Kroonenburgh, M.J.P.G. & Weber, W.E.J. (2003). Methylphenidate down-regulates the dopamine receptor and transporter system in children with Attention Deficit Hyperkinetic Disorder (ADHD). *Neuropediatrics*, 34, 77-80.

Volkow, N.D., Wang, G.J., Fowler, J.S., Gatley, S.J., Logan, J., Ding, Y.S., Hitzemann, R. & Pappas, N. (1998). Dopamine transporter occupancies in the human brain induced by therapeutic doses of oral methylphenidate. *American Journal of Psychiatry*, Oct;155(10), 1325-1331.

Volkow, N.D., Wang, G.J., Kollins, S.H., Wigal, T.L., Newcorn, J.H., Telang, F., Fowler, J.S., Zhu, W., Logan, J., Ma, Y., Pradhan, K., Wong, C. & Swanson, J.M. (2009). Evaluating Dopamine Reward Pathway in ADHD. Clinical Implications. *Journal of the American Medical Association*, Sept 9; 302(10), 1084-1091.

Wagner, M.L., Walters, A.S., Fisher, B.C. (2004). Symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults with restless legs syndrome. *Sleep*, Dec 15;27(8),1499-1504.

- Walitza, S., Romanos, M., Seifert, A., Warnke, A. & Gerlach, M. (2009a). Psycho-
stimulanzien. In: M. Gerlach, C. Mehler-Wex, S. Walitza, A. Warnke, C. Wewetzer
(Hrsg.) (2009). *Neuro-Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter. Grundlagen und
Therapie* (289-313). Springer.
- Walitza, S., Kämpf, K., Artamonov, N., Romanos, M., Gnana, Oli R., Wirth, S., Warn-
ke, A., Gerlach, M. & Stopper, H. (2009b): No elevated genomic damage in children
and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder after methylphenidate the-
rapy. *Toxicology Letters, Jan 10;184(1)*, 38-43.
- Walters, A.S., Mandelbaum, D.E., Lewin, D.S., Kugler, S., England, S.J. & Miller, M.
(2000). Dopaminergic therapy in children with restless legs/periodic limb movements in
sleep and ADHD. Dopaminergic Therapy Study Group. *Pediatric Neurology, Mar;*
22(3), 182-186.
- Warm, J.S. (Ed.) (1984). *Sustained attention in human performance*. London: Wiley.
- Warnke, A. & Wewetzer, C. (2003). Therapie des ADHS. *Zeitschrift für Kinder- und
Jugendmedizin, 3*, 155-160.
- Wender, P.H. (1971). *The minimal brain dysfunction syndrome in children*. New York:
Wiley
- Wilens, T.E., Adler, L.A., Adams, J., Sgambati, S., Rotrosen, J., Sawtelle, R., Utzinger,
L. & Fusillo, S. (2008). Misuse and diversion of stimulants prescribed for ADHD: a
systematic review of the literature. *Journal of the American Academy of Child & Ado-
lescent Psychiatry, Jan; 47(1)*, 21-31.
- Wilens, T.E., Faraone, S.V., Biederman, J. & Gunawardene, S. (2003). Does stimulant
therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-
analytic review of the literature. *Pediatrics, Jan; 111(1)*, 179-185.
- Wilens, T.E. & Spencer, T.J. (2000). The stimulants revisited. *Child & Adolescent Psy-
chiatric Clinics of North America, Jul; 9(3)*, 573-603.
- Wilson, M.C. (2000): Coloboma mouse mutant as an animal model of hyperkinesis and
attention deficit hyperactivity disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, Jan;*
24(1), 51-57.
- Wohlberg, G.W. & Kornetsky, C. (1973). Sustained attention in remitted schizophren-
ics. *Archives of General Psychiatry, Apr; 28(4)*, 533-537.
- Zesiewicz, T.A. & Hauser, R.A. (1999). Ropinirole in the treatment of Parkinson's dis-
ease. *Expert Opinion on Investigational Drugs, May; 8(5)*, 697-710.

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Wahrscheinliches Wirkungsprinzip von Methylphenidat an einer dopaminergen Synapse	13
Abbildung 2: Zeitlicher Verlauf der verabreichten Tagesdosis zu Ropinirol	44
Abbildung 3: Zeitlicher Verlauf der verabreichten mittleren Tagesdosis MPH	45
Abbildung 4: Bildschirmpräsentation der Buchstabenreize	47
Abbildung 5: Bedingung Go: Zuwachs der Anzahl richtiger Tastendrücke nach ROP-Woche A bzw. ROP-Woche B im Vergleich zum unmedizierten Zustand	52
Abbildung 6: Bedingung Go: Prozentualer Zuwachs richtiger Tastendrücke nach ROP-Woche A bzw. ROP-Woche B	54
Abbildung 7: Bedingung NoGo: Veränderung der Anzahl falscher Tastendrücke nach 1 bzw. 2 Wochen Behandlung mit Ropinirol im Vergleich zum unmedizierten Zustand	56
Abbildung 8: Bedingung NoGo: Prozentualer Rückgang falscher Tastendrücke nach ROP-Woche A bzw. ROP-Woche B	58
Abbildung 9: Entwicklung der Summenwerte der Connors-Skalen unter Medikation mit Ropinirol	60
Abbildung 10: Bedingung Go: Zuwachs richtiger Tastendrücke nach ROP-Woche A bzw. MPH-Woche A	63
Abbildung 11: Bedingung Go: Vergleich des Zuwachses richtiger Tastendrücke nach ROP-Woche B bzw. MPH-Woche B	64
Abbildung 12: Bedingung Go: Vergleich des mittleren Zuwachses richtiger Tastendrücke unter ROP bzw. MPH	65
Abbildung 13: Bedingung NoGo: Vergleich des Rückgangs falscher Tastendrücke nach ROP-Woche A bzw. MPH-Woche A	66
Abbildung 14: Bedingung NoGo: Vergleich des Rückgangs falscher Tastendrücke nach ROP-Woche B bzw. MPH-Woche B	67
Abbildung 15: Bedingung NoGo: Vergleich des mittleren Rückgangs falscher Tastendrücke unter ROP bzw. MPH	68

10. Anhänge I bis IX

Anhang I

S.1

Forschungskriterien für Hyperkinetische Störungen gemäß ICD 10

G1. Unaufmerksamkeit:

Mindestens sechs Monate lang mindestens sechs der folgenden Symptome von Unaufmerksamkeit in einem mit dem Entwicklungsstand des Kindes nicht zu vereinbarenden und unangemessenen Ausmaß.

Die Kinder

1. sind häufig unaufmerksam gegenüber Details oder machen Sorgfaltsfehler bei den Schularbeiten und sonstigen Arbeiten und Aktivitäten,
2. sind häufig nicht in der Lage, die Aufmerksamkeit bei Aufgaben und beim Spielen aufrechtzuerhalten,
3. hören häufig scheinbar nicht, was ihnen gesagt wird,
4. können oft Erklärungen nicht folgen oder ihre Schularbeiten, Aufgaben oder Pflichten am Arbeitsplatz nicht erfüllen (nicht wegen oppositionellem Verhalten oder weil die Erklärungen nicht verstanden werden),
5. sind häufig beeinträchtigt, Aufgaben und Aktivitäten zu organisieren,
6. vermeiden häufig ungeliebte Arbeiten, wie Hausaufgaben, die geistiges Durchhaltevermögen erfordern,
7. verlieren häufig Gegenstände, die für bestimmte Aufgaben wichtig sind, z. B. für Schularbeiten, Bleistifte, Bücher, Spielsachen und Werkzeuge,
8. werden häufig von externen Stimuli abgelenkt,
9. sind im Verlauf der alltäglichen Aktivitäten oft vergesslich.

G2. Überaktivität:

Mindestens sechs Monate lang mindestens drei der folgenden Symptome von Überaktivität in einem mit dem Entwicklungsstand des Kindes nicht zu vereinbarenden und unangemessenen Ausmaß.

Die Kinder

1. fuchteln häufig mit Händen und Füßen oder winden sich auf den Sitzen,
2. verlassen ihren Platz im Klassenraum oder in anderen Situationen, in denen sitzen bleiben erwartet wird,
3. laufen häufig herum oder klettern exzessiv in Situationen, in denen dies unpassend ist (bei Jugendlichen und Erwachsenen entspricht dem nur ein Unruhegefühl),
4. sind häufig unnötig laut beim Spielen oder haben Schwierigkeiten bei leisen Freizeitbeschäftigungen,
5. zeigen ein anhaltendes Muster exzessiver motorischer Aktivitäten, die durch den sozialen Kontext oder Verbote nicht durchgreifend beeinflussbar sind.

Anh. I, S.2

G3. Impulsivität:

Mindestens sechs Monate lang mindestens eins der folgenden Symptome von Impulsivität in einem mit dem Entwicklungsstand des Kindes nicht zu vereinbarenden und unangemessenen Ausmaß.

Die Kinder

1. platzen häufig mit der Antwort heraus, bevor die Frage beendet ist,
2. können häufig nicht in einer Reihe warten oder warten, bis sie bei Spielen oder in Gruppensituationen an die Reihe kommen,
3. unterbrechen und stören andere häufig (z. B. mischen sie sich ins Gespräch oder Spiel anderer ein),
4. reden häufig exzessiv ohne angemessen auf soziale Beschränkungen zu reagieren.

G4. Beginn der Störung vor dem siebten Lebensjahr.

G5. Symptomausprägung: Die Kriterien sollen in mehr als einer Situation erfüllt sein, z. B. sollte die Kombination von Unaufmerksamkeit und Überaktivität sowohl zuhause als auch in der Schule bestehen oder in der Schule und an einem anderen Ort, wo die Kinder beobachtet werden können, z. B. in der Klinik. (Der Nachweis situationsübergreifender Symptome erfordert normalerweise Informationen aus mehr als einer Quelle. Elternberichte über das Verhalten im Klassenraum sind meist unzureichend.)

G6. Die Symptome von G1. - G3. verursachen deutliches Leiden oder Beeinträchtigung der sozialen, schulischen oder beruflichen Funktionsfähigkeit.

G7. Die Störung erfüllt nicht die Kriterien für eine tiefgreifende Entwicklungsstörung (F84.-), eine manische Episode (F30.-), eine depressive Episode (F32.-) o. eine Angststörung (F41.-).

Kriterienübersicht nach DSM IV

A. Entweder Punkt (1) oder Punkt (2) müssen zutreffen:

A.1 Sechs (oder mehr) der folgenden Symptome von Unaufmerksamkeit sind während der letzten sechs Monate beständig in einem mit dem Entwicklungsstand des Kindes nicht zu vereinbarenden und unangemessenen Ausmaß vorhanden gewesen:

Unaufmerksamkeit

- a. beachtet häufig Einzelheiten nicht oder macht Flüchtigkeitsfehler bei den Schularbeiten, bei der Arbeit oder bei anderen Tätigkeiten,
- b. hat oft Schwierigkeiten, längere Zeit die Aufmerksamkeit bei Aufgaben oder beim Spielen aufrechtzuerhalten,
- c. scheint häufig nicht zuzuhören, wenn andere ihn / sie ansprechen,
- d. führt häufig Anweisungen anderer nicht vollständig durch und kann Schularbeiten, andere Arbeiten oder Pflichten am Arbeitsplatz nicht zu Ende

- e. bringen (nicht aufgrund oppositionellen Verhaltens oder von Verständnisschwierigkeiten),
- f. hat häufig Schwierigkeiten, Aufgaben und Aktivitäten zu organisieren,
- g. vermeidet häufig, hat eine Abneigung gegen oder beschäftigt sich häufig nur widerwillig mit Aufgaben, die länger andauernde geistige Anstrengungen erfordern wie Mitarbeit im Unterricht oder Hausaufgaben),
- h. verliert häufig Gegenstände, die er / sie für Aufgaben oder Aktivitäten benötigt (z. B. Spielsachen, Hausaufgabenhefte, Stifte, Bücher oder Werkzeug),
- i. lässt sich öfter durch äußere Reize leicht ablenken,
- j. ist bei Alltagstätigkeiten häufig vergesslich.

A.2 Sechs (oder mehr) der folgenden Symptome der Hyperaktivität und Impulsivität sind während der letzten sechs Monate beständig in einem mit dem Entwicklungsstand des Kindes nicht zu vereinbarenden und unangemessenen Ausmaß vorhanden gewesen.

Hyperaktivität

- a. zappelt häufig mit Händen oder Füßen oder rutscht auf dem Stuhl herum,
- b. steht in der Klasse und anderen Situationen, in denen Sitzen bleiben erwartet wird, häufig auf,
- c. läuft häufig herum oder klettert exzessiv in Situationen, in denen dies unpassend ist (bei Jugendlichen oder Erwachsenen kann dies auf ein subjektives Unruhegefühl beschränkt bleiben),
- d. hat häufig Schwierigkeiten, ruhig zu spielen oder sich mit Freizeitaktivitäten ruhig zu beschäftigen,
- e. ist häufig "auf Achse" oder handelt oftmals, als wäre er / sie "getrieben",
- f. redet häufig übermäßig viel (in ICD-10 als Impulsivitätsmerkmal gewertet).

Impulsivität

- g. platzt häufig mit den Antworten heraus, bevor die Frage zu Ende gestellt ist,
- h. kann nur schwer warten, bis er / sie an der Reihe ist,
- i. unterbricht und stört andere häufig (platzt z. B. in Gespräche oder Spiele anderer hinein).

B. Einige Symptome der Hyperaktivität, Impulsivität oder Unaufmerksamkeit, die Beeinträchtigungen verursachen, treten bereits vor dem Alter von sieben Jahren (bzw. sechs Jahren nach ICD-10) auf.

C. Beeinträchtigungen durch diese Symptome zeigen sich in zwei oder mehr Bereichen (z. B. in der Schule bzw. am Arbeitsplatz oder zu Hause).

D. Es müssen deutliche Hinweise auf klinisch bedeutsame Beeinträchtigungen der sozialen, schulischen oder beruflichen Funktionsfähigkeit vorhanden sein.

E. Die Symptome treten nicht ausschließlich im Verlauf einer tiefgreifenden Entwicklungsstörung, Schizophrenie oder einer anderen psychotischen Störung auf und können auch nicht durch eine andere psychische Störung besser erklärt werden (z. B. affektive Störung, Angststörung, dissoziative Störung oder eine Persönlichkeitsstörung).

Anhang II

S.1

Klinik und Poliklinik für
Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie
der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. Andreas Warnke

D-97080 Würzburg,
Füchslinstr.15
Telefon (0931) 201-78010
Telefax (0931) 201-78040

Informationsblatt

zur Untersuchung der Behandlung eines Hyperkinetischen Syndroms (HKS) mit Dopamin-Agonisten

Sehr geehrte Eltern,

das bei Ihrem Kind bestehende Hyperkinetische Syndrom hat eine stationäre Aufnahme und Behandlung notwendig werden lassen.

Zuerst möchten wir Ihnen sagen, dass Sie mit Ihrem hyperaktiven Kind nicht alleine sind; weltweit haben etwa 3-5 % aller Kinder ähnliche Schwierigkeiten, Jungen sind dabei häufiger betroffen als Mädchen. Übermäßige motorische Unruhe, Konzentrationsstörungen, erhöhte Impulsivität und leichte Erregbarkeit erschweren die Lebensführung und Alltagsbewältigung, so dass der Leidensdruck groß ist. Die schulische Ausbildung, soziale Integration und psychische Entwicklung können durch ein Hyperkinetisches Syndrom gefährdet sein. Wesentlich ist, dass Ihr Kind eine fachgerechte Diagnostik und sachgemäße medikamentöse und psychotherapeutische Behandlung erhalten kann.

Wir wissen heute über das Hyperkinetische Syndrom, dass eine Vielzahl von Mechanismen im Gehirn beteiligt ist und dass dem Botenstoff Dopamin eine besondere Bedeutung bei der Entstehung der Erkrankung zukommt. Dopamin scheint in bestimmten Gehirnarealen nicht ausreichend zur Verfügung zu stehen.

Mit den sogenannten Stimulantien, an erster Stelle das Ritalin oder Medikinet (Methylphenidat), verfügen wir über eine wirksame medikamentöse Behandlungsmöglichkeit. Durch Stimulantien wird die Verfügbarkeit von Botenstoffen wie Noradrenalin und Dopamin im Gehirn erhöht. Die Medikation erfolgt nicht leichtfertig, sondern sie ergibt sich aus bereits erkennbarem oder drohendem Scheitern in der schulischen Entwicklung oder sozialen Integration. Es ist wahrscheinlich, dass Dosierungen bis zu 20 mg pro Tag vorrangig Aufmerksamkeitsstörungen, Dosierungen zwischen 30 und 40 mg pro Tag optimal Störungen der Impulskontrolle vermindern.

Das Medikament wird gewichtsabhängig verabreicht, 0,5 bis 1 mg/kg/Tag, internationale Empfehlungen begrenzen die maximale Tagesdosis auf 60 mg.

Trotz der zumeist sehr positiven Wirkung der Stimulantientherapie sehen wir jedoch immer wieder, dass eine weitere Verbesserung der Symptome wünschenswert wäre, oder dass Nebenwirkungen auftreten, wenn höhere Dosierungen notwendig wurden. Die kurze Wirkdauer der Stimulantien ist grundsätzlich ein großer Vorteil, bei einzelnen Kindern jedoch ein Nachteil, wenn die wiederholte Medikamenteneinnahme an einem Tag unpraktisch ist und eine ausgeglichene Wirkung tagsüber nicht erreicht wird.

Es bestünde die Möglichkeit, vor der Medikamentengruppe der Stimulantien (Ritalin, Medikinet) eine andere Medikamentengruppe einzusetzen. Es handelt sich um die sogenannten Dopamin-Agonisten, die bei anderen Erkrankungen schon mit Erfolg eingesetzt werden konnten. Dopamin-Agonisten ahmen die Wirkung von Dopamin nach oder verstärken dessen natürliche Wirkung.

Anh. II, S.2

Anstatt Ritalin oder Medikinet, können wir Ihrem Kind – mit Ihrem Einverständnis – daher das Medikament **Requip** verabreichen. Dies erfolgt unter genau festgelegten Bedingungen.

Requip wird in einer Tagesdosis von 0,25mg bis zu 1mg, verteilt auf zwei Gaben, zum Frühstück und zum Mittagessen verabreicht. Soll auch der Schlafrhythmus reguliert werden, ist eine abendliche Dosis möglich. Um eine optimale Dosierung zu erreichen und die Wirkung beurteilen zu können, muss **Requip** für ca. zweieinhalb Wochen eingenommen werden.

Requip unterliegt nicht dem Betäubungsmittelgesetz, was die Verschreibung erleichtert.

Es gibt jedoch kaum kontrollierte Untersuchungen bei Kindern mit Hyperkinetischem Syndrom, weswegen wir für den Einsatz des Medikaments und die dazu parallel laufenden Untersuchungen Ihr besonderes Einverständnis benötigen.

Das Medikament soll nicht angewendet werden bei Nieren- und Leberstörungen, psychiatrischen/psychotischen Erkrankungen sowie Herz- und Gefäßerkrankungen.

Nebenwirkungen von **Requip** können sein: Niedriger Blutdruck, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit oder plötzliches Einschlafen, geschwollene Beine, Bauchschmerzen, oder das Sehen und Hören von Dingen, die eigentlich nicht da sind. Diese Nebenwirkungen kommen nur sehr selten vor und sind unter der von uns eingesetzten niedrigen Dosis von **Requip** nicht zu erwarten. Falls irgendwelche Nebenwirkungen auftreten, soll sofort der behandelnde Arzt oder ein Arzt der Klinik verständigt werden.

Die Überprüfung der klinischen Wirksamkeit und Verträglichkeit erfolgt anhand vorgegebener Prüfpunkte. Dabei werden regelmäßige Laboruntersuchungen, EKG- und EEG-Kontrollen durchgeführt. Nebenwirkungen oder unangenehme Begleiterscheinungen werden erfasst und dokumentiert.

Nach dem Arzneimittelgesetz ist für den Heilversuch zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von **Requip** bei jungen Patienten mit hyperkinetischen Störungen eine Probandenversicherung notwendig. Diese wurde von unserer Klinik mit der Allianz-Versicherung abgeschlossen. Der Patient oder dessen gesetzliche Vertreter sind verpflichtet, dem Prüfarzt sofort jede Störung oder Schädigung, die unter der Medikamenteneinnahme auftritt, mitzuteilen. Während der klinischen Prüfung darf sich der Patient nur im Einvernehmen mit dem Prüfarzt einer anderen medizinischen Behandlung unterziehen. Dies gilt nicht für einen medizinischen Notfall. Der klinische Prüfer ist von einer Notfallbehandlung unverzüglich zu unterrichten.

Der an der Untersuchung Beteiligte bzw. dessen gesetzlicher Vertreter erhält auf Wunsch jederzeit Auskunft über seine bei uns in Zusammenhang mit der Untersuchung abgespeicherten Daten. Das Datenschutzgesetz gestattet uns die Verarbeitung der von Ihnen und Ihrem Kind erfassten Daten nur mit Ihrer ausdrücklichen schriftlichen Einwilligung. Die Teilnahme Ihres Kindes an der Untersuchung ist freiwillig. Die Einwilligung kann jederzeit widerrufen werden, ohne dass Ihrem Kind oder Ihnen dadurch ein Nachteil bezüglich der weiteren Behandlung entsteht.

Wir danken Ihnen sehr für Ihre Mitarbeit.

Prof. Dr. A. Warnke
Direktor der Klinik

PD Dr. Ch. Wewetzer
Ltd. Oberarzt der Klinik

Dr. S. Walitza
Assistenzärztin der Klinik

Dr. U. Hemminger
Ltd. klin. Diplom-Psychologe

Dr. A. Claus
Assistenzarzt der Klinik

Anhang III

Klinik und Poliklinik für
Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie
der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

D-97080 Würzburg,
Füchsleinstr.15
Telefon (0931) 201-78010
Telefax (0931) 201-78040

Direktor: Prof. Dr. Andreas Warnke

Informationsblatt

zur Untersuchung der Behandlung eines Hyperkinetischen Syndroms (HKS) mit Dopamin-Agonisten

Lieber

Dein Arzt hat Dir heute gesagt, Du bist hyperaktiv. Kinder, die hyperaktiv sind, sagen oft: Ich bin voller hektischer Unruhe, muß ganz schnell alles anfassen, oft fällt mir etwas aus der Hand. Viele Menschen sagen, ich bin ein Zappelphilipp.

Du bist nicht das einzige hyperaktive Kind, eine ganze Reihe Deiner Freunde oder Mitschüler (etwa 3-5 %) haben ähnliche Schwierigkeiten; Jungen sind dabei häufiger betroffen als Mädchen. Wir wissen heute über das Hyperkinetische Syndrom, dass eine Vielzahl von Abläufen im Gehirn beteiligt sind und dass dem Botenstoff Dopamin eine besondere Bedeutung bei der Entstehung der Erkrankung zukommt. Dopamin scheint in bestimmten Gehirnabschnitten nicht ausreichend zur Verfügung zu stehen.

Medikamente, die zur Behandlung des Hyperkinetischen Syndroms verabreicht werden, helfen Dir, daß Du Deine Selbstbeherrschung und Aufmerksamkeit verbessern kannst.

Welche Medikamente gibt es: Das am häufigsten eingesetzte Medikament heißt Ritalin. Weil dieses Medikament bei Dir nicht ausreichend wirkt oder andere Nachteile hat, wollen wir Dir das Medikament **Requip** geben, das anders arbeitet als das Ritalin.

Um zu überprüfen, ob **Requip** bei Dir wirkt, sind eine Reihe von Untersuchungen notwendig, für die wir Dein besonderes Einverständnis benötigen. Diese Untersuchungen sind notwendig, um den Erfolg des Medikamentes, aber auch eventuelle Nebenwirkungen zu kontrollieren.

Um zu wissen, wie viel **Requip** Du brauchst und die Wirkung beurteilen zu können, muss **Requip** für ca. zweieinhalb Wochen eingenommen werden. **Requip** wird zum Frühstück, zum Mittagessen und falls Du schlecht durchschlafen kannst, eventuell auch abends eingenommen.

Nebenwirkungen können sein: Niedriger Blutdruck, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit oder plötzliches Einschlafen, geschwellene Beine, Bauchschmerzen oder das Sehen und Hören von Dingen, die eigentlich nicht da sind. Diese Nebenwirkungen kommen nur sehr selten vor, oder, wenn man zu viel vom **Requip** eingenommen hat. Falls irgendwelche Nebenwirkungen auftreten, muß Du Dich sofort bei Deinem Arzt melden.

Damit wir genau beurteilen können, ob das Medikament bei Dir wirkt, sollst Du an keiner anderen Medikamenten-Untersuchung teilnehmen. Wir werden während der Einnahme und nach drei Wochen den Erfolg von Requip beurteilen und dann gemeinsam entscheiden, ob Dir das Medikament ausreichend hilft.

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit des Medikamentes wird überprüft. Dabei werden auch regelmäßige Laboruntersuchungen, EKG- und EEG-Kontrollen durchgeführt. Nebenwirkungen oder unangenehme Begleiterscheinungen untersuchen wir genau und schreiben sie genau auf.

Jede Nebenwirkung, die unter der Medikamenteneinnahme auftritt, musst Du Deinem Arzt oder Deiner Ärztin sofort mitteilen. Wenn Du z. B. am Wochenende oder irgendwann sonst von einem anderen Arzt behandelt wirst oder noch ein anderes Medikament erhältst, dann muss das Dein Arzt oder Deine Ärztin auch sofort wissen.

Das Datenschutzgesetz gestattet uns die Verarbeitung der von Dir erfassten Daten nur mit Deiner schriftlichen Einwilligung. Deine Teilnahme an der Untersuchung ist freiwillig. Die Einwilligung kann von Deinen Eltern jederzeit widerrufen werden, ohne dass Dir dadurch ein Nachteil bezüglich der weiteren Behandlung entsteht.

Wir danken Dir sehr für Deine Mitarbeit.

Prof. Dr. A. Warnke
Direktor der Klinik

PD Dr. Ch. Wewetzer
Ltd. Oberarzt der Klinik

Dr. S. Walitza
Assistenzärztin der Klinik

Dr. U. Hemminger
Ltd. klin. Diplom-Psychologe

Dr. A. Claus
Assistenzarzt der Klinik

Anhang IV

Klinik und Poliklinik für
Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie
der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. Andreas Warnke

D-97080 Würzburg,
Füchslinstr.15
Telefon (0931) 201-78010
Telefax (0931) 201-78040

Einverständniserklärung

für den Patienten:, geb.

Einwilligung zur Mitwirkung am Heilversuch zur Wirksamkeit und Verträglichkeit des Dopamin-Agonisten Ropinirol (Requip®) bei jungen Patienten mit hyperkinetischer Störung

Wir erklären uns damit einverstanden, an der Untersuchung zur Wirksamkeit und Verträglichkeit des Dopamin-Agonisten Ropinirol (Requip®) bei jungen Patienten mit hyperkinetischer Störung, teilzunehmen. Wir sind über das Ziel der Untersuchung und die Therapie mit Ropinirol (Requip®) informiert worden und haben das entsprechende Informationsblatt erhalten und gelesen. Wir sind auch damit einverstanden, daß die Daten für wissenschaftliche Zwecke in anonymisierter Form gespeichert werden.

Mit meiner Unterschrift bestätige ich folgendes:

- Ich wurde vollständig über das Wesen und die Bedeutung dieser Studie aufgeklärt.
- Ich habe das Informationsblatt gelesen und dessen Inhalt verstanden.
- Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zur der Untersuchung zu stellen.
- Meine Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet.
- Ich bin mit den notwendigen Untersuchungen zur Erfolgskontrolle einverstanden.
- Ich bin damit einverstanden, die notwendigen Beurteilungsbögen für Eltern vollständig zu bearbeiten und dem Prüfarzt zur Verfügung zu stellen.
- Die Teilnahme meines Kindes erfolgt freiwillig.
- Ich weiß, dass ich jederzeit diese Einwilligung ohne Angabe von Gründen zurückziehen kann.
- Ich bin verpflichtet, dem Prüfarzt jede Störung oder Schädigung, die unter der Medikamenteneinnahme auftritt, sofort mitzuteilen. Während der klinischen Prüfung darf sich der Patient nur im Einvernehmen mit dem Prüfarzt einer anderen medizinischen Behandlung unterziehen. Dies gilt nicht für einen medizinischen Notfall. Der klinische Prüfer ist von einer Notfallbehandlung unverzüglich zu unterrichten.

Datum

Unterschrift(en) des/der Sorgeberechtigten

Datum

Unterschrift des Patienten

Anhang V

Kurzform des Eltern-Lehrer-Fragebogens nach Conners

(Conners, 1973; deutsche Bearbeitung Steinhausen, 1996)

**Bitte beurteilen Sie das Kind _____
hinsichtlich der aufgeführten Verhaltensweisen!**

Datum: _____

	Ausmaß der Aktivität			
	überhaupt nicht 0	ein wenig 1	ziemlich 2	sehr stark 3
1. ist unruhig oder übermäßig aktiv				
2. ist erregbar, impulsiv				
3. stört andere Kinder				
4. bringt angefangene Dinge nicht zu Ende – kurze Aufmerksamkeitsspanne				
5. ist ständig zappelig				
6. ist unaufmerksam, leicht abgelenkt				
7. Erwartungen müssen umgehend erfüllt werden, ist leicht frustriert				
8. weint leicht und häufig				
9. zeigt schnellen und ausgeprägten Stimmungswechsel				
10. hat Wutausbrüche, explosives und unvorhersagbares Verhalten				

Ausgefüllt von: Mutter Vater Lehrer(in)

Bearbeitung der Version nach Steinhausen, H.C. (1996): Psychische Störungen bei Kindern und Jugendlichen, Anhang 10.3 S. 388

Anhang VI

Interview Nebenwirkungen Ropinirol

Patient:

Bitte ankreuzen:

Auswahlwoche

Ropinirolwoche A

Ropinirolwoche B

Methylphenidatwoche A

Methylphenidatwoche B

	Keine	Gering	Mäßig	Stark
Beschwerden durch niedrigen Blutdruck				
Übelkeit				
Erbrechen				
Bauchschmerzen				
Tagesmüdigkeit				
Geschwollene Beine				
Optische Halluzinationen				
Akustische Halluzinationen				
Sonstige: _____				
Sonstige: _____				

Plötzliches Einschlafen **Nein** **Ja**

Erhoben von: _____ am _____

Anhang VII

Klinische Beurteilung der hyperkinetischen Störungen (Steinhausen, H.C., 1975)

Name: _____

Beurteilt durch: _____ Zeitpunkt: _____

	überhaupt nicht 0	ein wenig 1	Ausmaß ziemlich 2	sehr stark 3
Hyperaktivität: Ziellose Aktivität, kann nicht stillsitzen, ständig in Bewegung, Zappeligkeit, starker Rededrang	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Aufmerksamkeitsstörung Kurze Konzentration, wenig Ausdauer in Arbeit und Spiel, schneller Wechsel der Beschäftigung, leicht ablenkbar, hört nicht genügend zu	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Impulsivität Unvorhersehbares Verhalten, mangelnde Steuerung des Verhaltens	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Erregbarkeit/Irritierbarkeit Unvorhersehbare Stimmungsschwankungen, Wutanfälle aus relativ unbedeutendem Anlass, empfindlich gegenüber Kritik, niedrige Frustrationstoleranz, Störanfälligkeit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dissoziales Verhalten Destruktivität, Streitigkeiten, Schlägereien, Necken, Disziplinschwierigkeiten	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Bearbeitung der Version nach Steinhausen, H.C. (1996): Psychische Störungen bei Kindern und Jugendlichen, Anhang 10.6, S. 392

Anhang VIII

Lehrer-Fragebogen zum Hyperkinetischen Syndrom nach Conners

(Goyette, Conners und Ulrich, 1978; deutsche Bearbeitung von H.-C. Steinhausen, 1996), Bearbeitung der Version nach Steinhausen, H.C. (1996): Psychische Störungen bei Kindern und Jugendlichen, Anhang 10.5, S. 391

Name des Schülers: _____ Alter: _____

Datum: _____

Bitte beurteilen Sie den Schüler/die Schülerin hinsichtlich der unten aufgeführten Verhaltensmerkmale auf der vorgegebenen Antwortskala. Lassen Sie bitte kein Merkmal aus. Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

	Ausmaß der Aktivität			
	überhaupt nicht 0	ein wenig 1	ziemlich 2	sehr stark 3
1. ist unruhig im Sinne von sich drehen und winden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. macht unangebrachte Geräusche	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. Forderungen müssen sofort entsprochen werden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. verhält sich unverschämt oder frech	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. zeigt Wutausbrüche und unvorhersehbares Verhalten	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. ist übermäßig empfindlich gegenüber Kritik	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. Ablenkbarkeit und Aufmerksamkeit sind problematisch	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. stört andere Kinder	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9. tagträumt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10. mault und schmolzt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11. zeigt schnelle und ausgeprägte Stimmungswechsel	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12. ist streitsüchtig	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13. ist gegenüber Autoritäten unterwürfig	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14. ist unruhig, immer „auf dem Sprung“	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15. ist erregbar, impulsiv	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16. stellt extreme Anforderungen an die Aufmerksamkeit des Lehrers	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17. scheint von der Gruppe nicht akzeptiert zu werden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
18. scheint von anderen Kindern leicht geführt zu werden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
19. hat kein Gefühl für Fairplay	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
20. scheint einen Mangel an Führungsqualitäten zu haben	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
21. bringt angefangene Dinge nicht zu Ende	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
22. ist kindlich und unreif	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
23. verleugnet Fehler oder beschuldigt Andere	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
24. kommt mit anderen Kindern nicht zurecht	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
25. ist unkooperativ mit Klassenkameraden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
26. ist bei Bemühungen leicht frustriert	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
27. ist unkooperativ mit Lehrern	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
28. hat Lernschwierigkeiten	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Anhang IX

Instruktion für die CPT-Tests der Probanden des Heilversuchs mit Ropinirol

Kannst Du Dir vorstellen, Du bist ein Astronaut und Du musst immer sehr schnell die richtige Entscheidung treffen?

Wir wollen bei Dir heute untersuchen, wie gut Du heute als Astronaut wärst. Dazu müssen wir herausfinden, wie gut Du Dich auf eine Aufgabe konzentrieren kannst und wie schnell Du reagierst. Jeder Astronaut, der sich richtig Mühe gibt, darf sich nach dem Test etwas aus der Astronautenschatzkiste aussuchen.

Du setzt Dich dazu ganz ruhig und entspannt vor den Computer und legst den Zeigefinger Deiner Schreibhand auf die Maustaste.

Wir zeigen Dir jetzt Buchstaben, die schnell nacheinander auf dem Bildschirm erscheinen.

Die Buchstaben sind z. B.: A, J, O, B, X und andere.

Jetzt pass ganz genau auf!

Nur dann, wenn nach einem „O“ ein „X“ folgt, sollst Du die Maustaste drücken.

Drücke nicht, wenn auf ein „O“ irgendein anderer Buchstabe außer „X“ erscheint.

Drücke die Taste leicht, aber so schnell Du kannst.

Wir werden jetzt einmal einen kleinen Probelauf durchführen.

Du wirst sehen, es geht ganz leicht.

Probelauf: 40 Buchstaben

Hast Du bis hierhin alles verstanden?

Schau bitte die ganze Zeit auf das Feld zwischen den beiden schwarzen Linien in der Mitte von dem Bildschirm.

Versuche, Deinen Kopf ruhig zu halten und nur mit Deinem Zeigefinger zu reagieren.

Wenn Du den Test gestartet hast, können wir ihn nicht mehr anhalten.

Deshalb arbeite die ganze Zeit aufmerksam weiter, auch wenn Du meinst, einen Fehler gemacht zu haben. Das ist überhaupt nicht schlimm.

Noch einmal: Drücke nur, wenn direkt nach einem „O“ ein „X“ erscheint und drücke nicht, wenn nach dem „O“ ein anderer Buchstabe außer „X“ erscheint.

In der Mitte des Tests wirst Du fünf Minuten ausruhen können. Danach geht es dann weiter.

Wenn Du jetzt keine Fragen mehr hast, können wir anfangen.

Alles klar?

Dann viel Glück!

Danksagung:

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Andreas Warnke danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und für seine kontinuierliche und immer außerordentlich wohlwollende, fachliche wie menschliche Unterstützung auf dem gesamten Weg vom Beginn dieser kinder- und jugendpsychiatrischen Arbeit bis zu ihrem Abschluss.

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Marcel Romanos danke ich sehr für seine Unterstützung dieser Arbeit bis hin zur Genehmigung, diese Dissertation unter seiner Ägide als Lehrstuhlinhaber einreichen zu können.

Frau Univ.-Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Susanne Walitza sei herzlich bedankt für ihre umfassende Unterstützung und intensive Betreuung von der Konzeption dieser Dissertation über deren Durchführung bis hin zu den wiederholten Durchsichten des Manuskriptes und für ihre immer konstruktive und hilfreiche Kritik und Ermutigung.

Meinem langjährigen Mentor, Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Christoph Wewetzer, gilt mein großer Dank für seine Bereitschaft, sich immer Zeit für die Erörterung aller Sachfragen zu dem vorliegenden Thema zu nehmen und für seine Bereitschaft, mir mit seiner immensen kinder- und jugendpsychiatrischen und wissenschaftlichen Erfahrung und Expertise sehr wert- und kraftvolle Anstöße zu geben.

Herrn Prof. Dr. rer. nat. Manfred Gerlach danke ich sehr für das Einbringen seines scharfen Forschergeistes und seiner profunden Spezialkenntnisse in Grundkonzeption wie Weiterentwicklung dieses Heilversuches und für seine zahlreichen wertvollen Anregungen in jedem Zeitabschnitt der Bearbeitung dieses Themas.

Herrn Dr. Peter Scheuerpflug bin ich außerordentlich dankbar für die Möglichkeit, über die gesamte Entstehungszeit dieser Arbeit von seiner jederzeit geduldigen, ausgesprochen kenntnisreichen und immer genial findigen Kollegialität und Unterstützung profitiert haben zu dürfen, ohne die der technisch-mathematische Teil dieser Arbeit nicht durchführbar gewesen wäre.

Ich danke allen Jungen und ihren Sorgeberechtigten für ihre so wertvolle Bereitschaft, der Teilnahme an diesem Heilversuch zuzustimmen und bei den vielfältigen und zeitaufwendigen Anforderungen des Studiendesigns motiviert mitzuarbeiten.

Ebenso gilt meine Dankbarkeit den zahlreichen Kolleginnen und Kollegen aller Berufsgruppen der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie in Würzburg, die dieses Forschungsprojekt mit ihrer Zeit und Mühe, ihrem Ideenreichtum und ihrem Humor ermöglicht haben.

Ich danke Frau Irene Berens für ihren sachkundigen und immer ermutigenden Rat bei allen textlichen Gestaltungsfragen wie auch Frau Imke Prahl für ihre sorgsame und ebenso exakte wie kritische Manuskriptdurchsicht.

Ein sehr großer und besonders tief empfundener Dank geht zum Abschluss an meine Frau, Dr. med. Annette Claus, und an meine Söhne Julian und Kilian Claus, die als meine Familie entscheidende Kraftquelle und motivierender Dreh- und Angelpunkt meines Lebens sind, was besonders für die Erstellung dieser Arbeit unverzichtbar war.