

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin:  
Pädiatrische Kardiologie, Intensivmedizin und Pneumologie  
(Prof. Dr. med. T. Paul)  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Arterielle Blutdruckveränderungen  
durch Methylphenidat-Hydrochlorid  
bei Kindern und Jugendlichen  
mit Aufmerksamkeitsdefizit- /  
Hyperaktivitätsstörung**

Eine prospektive Anwendungsbeobachtung

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

**Dorothee Agnes Busold-Hagenbeck, geb. Hagenbeck**

aus

Hamburg

Göttingen 2020

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Referent: Prof. Dr. med. T. Paul

Ko-Referent: PD Dr. Robert Waltereit

Datum der mündlichen Prüfung: 21.04.2021

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Arterielle Blutdruckveränderungen durch Methylphenidat-Hydrochlorid bei Kindern und Jugendlichen mit Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung: Eine prospektive Anwendungsbeobachtung“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den ..... ..

(Unterschrift)

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert:

**Busold-Hagenbeck D**, Elmenhorst J, Irtel von Brenndorff C, Hilgers R, Hulpke-Wette M (2020): Frequency and individual severity of arterial blood pressure changes in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder treated with methylphenidate hydrochloride: A prospective non-interventional study. *BMJ General Psychiatry* 33, e100193

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>IV</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>V</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>VI</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Die Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung (ADHS).....	5
1.1.1 Gesellschaftlich-historischer Kontext .....	6
1.1.2 Symptome und Diagnosekriterien der ADHS.....	7
1.1.3 Prävalenz der ADHS.....	8
1.1.4 Ätiopathogenese der ADHS und Ansatzpunkte für eine Therapie mit MPH.....	9
1.1.5 Multimodales Behandlungskonzept der ADHS .....	10
1.2 Physiologie und Pathophysiologie des arteriellen Blutdrucks.....	11
1.2.1 Der arterielle Blutdruck und seine wichtigsten Einflussfaktoren.....	11
1.2.2 Tageszeitliche Blutdruckschwankungen .....	14
1.2.3 Die arterielle Hypertonie im Kindes- und Jugendalter .....	14
1.2.4 Die arterielle Hypotonie im Kindes- und Jugendalter .....	15
1.3 Der Wirkstoff Methylphenidat-Hydrochlorid (MPH) .....	16
1.3.1 Rechtliche Bestimmungen zum MPH-Gebrauch .....	16
1.3.2 Dosierung, Art und Dauer der MPH-Anwendung zur ADHS-Therapie.....	16
1.3.3 Molekulare Zielstrukturen von MPH .....	17
1.3.4 Wirkmechanismus von MPH auf das Herz-Kreislauf-System .....	18
<b>2 Patienten und Methoden</b> .....	<b>22</b>
2.1 Fragestellung der Arbeit.....	22
2.2 Wahl eines geeigneten Studiendesigns .....	22
2.3 Wahl einer geeigneten Blutdruckmessmethode.....	23
2.4 Studienvorbereitung .....	25
2.4.1 Werben und Auswählen von Beobachtungszentren.....	25
2.4.2 Rekrutierung von Studienteilnehmern.....	26
2.4.3 Maßnahmen zur Vorbeugung von Einfluss- und Störgrößen .....	28
2.5 Studienablauf.....	29
2.5.1 Ablauf des Beobachtungsprozesses .....	29
2.5.2 Umgang mit erhöhten Blutdruckwerten.....	30
2.5.3 Zeitrahmen der Anwendungsbeobachtung .....	31
2.6 Beschreibung der zu erhebenden Merkmale .....	31
2.6.1 Blutdruck, Herzfrequenz und Aktivitätenprofil.....	31
2.6.2 Geschlecht, Alter und Körperlänge.....	31
2.6.3 MPH-Therapiebeginn, MPH-Präparat und -Dosierung und Körpergewicht.....	32

2.7	Beschreibung der verwendeten Erhebungsinstrumente.....	32
2.7.1	Mobil-O-Graph®-NG-Gerät .....	32
2.7.2	Computersoftware für das Mobil-O-Graph®-NG-Gerät .....	33
2.7.3	24-Stunden-Tagebuch .....	33
2.7.4	Standard-Längenmaß und -Waage.....	33
2.8	Aufbereitung und Qualitätsprüfung der erhobenen Daten.....	34
2.8.1	Datenaufbereitung .....	34
2.8.2	Überprüfung der erhobenen Daten auf Vollständigkeit.....	34
2.8.3	Überprüfung der Qualität der Einzelblutdruckmessungen .....	35
2.8.4	Überprüfung der Mindestanzahl an Einzelmessungen pro ABDM-Sitzung .....	35
2.9	Epidemiologische und statistische Auswertung der Blutdruckdaten .....	37
2.10	Einhaltung ethischer Aspekte.....	40
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>43</b>
3.1	Studienteilnehmer.....	43
3.2	Qualität der erhobenen Daten.....	48
3.3	Verordnete MPH-Präparate und -Dosierung .....	49
3.4	Ergebnisse der Blutdruck- und Herzfrequenzmessungen .....	50
3.4.1	Ausgangsblutdruck der Studienteilnehmer.....	50
3.4.2	Blutdruck und Herzfrequenz unter kurzzeitiger MPH-Einnahme .....	51
3.4.3	Blutdruck und Herzfrequenz unter langzeitiger MPH-Einnahme.....	54
3.4.4	Blutdruckveränderung unter der kurz- oder langzeitigen MPH-Einnahme .....	56
3.4.5	Blutdruckdynamik unter der MPH-Einnahme .....	56
3.4.6	Kardiovaskuläre Ereignisse unter der MPH-Einnahme.....	57
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>58</b>
4.1	Evaluation des Ausgangsblutdrucks vor MPH-Einnahme .....	58
4.2	Evaluation der MPH-Einflussnahme auf das Herz-Kreislauf-System .....	61
4.2.1	MPH-Einfluss auf den Blutdruck.....	62
4.2.2	MPH-Einfluss auf die Herzfrequenz.....	70
4.2.3	MPH-bedingte kardiovaskuläre Ereignisse .....	72
4.3	Demographischen Parameter der Studienteilnehmer .....	72
4.4	Diskussion des Studiendesigns.....	73
4.5	Anwendung der Ergebnisse in der Praxis und weiterer Forschungsbedarf.....	76
4.6	Limitationen.....	78
4.6.1	Geringe Fallzahl.....	78
4.6.2	Einschränkungen der externen Validität der Studienergebnisse.....	79
4.6.3	Eingeschränkte Eignung der gewählten Blutdruckreferenzperzentilen .....	79
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>81</b>

---

<b>6</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>83</b>
6.1	Informationsblatt für Studienteilnehmer und ihre Erziehungsberechtigten....	83
6.2	Einverständnis- und Datenschutzerklärung für Studienteilnehmer und ihre Erziehungsberechtigten.....	90
6.3	Erläuterungen zur technischen Durchführung der Anwendungsbeobachtung	95
6.4	Vordruck des 24-Stunden-Tagebuchs für die Studienteilnehmer .....	97
6.5	Full Service-Vertrag der Firma I. E. M. für die ABDM-Geräte .....	98
6.6	Kostenaufstellung für die Anwendungsbeobachtung .....	102
6.7	Blutdruckergebnisse der Kinder und Jugendlichen während der Anwendungsbeobachtung .....	103
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>108</b>

## **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1: Realisierung des Beobachtungsprozesses. ....	46
Abb. 2: Ausgangsblutdruckbereich und Dipping-Status .....	50
Abb. 3: Differenzierte Darstellung des Ausgangsbluthochdruckbereichs .....	51
Abb. 4: Veränderung des Blutdruckbereichs unter kurzzeitiger MPH-Einnahme .....	52
Abb. 5: Veränderung des Blutdruckbereichs unter langzeitiger MPH-Einnahme.....	54



## Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Definition der arteriellen Hypo- und Hypertonie im Kindes- und Jugendalter	39
Tab. 2: Lebensphasen und Altersgrenzen .....	39
Tab. 3: Anzahl rekrutierter Studienteilnehmer pro Beobachtungszentrum .....	43
Tab. 4: Demografische Kenngrößen der Studienteilnehmer .....	44
Tab. 5: Anzahl der Einzelmessungen pro ABDM-Sitzung .....	48
Tab. 6: Zeitabstände der ABDM-Sitzungen zueinander und zum MPH-Therapiebeginn .....	49
Tab. 7: Verordnete MPH-Dosierung.....	49
Tab. 8: Mittlere Blutdruckveränderung unter kurzzeitiger MPH-Einnahme .....	53
Tab. 9: Mittlere Blutdruckveränderung unter langzeitiger MPH-Einnahme.....	55

## Tabellen im Anhang

Tab. A.1: Kostenaufstellung der AWB .....	102
Tab. A.2: Blutdruckergebnisse .....	103
Tab. A.3: Veränderungen der Blutdruckerwerte.....	106

## Abkürzungsverzeichnis

ABDM	Ambulante Blutdruckmessung
ADH	Antidiuretisches Hormon
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung
AG ADHS	Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e. V.
ANKK e. V.	Arbeitsgemeinschaft Niedergelassener Kinderkardiologen e. V.
AWB	Anwendungsbeobachtung
BASG	Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitssystem
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body-Mass-Index
DBD	Diastolischer Blutdruck
DESTATIS	Statistisches Bundesamt in Deutschland
DGKJP	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e. V.
DGPK	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
ESH	<i>European Society of Hypertension</i>
EU	Europäische Union
HMS-CS	<i>Hypertension Management Software Client Server</i>
ICD	<i>International Classification of Diseases</i>
IEM	Industrielle Entwicklung Medizintechnik & Vertriebsgesellschaft mbH
I. E. M.	Industrielle Entwicklung Medizintechnik & Vertriebsgesellschaft mbH
INCB	<i>International Narcotics Control Board</i>
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
MAD	Mittlerer arterieller Druck
MPH	Methylphenidat-Hydrochlorid
MTA	<i>Multimodal Treatment Study of Children With ADHD</i>
NCBI	<i>National Center for Biotechnology Information</i>
NHBPEP	<i>National High Blood Pressure Education Program</i>
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
SBD	Systolischer Blutdruck
UNODC	<i>United Nations Office on Drugs and Crime</i>
z-Score	<i>Standard deviation score</i>

# 1 Einleitung

Die Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung (ADHS) betrifft weltweit 63 Millionen Kinder und Jugendliche und ist damit eine der häufigsten psychischen Probleme dieser Altersgruppe (Polanczyk et al. 2015). Das mangelnde Konzentrationsvermögen, die Hyperaktivität und das oftmals impulsive und antisoziale Verhalten der Betroffenen stellt dabei nicht selten eine nachhaltige Beeinträchtigung für diese auf sozialer wie auch schulischer bzw. beruflicher Ebene dar (DGKJP et al. 2017). Die Therapie der ADHS mit dem psychostimulierenden Wirkstoff Methylphenidat-Hydrochlorid (MPH) hat für die Betroffenen daher eine große Bedeutung (DGKJP et al. 2017). Der weitverbreitet eingesetzte Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer MPH verursacht jedoch ‚häufig‘, das heißt bei mehr als 1 % und weniger als 10 % der Behandelten, unerwünschte Blutdruckveränderungen um mehr als 10 mmHg (Fachinformationsverzeichnis Deutschland 2018). Gemäß vereinzelt Berichten aus der routinemäßigen kinder-kardiologischen Betreuung von ADHS-Betroffenen tritt diese unerwünschte Arzneimittelwirkung sogar noch häufiger auf. Diese Beobachtung gab schließlich den Anstoß zur Durchführung der vorliegenden Arbeit.

Das Ziel dieser Arbeit war es, die Blutdruckwerte von Kindern und Jugendlichen mit ADHS vor und während ihrer Therapie mit MPH systematisch zu erfassen und wissenschaftlich auszuwerten. In einem ersten Schritt wurde gemessen, in welchem Ausgangsbereich sich der Blutdruck der minderjährigen Patientinnen und Patienten<sup>1</sup> vor Beginn ihrer geplanten medikamentösen ADHS-Therapie befand. Im zweiten Schritt wurde dann untersucht, mit welcher Häufigkeit und mit welchem Schweregrad es unter der neu begonnenen Therapie mit einem MPH-haltigen Präparat zu Blutdruckveränderungen gegenüber den individuellen Ausgangswerten kommt. Der Blutdruck und auch die Herzfrequenz wurden dafür mithilfe der ambulanten Blutdruckmessung (ABDM) über einen Zeitraum von 24 Stunden bestimmt. Die ABDM ist die Goldstandardmethode zur Diagnose und zum Monitoring der arteriellen Hypertonie (Lurbe et al. 2009). Die Datenerhebung geschah im Rahmen einer Anwendungsbeobachtung (AWB) während der routinemäßigen kinder-kardiologischen Betreuung von Patienten mit ADHS vor und unter ihrer Therapie mit einem MPH-Präparat.

---

<sup>1</sup> Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im Folgenden auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichwohl für alle Geschlechter.

Die Messung des Blutdrucks vor und nach Beginn der MPH-Einnahme folgte der dringlichen Empfehlung der Europäischen Kommission: „Vor einer [MPH-] Verschreibung ist es notwendig, den Patienten hinsichtlich seines kardiovaskulären Status einschließlich Blutdruck und Herzfrequenz zu beurteilen. [...] Bei jeder Dosisanpassung und bei klinischem Bedarf und dann mindestens alle 6 Monate muss der Blutdruck und die Herzfrequenz in grafischer Darstellung dokumentiert werden“ (Kommission der Europäischen Gemeinschaften 2009, S. 45f). Diese Empfehlung wird auch in den Europäische Union(EU)-weit einheitlichen Produktinformationen der MPH-haltigen Arzneimittel wiedergegeben (Fachinformationsverzeichnis Deutschland 2018). Sie entstammt der Risikobewertung der MPH-haltigen Medikamente, welche die Europäische Kommission 2007 bei der Europäischen Arzneimittelagentur in Auftrag gab. Anlass für die Risikobewertung hatten Bedenken über „z. T. schwere unerwünschte Wirkungen“ der pharmakologischen MPH-Produkte gegeben, nachdem diese in Deutschland und im EU-Ausland durch ein „erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Schlaganfälle“ auf sich aufmerksam gemacht hatten (BfArM 2008). Aus den genannten Bedenken ergibt sich ein dringliches Bedürfnis nach Klarheit über das tatsächliche Ausmaß des kardiovaskulären Einflusses von MPH, welches bei vorbestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen einschließlich schwerer Hypertonie kontraindiziert ist (Fachinformationsverzeichnis Deutschland 2018). Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, diese Klarheit zu schaffen. Denn die bestehende Datenlage bezüglich auftretender Blutdruckveränderungen bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS unter einer neu begonnenen Therapie mit MPH ist sehr limitiert. So liegt entsprechend eigenen Recherchen lediglich eine Studie vor, in welcher Kinder und Jugendliche mit ADHS unter Anwendung der Goldstandardmethode der ABDM hinsichtlich der individuellen Einflussnahme von MPH auf den Blutdruck untersucht wurden (Stowe et al. 2002). Eine Einschränkung in der Aussagekraft dieser Studie von Stowe et al. (2002) ergibt sich allerdings durch die geringe Zahl von acht untersuchten Patienten mit ADHS unter einer MPH-Einnahme. Weitere Studien zur individuellen Einflussnahme von MPH auf das Herz-Kreislauf-System minderjähriger Patienten mit ADHS verwendeten lediglich Blutdruckeinzelmessungen anstelle der präziseren ABDM (Hammerness et al. 2009; Landgren et al. 2017; Newcorn et al. 2017). Darüber hinaus gibt es weitere Studien, die ihren Fokus auf Blutdruckveränderungen bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS unter einer MPH-Einnahme legten. Allerdings untersuchten diese Studien nicht die *individuellen* Blutdruckveränderungen der Studienteilnehmer, sondern mittelten die Blutdruckveränderungen aller Studienteilnehmer über das untersuchte Kollektiv. Als Resultat gaben sie dann die *durchschnittliche* unter MPH-Einfluss aufgetretene Blutdruckveränderung aller Studienteilnehmer wieder. Die Mittelwertbildung von Blutdruckveränderungen ist jedoch

problematisch: Durch die Mittelwertbildung werden die bei einzelnen Teilnehmern womöglich auftretenden und mitunter sehr starken Blutdruckveränderungen potenziell relativiert, insbesondere, da sich Blutdruckanstiege und -abfälle neutralisieren. Das Gesamtergebnis gibt dann eine moderate *durchschnittliche* Blutdruckveränderung unter der MPH-Einnahme wieder, die keine Rückschlüsse zulässt auf die tatsächliche, *individuelle* Belastung des Herz-Kreislauf-Systems. Nichtsdestoweniger beschränken sich die meisten Studien zu MPH-bedingten Blutdruckveränderungen bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS auf die Ermittlung dieser durchschnittlichen Blutdruckveränderung. Diese Studien, die in großer Anzahl vorkommen, tragen zu der weit verbreiteten Auffassung bei, dass MPH lediglich zu klinisch unbedenklichen, moderaten Blutdruckanstiegen führt oder sogar zu gar keiner (durchschnittlichen) Blutdruckveränderung unter der MPH-Einnahme. Vor diesem Hintergrund soll im Folgenden ein Überblick über diese Studien zu MPH-bedingten durchschnittlichen Blutdruckveränderungen bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS gegeben werden:

Liang et al. (2018) veröffentlichten eine Übersichtsarbeit mit Meta-Analyse zu Placebo-kontrollierten Studien bei Patienten unter Therapie mit MPH. Sie kommen zu dem Ergebnis eines ‚signifikanten Anstiegs‘ des gemittelten SBD unter einer MPH-Einnahme verglichen mit Placebo.<sup>2</sup> Auch in der Studie von St. Amour et al. (2018) wurde ein statistisch signifikanter durchschnittlicher Blutdruckanstieg um 3 mmHg systolisch und diastolisch unter einer MPH-Einnahme über einen nicht genau definierten Zeitraum beschrieben. Die Kinder und Jugendlichen nahmen allerdings unterschiedliche Stimulanzien zu sich (Dextroamphetamin oder MPH), sodass der gemessene Anstieg von Blutdruck und auch Herzfrequenz nicht eindeutig auf MPH zurückgeführt werden kann. Sayer et al. (2016) dokumentierten für 207 Kinder mit ADHS einen statistisch signifikanten Anstieg des SBD und des DBD um durchschnittlich 5-6 mmHg nach achtwöchiger MPH-Einnahme im Vergleich zum Ausgangswert. An diese Titrationsphase schloss sich eine einjährige Nachbeobachtungszeit an, während der sich der durchschnittliche systolische Blutdruckwertwert der Studiengruppe wieder dem Ausgangswert näherte. Kinder mit vorbestehender arterieller Hypertonie waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen worden. Lamberti et al. (2015) beobachteten bei 54 Kindern und Jugendlichen mit ADHS einen statistisch signifikanten Anstieg des Blutdrucks um durchschnittlichen ca. 4 mmHg systolisch und diastolisch zwei Stunden nach MPH-Einnahme. Aus dem Zeitraum von März 2009 bis Januar 2014 liegen gemäß dem

---

<sup>2</sup> Die Studie von Liang et al. (2018) inkludiert die weiter unten aufgeführten Studien von Findling et al. (2001) und Silva et al. (2005).

Review von Awudu und Besag (2014) acht weitere Studien vor, welche die durchschnittlichen Blutdruckveränderungen bei Kindern und Jugendlichen unter einer ADHS-Therapie mit MPH untersuchten. Ihre Ergebnisse reichen von der Feststellung keiner statistisch signifikanten durchschnittlichen Veränderung des Blutdrucks unter langzeitiger MPH-Einnahme (Yildiz et al. 2011; Arcieri et al. 2012; Cho et al. 2012; Vitiello et al. 2012) bis hin zu einem statistisch zwar signifikanten, klinisch aber moderaten Anstieg des Blutdrucks um durchschnittlich 2-4 mmHg systolisch und 1-3 mmHg diastolisch unter langzeitiger MPH-Einnahme (Green et al. 2011; Mick et al. 2011). Zwei Studien dokumentierten zwar einen moderaten durchschnittlich Anstieg des Blutdrucks um systolisch 0,3-2,4 mmHg und diastolisch 1,7 mmHg sowie der Herzfrequenz um 5,0-5,2 Schläge/min unter siebenwöchiger (Coghill et al. 2013) bzw. sechsmonatiger MPH-Einnahme (Findling et al. 2010), machten jedoch keine Angabe zur Signifikanz ihrer Beobachtungen. Eine dieser beiden Studien, die Untersuchung von Findling et al. (2010), untersuchte dabei interessanterweise die Verträglichkeit und Effektivität von transdermal appliziertem MPH im Gegensatz zu allen anderen genannten Studien, in denen MPH in der gebräuchlichen oralen Darreichungsform verwendet wurde. In dem Zeitraum von 1995 bis Februar 2009 erschienen laut dem Review von Stiefel und Besag (2010) 15 Arbeiten, welche die durchschnittlichen Blutdruckveränderungen bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS unter einer MPH-Einnahme untersuchten: Ein statistisch signifikanter, klinisch jedoch nur ‚moderater‘ bzw. ‚geringer‘ durchschnittlicher Anstieg des SBD und bzw. oder DBD fand sich in acht der 15 Studien. Dieser trat innerhalb von Stunden nach MPH-Einnahme (Findling et al. 2001; Silva et al. 2005; Martin et al. 2007) bzw. innerhalb der ersten acht Therapiewochen (McGough et al. 2006; Wilens et al. 2006) bzw. in einer länger als acht Wochen andauernden MPH-Anwendung auf (Kratochvil et al. 2002; Wilens et al. 2004; 2005). In den übrigen Studien wurden keine relevanten durchschnittlichen Veränderungen des Blutdrucks beobachtet (Gadow et al. 1999; Wolraich et al. 2001; Greenhill et al. 2002; Stein et al. 2003; Findling et al. 2006; Gau et al. 2006; Findling et al. 2007). Aus dem Zeitraum 1975 - 1995 liegen laut der Literaturrecherche von Rapport und Moffitt (2002) zum MPH-Einfluss auf den Blutdruck minderjähriger Patienten mit ADHS insgesamt zehn Studien vor. Sieben von ihnen verzeichneten einen statistisch signifikanten Anstieg des SBD um durchschnittlich 3,3-8 mmHg und bzw. oder des DBD um durchschnittlich 1,5-14 mmHg im Vergleich zur Placebogruppe (Ballard 1976; Conners und Taylor 1980; Winsberg et al. 1982; Garfinkel et al. 1983; Brown und Sexson 1989; Tannock et al. 1989) bzw. im Vergleich zu den individuellen Ausgangswerten vor MPH-Einnahme (Satterfield et al. 1980). Die übrigen drei der zehn Studien stellten keine signifikante Blutdruckveränderung unter MPH im Vergleich

zur Placebogruppe fest (Greenberg und Yellin 1975; Brown et al. 1984) bzw. im Vergleich zu keiner Medikamentengabe (Zeiner 1995).

In der Zusammenschau ist die Zahl der Studien, welche die durchschnittliche, unter der MPH-Einnahme beobachtete Blutdruckveränderung von Kindern und Jugendlichen mit ADHS untersuchte, groß. Um die kurz- und langfristige Belastung des Herz-Kreislauf-Systems für den einzelnen Patienten mit ADHS einschätzen zu können, ist die Information, dass MPH höchstens moderate durchschnittliche Blutdruckveränderung hervorruft, jedoch nicht ausreichend. Es ist zusätzlich wichtig zu erfahren, wie hoch die Wahrscheinlichkeit extremer Blutdruckveränderungen bei Einzelpersonen oder Subgruppen ist. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit zur Durchführung der vorliegenden Arbeit mit ihrer gezielten Erfassung der Häufigkeit und Schwere der unter MPH auftretenden *individuellen* Blutdruckveränderungen. Denn erst die Kenntnis über Quantität und Qualität der individuellen Blutdruckveränderungen ermöglicht die Einschätzung des kardiovaskulären Risikos, dem sich der einzelne durch die MPH-Einnahme aussetzt. Diese Einschätzung ist wesentliche Voraussetzung zur individuellen Abwägung von Nutzen und Schaden einer geplanten oder fortzuführenden Therapie mit MPH. Die hohe weltweite Prävalenz der ADHS sowie der enorm hohe Stellenwert, den die medikamentöse Therapie mit MPH für die Betroffenen einnimmt, unterstreichen die Notwendigkeit, mehr Kenntnis über Blutdruckveränderungen während der MPH-Einnahme zu erlangen. Wichtig ist diese Kenntnis für die Betroffenen selbst und für Ärzte, die in die Betreuung von Patienten mit ADHS involviert und für deren Schutz mitverantwortlich sind.

## **1.1 Die Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung (ADHS)**

Das folgende Kapitel soll ein tiefergehendes Verständnis des Krankheitsbildes der ADHS vermitteln. Einführend wird die ADHS in den gesellschaftlich-historischen Kontext eingeordnet. Anschließend werden der Symptomkomplex der ADHS und dessen klinische Diagnosekriterien erläutert. Das Unterkapitel über die Ätiopathogenese der ADHS dient dem Aufzeigen von Ansatzpunkten für eine kausale ADHS-Therapie mit dem Wirkstoff MPH, dessen unerwünschter Wirkung auf den Blutdruck die zentrale Rolle in dieser Arbeit zukommt. Das abschließende Unterkapitel über das multimodale Behandlungskonzept der ADHS ordnet schließlich die Therapie mit MPH in das gängige Behandlungsschema der ADHS ein. Hierbei soll die große Relevanz verdeutlicht werden, welche MPH unter allen Therapieoptionen für die ADHS-Betroffenen einnimmt.

### 1.1.1 Gesellschaftlich-historischer Kontext

Nervös, unruhig, umherzappelnd, impulsiv und unaufmerksam – ein solch auffälliges Verhalten bei Kindern und Jugendlichen wird heute unter der Bezeichnung ‚Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung‘ zusammengefasst. Bereits 1851 beschrieb es der Frankfurter Allgemeinarzt und Psychiater Heinrich Hoffmann in seiner Kinderbucherzählung über den ‚Zappelphilipp‘ (Hoffmann 2014). Was zum damaligen Zeitpunkt in gutbürgerlichen Verhältnissen schlicht als ‚Unart‘ angesehen wurde, erlangte jedoch bald Krankheitswert: Vermutete man in den 1950er Jahren zunächst eine Hirnleistungsstörung auf dem Boden frühkindlicher Hirnschädigungen als Ursache der beschriebenen Verhaltensauffälligkeiten, war man sich Jahrzehnte später nicht einig darüber, ob man es mit einer tatsächlichen Erkrankung, einer Verhaltensstörung, einer Behinderung oder einer Variation der kindlichen Entwicklung zu tun hatte (Seidler 2004). Die betroffenen Kinder sahen sich indessen aufgrund ihres von der Norm abweichenden Verhaltens von je her einem immensen gesellschaftlichen Druck ausgesetzt. Dieser lässt sich – für Deutschland gesprochen – in Teilen durch die gesellschaftliche Orientierung an Tugenden wie Ordnung, Pünktlichkeit und Selbstbeherrschung erklären sowie durch die Erwartung der Gesellschaft, sich kein schulisches oder berufliches Versagen leisten zu können (Seidler 2004). Der Druck, der auf die Kinder wirkt, trifft auch deren Eltern und Lehrer: Ihre insuffiziente Erziehung sei Grund für die Undiszipliniertheit und das schulische Versagen der Schützlinge. Eine schnelle Lösung des ‚Problems‘ wurde in der Medikamentengabe gesucht – und vermeintlich gefunden (Seidler 2004). Im Jahr 1937 beschrieb der US-amerikanische Psychiater Charles Bradley die ‚spektakuläre‘ Wirkung des Amphetamins Bazedrin, das bis dahin als Antiasthmikum genutzt wurde, auf die Schulleistung von 14 verhaltensauffälligen Kindern (Bradley 1937, S. 578). In den 1940ern gelang dem italienischen Chemiker Leandro Panizzon schließlich die chemische Synthese des bis heute in der ADHS-Therapie gebräuchlichen Psychostimulans MPH (Panizzon 1944; NCBI 2016). Seine Popularität nahm in den folgenden Jahrzehnten rasant zu, sodass sein kalkulierter globaler Konsum im Jahr 2013 einen Spitzenwert von 72 Tonnen erreichte (etwa 2,4 Billionen definierte Tagesdosen à 30 mg MPH) (INCB 2016). Infolge eines zunehmenden Missbrauchs des leistungsfördernden Medikamentes durch Kinder und Erwachsene wurden fachspezifische Mindestanforderungen als Voraussetzung für die ärztliche Wirkstoffverschreibung formuliert und vorgeschrieben. Auch gab er Anlass zur Erforschung der ADHS sowie zur Erarbeitung entsprechender ADHS-Diagnose- und Therapieleitlinien (Seidler 2004).



### 1.1.2 Symptome und Diagnosekriterien der ADHS

Die ADHS stellt eine psychische Störung dar, die zu den Verhaltens- und emotionalen Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend zählt (DIMDI 2016, ICD-Code F90-F98). Als Leitsymptome gelten Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität in unterschiedlichen Ausprägungen. Definitionsgemäß sind die Betroffenen auch in ihrer sozialen, schulischen oder beruflichen Funktionsfähigkeit beeinträchtigt (DGKJP et al. 2017). Unter dem Aufmerksamkeitsdefizit als erst genanntes Leitsymptom versteht man eine mangelnde Ausdauer bei kognitiv anspruchsvollen Beschäftigungen. So lassen sich die betroffenen Kinder und Jugendlichen mit Aufmerksamkeitsdefizit durch äußere Reize leicht ablenken und haben die Tendenz, von einer unvollendeten Tätigkeit zur nächsten zu wechseln (Bundesärztekammer 2005). Die Hyperaktivität als zweites ADHS-Leitsymptom drückt sich in einer desorganisierten, unregulierten und überschießenden Aktivität aus. So schaffen es Betroffene kaum, auf ihrem Stuhl ruhig sitzenzubleiben, wenn es beispielsweise im Schulunterricht von ihnen erwartet wird. Stattdessen laufen sie herum, sind auch bei gewöhnlich leisen Aktivitäten verhältnismäßig laut und lassen sich weder durch den sozialen Kontext noch durch ausgesprochene Verbote in ihrem exzessiven Bewegungsdrang einschränken (Bundesärztekammer 2005). Die Impulsivität als drittes Leitsymptom ist charakterisiert durch abrupte motorische oder auch verbale Aktionen, die vom sozialen Umfeld häufig als unangemessen empfunden werden. So können Kinder und Jugendliche mit ADHS oftmals nicht abwarten, bis sie bei Spielen oder Gruppensituationen an der Reihe sind; stattdessen fallen sie anderen ins Wort oder unterbrechen andere bei deren Tätigkeiten (Bundesärztekammer 2005).

Eine mit der ADHS einhergehende Distanzstörung der Kinder und Jugendlichen in der zwischenmenschlichen Beziehung insbesondere mit Erwachsenen ist ‚häufig‘ (DIMDI 2016, ICD-Code F90.-). Auch gehen die aus der psychischen Störung resultierenden psychosozialen Funktionsbeeinträchtigungen der Betroffenen oftmals einher mit psychiatrischen Begleiterscheinungen. Zu diesen Begleiterscheinungen zählen Lernschwierigkeiten, Angststörungen, Depressionen und oppositionelles Trotzverhalten (August et al. 1996). Die ersten drei kommen v. a. bei Betroffenen vor, bei denen die Unaufmerksamkeit im Vordergrund steht. Depressionen und oppositionelles Trotzverhalten hingegen sind v. a. als Begleiterscheinungen bei ADHS-Betroffenen mit vorwiegend hyperaktiv-impulsiver Symptomatik zu beobachten (AG ADHS 2009). Ausgesprochen positive Eigenschaften wie Ideenreichtum und künstlerische Kreativität werden ebenfalls mit der ADHS assoziiert. Hinzu kommen eine hohe Begeisterungsfähigkeit sowie Hilfsbereitschaft und ein ausgeprägter Gerechtigkeitssinn (AG ADHS 2009).

In der vorliegenden Arbeit richtete sich die Diagnose einer ADHS gemäß den deutschen (DGKJP et al. 2007) und europäischen ADHS-Leitlinien (Taylor et al. 2004) nach den Kriterien der *International Classification of Diseases (ICD), Version 10*:<sup>3</sup> Die Diagnose einer ADHS kann klinisch gestellt werden, wenn sich bei einem Betroffenen die beiden Hauptmerkmale Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität über mehr als sechs Monate hinweg zeigen. Die Symptome müssen dabei erstmals vor dem sechsten Lebensjahr aufgetreten sein. Auch müssen sie andauernd und situationsübergreifend (z. B. in der Schule, im familiären Umfeld, in der Freizeit sowie in der Untersuchungssituation) in einem Ausmaß auftreten, das nicht dem Alter und Entwicklungsstand des Betroffenen entspricht (Bundesärztekammer 2005; DGKJP et al. 2007). Erfasst wird das Vorliegen der ADHS-Hauptsymptome durch eine klinische Exploration und Anamnese sowie durch standardisierte Fragebögen für die Eltern, die Erzieher bzw. Lehrer sowie die ADHS-Betroffenen selbst (Bundesärztekammer 2005). Die Kinder und Jugendlichen können abhängig von der Intensität ihrer Symptomatik, von der Symptomgeneralisierung in verschiedenen Lebensbereichen sowie von der Einschränkung ihres Funktionsniveaus in den betroffenen Lebensbereichen mehr oder weniger stark von der ADHS eingeschränkt sein (DGKJP et al. 2017).

### 1.1.3 Prävalenz der ADHS

Aufgrund der unterschiedlichen Diagnosekriterien der ADHS je nach Klassifikationssystem (ICD, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)* sowie deren zahlreichen Versionen) variieren die Angaben bezüglich der ADHS-Prävalenz. Orientierend kann man jedoch gemäß der von Polanczyk et al. (2015) durchgeführten systematischen Durchsicht von Prävalenzstudien zu mentalen Störungen bei Kindern und Jugendlichen nach DSM- oder ICD-Kriterien davon ausgehen, dass die ADHS weltweit 3,4 % (95 %-KI [2,6 % - 4,5 %]) der Kinder und Jugendlichen betrifft: Das entspricht rund 63 Millionen Minderjährigen. Die Störung lässt sich somit zu den häufigsten psychischen Problemen dieser Altersgruppe zählen (Polanczyk et al. 2015). Dies gilt auch für Deutschland, wo 4,8 % der Kinder und Jugendlichen – vor allem Jungs – von der Störung betroffen sind (Huss et al. 2008).

---

<sup>3</sup> Die genannten Leitlinien sowie die im Folgenden genannten Diagnosekriterien der ADHS waren die zum Zeitpunkt der Patientenrekrutierung gültigen Maßgaben.

#### **1.1.4 Ätiopathogenese der ADHS und Ansatzpunkte für eine Therapie mit MPH**

Bislang konnten weder Ursache noch Pathomechanismus der ADHS umfassend aufgeklärt werden (DGKJP et al. 2017). Eine gängige Hypothese lautet, dass der typischen ADHS-Symptomatik eine Störung des zerebralen Dopamin- und Noradrenalin-Haushaltes innerhalb des fronto-striato-zerebellären Regelkreislauts zugrunde liegt (Cheon et al. 2003; del Campo et al. 2011). Hierfür spricht zum einen, dass eine Störung dieses Regelkreislauts mit einer gestörten Selbstkontrolle über das eigene Verhalten einhergeht, wie es auch bei der ADHS beobachtet wird (del Campo et al. 2011). Zum anderen ist die gute Wirksamkeit von Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern wie MPH auf die Hirnfunktionsstörungen bei ADHS-Betroffenen ein Hinweis darauf, dass bei der ADHS ein relatives extrazelluläres Defizit der genannten Neurotransmitter besteht, auf dessen Grundlage MPH dann seine Wirkung entfaltet (del Campo et al. 2011). Auf molekulargenetischer Ebene werden für die Störung des Neurotransmittersystems Genpolymorphismen mit Bezug zum Dopamin-Haushalt verantwortlich gemacht (Gizer et al. 2009). Dass molekulargenetische Erklärungsansätze am ehesten im Kontext einer multifaktoriellen Genese der ADHS zu verstehen sind, wird durch die zahlreichen Einfluss- und Risikofaktoren deutlich, die ebenfalls mit der Entwicklung einer ADHS in Verbindung stehen: Umwelteinflüsse, die in utero auf das noch Ungeborene einwirken, sind das mütterliche Rauchen (Laucht und Schmidt 2004) und der mütterliche Heroinkonsum (Ornoy et al. 1996; 2001). Weitere Risikofaktoren sind ein sehr niedriges Geburtsgewicht (Botting et al. 1997) sowie Ereignisse in den ersten Lebensmonaten, die den Einsatz eines Inkubators, einer Sauerstofftherapie, einer Vollnarkose oder einer Operation erforderlich machen (Ben-Amor et al. 2005). Gemeinsam ist den genannten Ereignissen, dass sie womöglich mit einer zerebralen Sauerstoffunterversorgung des Säuglings einhergehen (Ben-Amor et al. 2005). Des Weiteren konnten mäßige bis schwere traumatische Kopfverletzungen bei Kindern ohne vorbestehende ADHS als Risikofaktor für die Entwicklung einer sekundären ADHS bestätigt werden (Gerring et al. 1998). Letztendlich bleibt die genaue Ätiopathogenese der ADHS jedoch unklar. Das Modell eines zerebralen Dopamin- und Noradrenalin-Ungleichgewichts erklärt zwar die Wirksamkeit von MPH, ist jedoch nur eines von vielen Erklärungsmodellen.

### **1.1.5 Multimodales Behandlungskonzept der ADHS**

Das multimodale Behandlungskonzept der ADHS umfasst je nach individueller Indikationsstellung ein kognitionsbasiertes Selbstinstruktionstraining und Selbstmanagement für den Betroffenen, psychoedukatorische Maßnahmen für den Betroffenen sowie dessen Erzieher, familien- und verhaltenstherapeutische Ansätze, pädagogische Herangehensweisen und schließlich die Pharmakotherapie (Perrin et al. 2001; Banaschewski et al. 2006; DGKJP et al. 2017). Der Einsatz von Pharmaka erfolgt in der Regel dann, wenn nicht-medikamentöse Interventionen allein die gewünschte Wirkung nicht erzielen. Ist die Hyperaktivität allerdings stark ausgeprägt und tritt situationsübergreifend auf, so kann nach ausführlicher Psychoedukation eine primäre Pharmakotherapie angezeigt sein. Dies gilt in denjenigen Fällen, in denen die hyperkinetische Symptomatik den Betroffenen oder sein Umfeld in psychosozialer Hinsicht erheblich beeinträchtigt und so beispielsweise die Eltern-Kind-Beziehung massiv belastet oder eine Umschulung in eine Sonderschule erforderlich machen würde (DGKJP et al. 2017). Die Pharmakotherapie der ADHS erfolgt in Deutschland vor allem mit dem psychostimulierenden Wirkstoff MPH (Lohse und Müller-Oerlinghausen 2013), welcher entsprechend der einstimmigen Empfehlung nationaler wie internationaler Leitlinien als Medikament der ersten Wahl gilt bei der pharmakologischen ADHS-Therapie von Kindern und Jugendlichen (Seixas et al. 2012). Obwohl sein Einsatz nicht bei allen Kindern und Jugendlichen mit ADHS indiziert ist und erst nach sorgfältiger Abwägung des Schweregrades der Symptomatik sowie der durch sie verursachten Belastung im Alltag erfolgen sollte (Banaschewski et al. 2006; Fachinformationsverzeichnis Deutschland 2018; DGKJP et al. 2017), liegt im Allgemeinen nur eine geringe ärztliche Überwindungsschwelle zur Medikamentenverordnung von MPH vor (Hamilton et al. 2011). Dies mag durch die herausragende Wirksamkeit von MPH auf die ADHS-Hauptsymptome begründet sein (Hechtman und Greenfield 2003) sowie durch die positive Beeinflussung der akademischen Leistung und des emotionalen Zustandes der ADHS-Betroffenen (Hechtman et al. 2004). In diesen Bereichen nämlich hat sich MPH gegenüber den nicht-pharmakologischen Behandlungsansätzen überlegen gezeigt. Der Vorteil eines weiterhin empfohlenen multimodalen Behandlungskonzeptes besteht jedoch darin, dass es zur ADHS-Symptomlinderung signifikant geringere MPH-Dosen erforderlich macht als eine alleinige Pharmakotherapie. Dies ist hinsichtlich der zahlreichen unerwünschten Wirkungen von MPH bedeutsam, da diese für gewöhnlich mit der Höhe der Dosierung korrelieren (The MTA Cooperative Group 1999).

## 1.2 Physiologie und Pathophysiologie des arteriellen Blutdrucks

Die Europäische Kommission hat Bedenken geäußert über die kardiovaskuläre Belastung, die mit der Anwendung des Wirkstoffes MPH einhergeht (BfArM 2008). Um zu verstehen, auf welche Weise MPH in die Regulation des Blutdrucks eingreift und warum ein erhöhter Blutdruck eine erhöhte kardiovaskuläre Belastung bedeutet, sind Kenntnisse über die Physiologie und Pathophysiologie des Herz-Kreislauf-Systems nötig. Beide werden im Folgenden in dem Ausmaß beschrieben, wie es für das Verständnis der Einflussnahme von MPH auf den Blutdruck erforderlich ist. Hieran schließt sich die Definition der arteriellen Hypertonie im Kindes- und Jugendalter an. Ein Abschnitt zur arteriellen Hypotonie schließt das Kapitel ab. Die arterielle Hyper- und Hypotonie sind für die vorliegende Arbeit von Bedeutung, da es unter der MPH-Einnahme zu relevanten Blutdruckveränderungen kommen kann – und somit zu relevanten Blutdruckanstiegen wie auch -abfällen mit entsprechenden klinischen Konsequenzen.

### 1.2.1 Der arterielle Blutdruck und seine wichtigsten Einflussfaktoren

Während der systolischen Beschleunigung der kardialen Ejektionsfraktion entwickelt sich in der aufsteigenden Aorta aufgrund der Massenträgheit des Blutes eine Druckwelle. Diese Druck- oder auch Pulswelle eilt mit einer Geschwindigkeit von 5 bis 10 m/s der trägen Blutsäule in Richtung Peripherie voraus. Da der Herzmuskel nach Ejektion des Schlagvolumens zunächst wieder erschlafft, sinkt der Druck in den arteriellen Gefäßen in der nun einsetzenden Diastole ab. Mit der nächsten systolischen Herzaktion wird er dann unter der erneuten Druckbelastung wieder ansteigen, ohne in der Diastole den Nullwert erreicht zu haben. Durch die periodische Entstehung von Druckwellen bei jeder Herzaktion ergibt sich schließlich der rhythmische Druckpuls, der über den arteriellen Blutgefäßen palpieren kann (Brandes und Busse 2010). Der bei der arteriellen Blutdruckmessung bestimmte systolische Blutdruck (SBD) stellt das Maximum einer Druckpulskurve dar, der diastolische Blutdruck (DBD) dagegen das Minimum. Die Differenz zwischen beiden wird als Pulsdruck bezeichnet (Kuschinsky 2005). Der Pulsdruck geht in die Berechnung des arteriellen Mitteldrucks ein, der sich durch die Bestimmung des Integrals der Druckpulskurve über die Zeit ergibt bzw. sich näherungsweise durch die folgende Formel bestimmen lässt:  $MAD = DBD + \frac{1}{3} (SBD - DBD) = DBD + \frac{1}{3} PD$  mit MAD = mittlerer arterieller Druck [mmHg]; DBD = diastolischer Blutdruck [mmHg]; SBD = systolischer Blutdruck [mmHg]; PD = Pulsdruck [mmHg]. Der MAD ist von Bedeutung, da er den für die Organdurchblutung effektiv wirksamen Perfusionsdruck abbildet (Brandes

und Busse 2010). Er bleibt im Verlauf der arteriellen Strombahn weitgehend konstant (Weber 2010). Die Höhe des SBD und DBD – und somit des MAD – ist entsprechend dem Ohm'schen Gesetz abhängig vom peripheren Widerstand sowie vom Herzzeitvolumen (Ehmke 2018):  $BD = PSW * HZV = PSW * SV * HF$  mit  $BD =$  arterieller Blutdruck [mmHg];  $HF =$  Herzfrequenz [Schläge/min];  $HZV =$  Herzzeitvolumen [ $\frac{l}{min}$ ];  $PSW =$  peripherer Strömungswiderstand [ $\frac{mmHg*min}{l}$ ];  $SV =$  Schlagvolumen [ml]. Der periphere Strömungswiderstand, der insbesondere für die Regulation der Organdurchblutung von Bedeutung ist, wird bestimmt durch den Radius der Widerstandsgefäße: Eine Vasokonstriktion geht mit einem Anstieg des peripheren Widerstandes und somit des arteriellen Blutdrucks einher, eine Vasodilatation bewirkt einen Abfall beider Parameter. Als Vasokonstriktoren sind u. a. die Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin wirksam, aber auch Angiotensin II und das Antidiuretische Hormon (ADH, auch Vasopressin), welche dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System angehören (Grissmer 2010). Als Vasodilatator wirkt u. a. Dopamin über  $D_1$ -Rezeptoren (Pivonello et al. 2007). Wie noch in Kapitel 1.3.4 *Wirkmechanismus von MPH auf das Herz-Kreislauf-System* dargestellt wird, nimmt der Wirkstoff MPH über die hier genannten vasoaktiven Botenstoffe Einfluss auf den arteriellen Blutdruck.

Das Herzzeitvolumen als zweiter Faktor der Ohm'schen Gleichung beeinflusst ebenfalls den Blutdruck. Dabei bewirkt eine Anhebung des Herzzeitvolumens eine Anhebung des arteriellen Blutdrucks, eine Absenkung des Herzzeitvolumens bewirkt bei unverändertem Gefäßwiderstand eine Abnahme des Blutdrucks. Eine Zunahme des Plasma- und folglich Herzzeitvolumens ist u. a. eine ADH-vermittelte Folge einer vermehrten renalen Wasserreabsorption. Auch Angiotensin II und Aldosteron können direkt durch eine vermehrte renale Natriumreabsorption sowie indirekt über die Stimulation einer vermehrten ADH-Freisetzung zu einer gesteigerten renalen Wasserreabsorption mit konsekutiver Steigerung des Plasma- und Herzzeitvolumens führen (Kurtz und Wagner 2010). Neben einer Erhöhung des Plasmavolumens führt ein Anstieg der Herzfrequenz zu einer Zunahme des Herzzeitvolumens. Die Herzfrequenz steigt z. B. bei Aktivitätssteigerung des sympathoadrenalen Systems über die  $\beta_2$ -vermittelte Adrenalinwirkung (Deutzmann 2010). Auch auf die hier beschriebenen Mechanismen vermag MPH einzuwirken (siehe Kapitel 1.3.4 *Wirkmechanismus von MPH auf das Herz-Kreislauf-System*).

Da das arterielle Gefäßsystem eine Vielzahl von Bifurkationen aufweist und auch der Gefäßquerschnitt und die Gefäßwandelastizität zwischen den Gefäßabschnitten variieren, kommt es an diesen Orten durch eine Änderung des Wellenwiderstandes zu einer teilweisen Reflexion der initialen Pulswelle (Weber 2010). Indem sich die

reflektierte Pulswelle unmittelbar auf die antegrade Pulswelle auflagert, summieren sich die Pulswellenamplituden in jedem einzelnen Punkt auf. In den peripheren Gefäßen führt dies zu einem Anstieg des SBD. In den zentralen Gefäßen hingegen, wo die reflektierte Pulswelle aufgrund der räumlichen Distanz zu den peripheren Gefäßen erst in der Diastole desselben Herzzyklus eintrifft, kommt es zu einer Erhöhung des DBD. Letzterer ist entscheidend für die Versorgung des Herzmuskels (Weber 2010). Wichtige Einflussgrößen auf den Zeitpunkt des Eintreffens der reflektierten Pulswelle in der ascendierenden Aorta sind die Herzfrequenz, die Körperlänge und die Pulswellengeschwindigkeit: Da eine niedrige Herzfrequenz mit einer relativ langen Auswurfphase und einem entsprechend länger dauernden Herzzyklus einhergeht, trifft die reflektierte Pulswelle, deren Geschwindigkeit von der Herzfrequenz entkoppelt ist, in der immer noch andauernden Systole des jeweiligen Herzzyklus in der Aorta ascendens ein. Die reflektierte Pulswelle erhöht dort die systolische Blutdruckspitze. Umgekehrt führt eine schnelle Herzfrequenz entsprechend zu einer Erhöhung des DBD, da der Herzzyklus bereits bis zur Diastole fortgeschritten ist, wenn die reflektierte Pulswelle in der Aorta eintrifft (Avolio et al. 2009). Aus der Körperlänge als zweitem Einflussfaktor ergibt sich schließlich die Gefäßlänge und somit die für die retrograde Pulswelle zu überwindende Distanz: Eine geringere Körperlänge führt dabei zu einem früheren Eintreffen der reflektierten Pulswelle in dem betrachteten Herzzyklus in der ascendierenden Aorta mit entsprechenden Konsequenzen für den Blutdruck (Avolio et al. 2009). Des Weiteren wird der Zeitpunkt des Eintreffens der reflektierten Pulswelle in den zentralen Gefäßen von der Pulswellengeschwindigkeit beeinflusst: Entsprechend dem inversen Zusammenhang zwischen der Gefäßwandelastizität und der Pulswellengeschwindigkeit herrscht in den herznahen elastischen Gefäßen eine langsame Pulswellengeschwindigkeit von ca.  $5 \frac{\text{m}}{\text{s}}$  in der Aorta ascendens. Sie wird in Richtung Peripherie mit der abnehmenden Gefäßwandelastizität entsprechend schneller und erreicht ca.  $10 \frac{\text{m}}{\text{s}}$  in den Beinarterien (Weber et al. 2008). Kommt es im Rahmen der physiologischen Gefäßalterung zu einer Versteifung der großen Arterien mit entsprechender Abnahme ihrer Gefäßwandelastizität, so resultiert daraus eine Beschleunigung der lokalen Pulswellengeschwindigkeit. Folge ist ein verfrühtes Eintreffen der reflektierten Pulswelle in den großen Arterien bereits während der Systole desselben Herzzyklus mit einem Anstieg des zentralen SBD. Der gleichzeitige Abfall des zentralen DBD bedingt dabei eine verschlechterte Koronarperfusion (Weber 2010). MPH kann Einfluss auf den Zeitpunkt des Eintreffens der reflektierten Pulswelle in der ascendierenden Aorta nehmen: Zum einen kann unter MPH ein Herzfrequenzanstieg auftreten (Stowe et al. 2002; Samuels et al. 2006). Zum anderen führt ein erhöhter Blutdruck, wie er unter MPH

beobachtet wird (Liang et al. 2018), bei langjähriger Persistenz zu einer beschleunigten Gefäßwandalterung mit Versteifung der Gefäßwand und Akzeleration der lokalen Pulswellengeschwindigkeit (Lakatta und Levy 2003; Mortensen et al. 2010).

### 1.2.2 Tageszeitliche Blutdruckschwankungen

Der Blutdruck zeigt eine zirkadiane Rhythmik: Am Tag sind zwei Blutdruckspitzen zu beobachten, eine am frühen Vormittag und eine am späten Nachmittag. Nachts fallen der SBD und DBD um 10-20 mmHg ab (Brandes und Busse 2010; Grissmer 2010). Dieser nächtliche Blutdruckabfall wird als Dipping bezeichnet und auch in dieser Arbeit bei den Kindern und Jugendlichen untersucht. Er sollte  $\geq 10\%$  der individuellen Blutdrucktageswerte betragen (Urbina et al. 2008). Ein geringeres oder gar fehlendes Dipping kann bei Schlafstörungen auftreten (Agarwal und Light 2010), im Rahmen einer unbehandelten arteriellen Hypertonie aber auch Hinweis auf eine Hypertonie sekundärer Genese sein (Seeman et al. 2005).

### 1.2.3 Die arterielle Hypertonie im Kindes- und Jugendalter

Ein erhöhter Blutdruck im Kindes- und Jugendalter ist meist asymptomatisch. Unter Umständen kann er sich aber klinisch äußern durch Kopfschmerzen, Sehstörungen, Schwindel, Übelkeit oder Erbrechen (Seeman et al. 2019). Bei Verdacht auf eine arterielle Hypertonie ist gemäß der *Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie* (DGPK) sowie der *European Society of Hypertension* (ESH) eine sorgfältige Abklärung mithilfe einer Langzeitblutdruckmessung bzw. mindestens zweier Blutdruckeinzelmessungen zu drei verschiedenen Gelegenheiten geboten (Hager et al. 2015; Lurbe et al. 2016). Sollte sich der Verdacht einer arteriellen Hypertonie bestätigen, ist eine weitere diagnostische Abklärung geboten. Sofern keine Ursache des Bluthochdrucks gefunden werden kann, ist die Einleitung einer geeigneten Therapie indiziert. Eine Therapie umfasst Interventionen zur Lebensstiländerung (z. B. mehr Bewegung, kochsalzarme Ernährung) und ggf. eine unterstützende Pharmakotherapie (Hager et al. 2015; Lurbe et al. 2016). Doch ab wann liegt eine arterielle Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen vor? Die für Erwachsenen geltenden Blutdruckgrenzwerte, anhand derer der gemessene Druck als hypo-, normo- oder hypertensiv klassifiziert wird, sind risikoadaptiert. Das bedeutet, dass sich die Grenzwerte an den kardiovaskulären Konsequenzen orientieren, die mit dem Über- oder Unterschreiten eines bestimmten Blutdruckwertes assoziiert sind (Williams et al. 2018). Eine solche risikoadaptierte Einteilung des Blutdrucks existiert für Kinder und Jugendliche nicht. Stattdessen basiert die Definition eines ‚normalen‘ oder ‚hohen‘ Blutdrucks in diesen Altersklassen auf der



statistischen Normalverteilung der Blutdruckwerte von gesunden Kindern und Jugendlichen (Lurbe et al. 2016). Diese Werte wurden im Rahmen großangelegter Gesundheitsuntersuchungen wie derjenigen der U. S. amerikanischen *National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP) Working Group on Children and Adolescents* (NHBPEP Working Group on Children and Adolescents 2005) oder der *Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland* (KiGGS) erhoben (Neuhauser und Thamm 2007). Da sich der Blutdruck bei heranwachsenden Jungen und Mädchen mit dem Alter und der Körpergröße stetig ändert, richten sich die Blutdruckgrenzwerte im Kindes- und Jugendalter nach den Geschlechts-, Alters- und Größen-adaptierten Perzentilen der gewählten Vergleichspopulation. Der Blutdruck eines Kindes oder Jugendlichen liegt definitionsgemäß im normotensiven Bereich, wenn sowohl der SBD als auch der DBD unterhalb der 90. Perzentile der Referenzpopulation liegen. Ab der 90. Perzentile spricht man vom prähypertensiven Blutdruckbereich, ab der 95. Perzentile vom hypertensiven Blutdruckbereich (NHBPEP Working Group on Children and Adolescents 2005; Neuhauser et al. 2013; Hager et al. 2015; Lurbe et al. 2016). Eine arterielle Hypotonie liegt vor, wenn die Blutdruckwerte auf oder unter der 5. Perzentile der Referenzpopulation liegen (Haque und Zaritsky 2007; Shieh et al. 2013).

#### **1.2.4 Die arterielle Hypotonie im Kindes- und Jugendalter**

Eine konstitutionelle arterielle Hypotonie bei Kindern und Jugendlichen liegt vor, wenn sich der SBD oder DBD oder beide Werte unterhalb der 5. Perzentile oder aber unterhalb der zweiten Standardabweichung der Alters- und Geschlechts-adaptierten Werte der Referenzpopulation befinden. Wie schon bei der Definition der arteriellen Hypertonie sind auch die Grenzwerte der arteriellen Hypotonie statistisch begründet und nicht symptom- oder gar risikoadaptiert (Haque und Zaritsky 2007; Shieh et al. 2013).

### **1.3 Der Wirkstoff Methylphenidat-Hydrochlorid (MPH)**

Dieses Kapitel dient der Vorstellung des Wirkstoffes MPH, um dessen unerwünschte Wirkung auf den Blutdruck es in dieser Arbeit geht. Es wird zunächst auf rechtliche Vorgaben zum MPH-Gebrauch eingegangen sowie gezielt auf die Anwendungsmodalitäten von MPH zur ADHS-Therapie bei Kindern und Jugendlichen. Die anschließenden Erläuterungen über die molekularen Zielstrukturen von MPH und dessen Wirkmechanismen auf das Herz-Kreislauf-System bilden die theoretische Grundlage für die unter der MPH-Einnahme auftretenden Blutdruckveränderungen, die in dieser Arbeit untersucht wurden.

#### **1.3.1 Rechtliche Bestimmungen zum MPH-Gebrauch**

MPH fällt unter die *Konvention über Psychotrope Substanzen*, ein Abkommen der Vereinten Nationen von 1971, das den Gebrauch psychotroper Substanzen auf medizinische und wissenschaftliche Zwecke begrenzt (UNODC 2013). Dadurch soll einem Substanzmittelmissbrauch vorgebeugt werden. Da MPH der am zweitstärksten regulierten Gruppe aller kontrollierten psychotropen Substanzen angehört, ist es Regelungen hinsichtlich seiner Produktion, seines Handels und seiner Distribution unterworfen. Auch unterliegt es innerhalb der Vereinten Nationen der Verschreibungspflicht (UNODC 2013). In Deutschland ist MPH seit seiner Markteinführung 1954 (Schmutz 2004) für die Behandlung der ADHS bei Kindern sowie seit 2011 auch bei Erwachsenen zugelassen (BfArM 2011). Darüber hinaus findet MPH bei Kindern und Erwachsenen sachgemäß Anwendung zur Therapie der Narkolepsie (Fachinformationsverzeichnis Deutschland 2018).

#### **1.3.2 Dosierung, Art und Dauer der MPH-Anwendung zur ADHS-Therapie**

MPH wird zur ADHS-Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit der niedrigsten Dosis von 5 mg eintitriert und abhängig von erwünschten und unerwünschten Wirkungen in wöchentlichen Abständen um jeweils 5-10 mg aufdosiert. Die Tagesdosis, die 60 mg nicht überschreiten soll, wird bei unretardierten Präparaten auf zwei bis drei Einzelgaben über den Tag verteilt (Fachinformationsverzeichnis Deutschland 2018). Die ADHS-Behandlung mit MPH muss laut der EU-weit einheitlichen Produktinformationen der MPH-haltigen Medikamente unter der Aufsicht eines diesbezüglich erfahrenen Arztes geschehen. Dieser muss den individuellen Nutzen der Therapie mit MPH regelmäßig überprüfen, da weder Sicherheit noch Wirksamkeit einer Dauertherapie mit MPH über mehr als zwölf Monate systematisch in kontrollierten Studien untersucht wurden (Fachinformationsverzeichnis Deutschland 2018).

### 1.3.3 Molekulare Zielstrukturen von MPH

Im menschlichen Körper weist MPH eine Affinität zu neuronalen Dopamin- und Noradrenalin-Transportern auf (Kuczenski und Segal 1997; del Campo et al. 2011). Erstere befinden sich in nahezu allen Hirnbereichen, besonders zahlreich jedoch im Striatum, limbischen System, Kortex, Infundibulum und in der Hypophyse (Pivonello et al. 2007). Noradrenalin-Transporter kommen gehäuft vor im Locus coeruleus, Thalamus, Hypothalamus und in den Raphé-Kernen des Hirnstamms (Szabadi 2013). Indem MPH diese zerebralen Transporter hemmt, wird die Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme in die präsynaptischen Nervenzellen unterbunden. In den genannten Regionen kommt es auf diese Weise zu einer Anhebung der extrazellulären Konzentrationen von Dopamin und Noradrenalin (del Campo et al. 2011). Durch das Eingreifen in den zerebralen Dopamin-Haushalt können Kognition, Emotion, Hunger- und Durstgefühl, das Bewegungssystem und endokrine Funktionen beeinflusst werden (Missale et al. 1998). Über die Beeinflussung des zentralen Noradrenalin-Stoffwechsels kann es zu Veränderungen des Schlaf-Wach-Rhythmus, der Vigilanz, der zentral gesteuerten autonomen und endokrinen Stressreaktionen des Körpers, der Gedächtnisleistung und der Schmerzwahrnehmung kommen (Szabadi 2013). Sowohl die erwünschten MPH-Wirkungen auf Motorik und Konzentrationsleistung als auch die unerwünschten MPH-Wirkungen wie eine Appetitlosigkeit mit vermindertem Körperwachstum der Kinder ließen sich folglich auf eine Beeinflussung des zerebralen Dopamin- und Noradrenalin-Haushaltes durch MPH erklären. Des Weiteren kommen Dopamin- und Noradrenalin-Transporter auch im peripheren Nervensystem vor (Missale et al. 1998; Szabadi 2013) und sind potenzielle Zielstrukturen von MPH (s. u.). Die sich hieraus ergebenden Effekte auf den Blutdruck werden im nächsten Unterkapitel erläutert. Keinen Effekt scheint MPH auf die neuronalen Serotonin-Transporter und die Serotonin-Wiederaufnahme in die präsynaptischen Zellen zu haben (Markowitz et al. 2006). Dafür konnte aber eine Bindung von MPH an die Serotonin-Rezeptoren 5-HT<sub>1A</sub> und 5-HT<sub>2B</sub> auf der postsynaptischen Seite nachgewiesen werden. Unklar ist, ob MPH an diesen Rezeptoren agonistisch oder antagonistisch wirkt (Markowitz et al. 2006). Darüber hinaus zeigt MPH eine gewisse Affinität zu muskarinergen Rezeptoren, darunter M<sub>1</sub>-, M<sub>2</sub>-, M<sub>3</sub>-, M<sub>4</sub>- und M<sub>5</sub>-Rezeptoren. Über klinische Konsequenzen wurde bisher allerdings nicht berichtet (Markowitz et al. 2006). Bei lebenden Ratten wurde weiterhin eine starke hemmende Wirkung von MPH auf die zerebrale Monoaminoxidase festgestellt (Szporny und Görög 1961). Eine Kombination von MPH mit einem selektiven, irreversiblen Monoaminoxidase-Hemmer ist aufgrund des Risikos einer hypertensiven Krise beim Menschen kontraindiziert (Fachinformationsverzeichnis Deutschland 2018).

### 1.3.4 Wirkmechanismus von MPH auf das Herz-Kreislauf-System

Von einem unerwünschten MPH-Einfluss auf den Blutdruck wird in der Literatur bereits seit der Entdeckung von MPH berichtet. Damals enthielten die pharmazeutischen MPH-Produkte noch verschiedene MPH-Isomere (d. h. MPH-Moleküle mit unterschiedlicher chemischer Struktur). Das darunter befindliche erythro-Diastereomer von MPH rief allerdings keine stimulierende Wirkung hervor, sehr wohl aber hypertensive Effekte (Szporny und Görög 1961). In der Folge wurde es in den 1950ern zur Verbesserung des therapeutischen Index aus den pharmazeutischen MPH-Produkten isoliert. Die seitdem auf dem Markt erhältlichen MPH-Produkte enthalten das threo-Diastereomer von MPH, meist ein racemisches Gemisch (1:1) aus dessen Enantiomeren d- und l-threo-MPH (Patrick et al. 1987). In den Folgejahren stellte man fest, dass die klinische Wirksamkeit von MPH auf die ADHS-Kernsymptome vorwiegend d-threo-MPH zuzuschreiben ist (Liu et al. 2006). L-threo-MPH scheint hingegen eine hemmende Wirkung auf d-threo-MPH zu haben, sodass aus rein theoretischer Überlegung eine effektive ADHS-Therapie mit dem isolierten d-threo-MPH in geringeren Dosen möglich sein sollte als mit dem Racemat aus d- und l-threo-MPH (Davids et al. 2002). Da die unerwünschten Effekte von MPH auf den Blutdruck ebenfalls durch d-threo-MPH verursacht sind (Liu et al. 2006), verspricht eine Therapie mit reduzierter MPH-Dosierung auch eine Verbesserung des Nebenwirkungsprofils von MPH. D-threo-MPH ist seit 2002 unter dem Handelsnamen Focalin® (Novartis Pharma GmbH; East Hanover, New Jersey, USA) in den USA erhältlich, weist bis dato aber keine Marktzulassung in Deutschland auf (Liu et al. 2006). In dieser AWB wird daher das weit verbreitete Racemat aus d- und l-threo-MPH (z. B. Ritalin® LA, Novartis Pharma GmbH; Nürnberg, Deutschland) hinsichtlich seiner klinischen Wirkung auf den Blutdruck untersucht. Der Mechanismus, der für die unerwünschten Blutdruckeffekte von MPH verantwortlich ist, ist dabei vermutlich derselbe, der auch die erwünschten MPH-Effekte erzielt, nämlich eine Blockade von neuronalen Dopamin- und Noradrenalin-Transportern (del Campo et al. 2011). MPH beeinflusst vermutlich über eine zentrale wie auch periphere Blockade der genannten Transporter den Blutdruck. Hierauf wird im Folgenden näher eingegangen.

#### 1.3.4.1 Zentrale Dopamin-vermittelte MPH-Effekte auf das Herz-Kreislauf-System

Klinische Studien bei Menschen und Tieren zeigen, dass das zentrale Dopaminsystem durch unterschiedliche Mechanismen Einfluss nimmt auf das Herz-Kreislauf-System (Tella 1996; van den Buuse und Catanzariti 2000). Hinweise darauf, dass MPH als zentraler Dopamin-Wiederaufnahmehemmer vermittelt über das zentrale Dopaminsystem Einfluss auf das Herz-Kreislauf-System nimmt, geben

die Studienergebnisse von Volkow et al. (2003). So konnten Volkow et al. (2003) nach intravenöser MPH-Gabe einen zerebralen Dopaminanstieg beobachten, der in signifikanter Weise sowohl mit einer Erhöhung des Plasma-Adrenalin, als auch mit messbaren Blutdruckveränderungen korrelierte. Patienten, bei denen MPH keine messbaren Veränderungen des zerebralen Dopamin-Haushaltes zeigte, wiesen auch keine Veränderungen des Plasma-Adrenalin oder des Blutdrucks auf. Die Autoren stellten daher die Vermutung auf, dass der MPH-induzierte Blutdruckanstieg indirekt vermittelt ist und zwar durch eine zentrale, Dopamin-induzierte, sympathoadrenale Stimulation mit Adrenalinsekretion aus dem Nebennierenmark (Volkow et al. 2003). Adrenalin bewirkt bei noch niedriger Plasmakonzentration eine periphere Vasodilatation mit Blutdruckabfall, bei höherer Plasmakonzentration schließlich eine periphere Vasokonstriktion mit Blutdrucksteigerung (Brandes und Busse 2010). Die Relevanz des dopaminergen Systems für die Blutdrucksteigernde Wirkung von Stimulanzien zeigte auch Tella (1996) in einem Tierexperiment auf. Dazu applizierte er männlichen Ratten intravenös Kokain. Dieses weist als Dopamin-Wiederaufnahmehemmer strukturelle Ähnlichkeiten mit MPH auf (Volkow et al. 1995). Initial beobachtete Tella (1996) einen kurzen, starken Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz, den er als Sympathikusreaktion auf das ebenso abrupte wie intensive Erregungsgefühl durch die applizierte Droge interpretierte. Zeitlich verzögert kam es dann erneut zu einem Anstieg beider Parameter, der dieses Mal jedoch langsam einsetzte und persistierte. Durch zusätzliche intravenöse Gabe von Eticlopid, einem zentralen Dopamin-Rezeptor-Antagonisten, konnte Tella (1996) dem verzögerten Blutdruckanstieg entgegenwirken. Dies gelang ihm hingegen nicht durch Gabe des peripheren Dopamin-Rezeptor-Antagonisten Domperidon. Hieraus schlussfolgerte er, dass die verzögert einsetzende Blutdruckveränderung durch eine Stimulation des zentralnervösen Dopaminsystems hervorgerufen wird und somit auch nur zentral unterdrückt werden kann. Zusammenfassend ist eine Wirkung von MPH auf den Blutdruck, vermittelt durch das zentrale Dopaminsystem, anzunehmen.

#### 1.3.4.2 Zentrale Noradrenalin-vermittelte MPH-Effekte auf das Herz-Kreislauf-System

MPH in therapeutischen Dosen vermag als Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer an zentrale Noradrenalin-Transporter zu binden (Hannestad et al. 2010). So führt es dosisabhängig zu einem zentralen extrazellulären Noradrenalinanstieg (Kuczenski und Segal 1997). Eine damit einhergehende Stimulation des sympathoadrenalen Systems stellt einen potenziellen Mechanismus dar, über welchen MPH den Blutdruck beeinflussen könnte (Volkow et al. 2003).

#### 1.3.4.3 Periphere Dopamin-vermittelte MPH-Effekte auf das Herz-Kreislauf-System

Der Neurotransmitter Dopamin kommt nicht nur im zentralen Nervensystem vor, sondern auch in der Peripherie, wo er u. a. auf adrener und renaler Ebene eine Rolle spielt: Auf adrener Ebene beeinflusst Dopamin über D<sub>2</sub>-Rezeptoren des Nebennierenmarks die Adrenalin synthese und -sekretion (Kujacic et al. 1995). Volkow et al. (2003) ziehen in Betracht, dass MPH über die Bindung an diese Rezeptoren eine Adrenalin freisetzung aus dem Nebennierenmark mit konsekutiver Blutdruckreaktion hervorzurufen vermag. Auf renaler Ebene wiederum führt der Neurotransmitter Dopamin zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Dies hat u. a. eine Angiotensin-vermittelte Vasokonstriktion mit Blutdrucksteigerung zur Folge (Pivonello et al. 2007). Die Zunahme des zirkulierenden Aldosterons steigert zudem die Natrium- und Wasserreabsorption der Nieren und hebt dadurch das Plasmavolumen und schließlich den arteriellen Blutdruck an (Deutzmann 2010). In-vivo-Experimente an Ratten geben Hinweise darauf, dass MPH das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System zu aktivieren vermag (Salviano et al. 2015). Diese Hypothese würde erklären, wieso MPH in der isolierten Nierenperfusion von Ratten den Harnfluss, die glomeruläre Filtrationsrate und den Prozentsatz des tubulären Natriumtransports signifikant reduzierte (Salviano et al. 2015). Eine Einflussnahme von MPH auf den Blutdruck wäre somit auch über einen peripheren Dopamin-vermittelten Weg denkbar.

#### 1.3.4.4 Periphere Noradrenalin-vermittelte MPH-Effekte auf das Herz-Kreislauf-System

Noradrenalin nimmt nicht nur im zentralen, sondern auch im peripheren Nervensystem Einfluss auf die Regulation des arteriellen Blutdrucks. So wird die Aufrechterhaltung eines gewissen Ruhetonus der Blutgefäße durch vasokonstriktorisches Impulse sympathischer Nervenfasern vermittelt, an denen Noradrenalin als Neurotransmitter wirkt (Brandes und Busse 2010). Obwohl 80 % des von den Vasokonstriktorneuronen freigesetzten Noradrenalins wieder von diesen aufgenommen und recycelt wird, gelangt ein Teil der Neurotransmitter über das Kapillarblut in den Systemkreislauf. Dort ist es in zunehmendem Maße nachweisbar bei physiologischer Erhöhung des Sympathikotonus oder unter dem Einfluss indirekter Sympathomimetika (Brandes und Busse 2010). Folge einer hohen Plasmakonzentration an Noradrenalin ist eine  $\alpha_1$ - und in geringerem Ausmaß auch  $\alpha_2$ -vermittelte Vasokonstriktion mit peripherer Widerstandserhöhung und konsekutivem Blutdruckanstieg (Brandes und Busse 2010). Interessanterweise konnten Mikkelsen et al. (1981) beobachten, dass Kinder mit Hyperaktivitäts-

störung beim Wechsel in die aufrechte Körperhaltung niedrigere Plasmakonzentrationen an Noradrenalin aufwiesen als Kinder ohne Hyperaktivitätsstörung. Zugleich stieg der Blutdruck der hyperaktiven Kinder bei Wechsel in die Orthostase deutlich stärker an als in der Kontrollgruppe. Die Autoren vermuteten als Ursache eine erhöhte  $\alpha$ -adrenerge Rezeptorsensitivität für Noradrenalin mit konsekutiv verminderter Noradrenalinfreisetzung, überhöhter  $\alpha$ -Rezeptorreaktion und verminderter  $\beta$ -Rezeptorreaktion (Mikkelsen et al. 1981). Folglich würden Medikamente mit stimulierendem Einfluss auf die Noradrenalinfreisetzung zwar die verminderte Stimulation des  $\beta$ -Rezeptors mildern, zugleich aber die erhöhte Stimulation des übersensiblen  $\alpha$ -Rezeptors verschlimmern. Dies könnte zu einem überproportionalen Blutdruckanstieg führen (Mikkelsen et al. 1981). Für d-Amphetamin konnten Mikkelsen et al. (1981) zeigen, dass das Plasma-Noradrenalin mit dem Amphetaminspiegel korrelierte und ein signifikanter Blutdruckanstieg folgte. In Übereinstimmung mit der Hypothese von Mikkelsen et al. (1981) konnten Elia et al. (1990) bei Kindern mit ADHS auch nach oraler MPH-Einnahme einen signifikanten Anstieg des Plasma-Noradrenalins nachweisen. Eine periphere Noradrenalin-vermittelte Wirkung von MPH auf das Herz-Kreislauf-System ist damit denkbar.

Insgesamt ist das Spektrum an Wirkmechanismen, über die MPH Einfluss auf den Blutdruck nehmen kann, vielfältig. In welcher Weise die verschiedenen Mechanismen unter der MPH-Einnahme zusammenspielen, ist unbekannt.

## **2 Patienten und Methoden**

### **2.1 Fragestellung der Arbeit**

In der vorliegenden Arbeit wurde in einem ersten Schritt untersucht, in welchem Ausgangsbereich sich der Blutdruck der minderjährigen Patienten vor Beginn einer geplanten medikamentösen ADHS-Therapie mit MPH befand. In einem zweiten Schritt wurde untersucht, mit welcher Häufigkeit und mit welchem Schweregrad es bei den voruntersuchten Kindern und Jugendlichen unter der eingeleiteten Therapie zu Blutdruckveränderungen gegenüber den individuellen Ausgangswerten kam.

### **2.2 Wahl eines geeigneten Studiendesigns**

Für die vorliegende Arbeit wurde das Studiendesign einer Anwendungsbeobachtung (AWB) gewählt. Bei einer AWB handelt es sich um eine nicht-interventionelle Prüfung im Sinne des § 4 Absatz 23 Satz 3 Arzneimittelgesetz. Sie ist demzufolge eine Untersuchung, welche Erkenntnisse aus der routinemäßigen Behandlung von Personen mit einem bereits zugelassenen Arzneimittel sammelt und mithilfe epidemiologischer Methoden auswertet (BfArM und PEI 2010). Im Rahmen einer AWB darf eine medikamentöse Behandlung von Personen inklusive der vorangegangenen Diagnose und der sich anschließenden Therapieüberwachung ausschließlich entsprechend der üblichen medizinischen Praxis geschehen und nicht etwa einem festgeschriebenen Prüfplan folgen. Dies impliziert, dass die Arzneimittelverschreibung innerhalb der Bedingungen für die Zulassung des Arzneimittels liegen muss. Zudem setzt es voraus, dass die Diagnosestellung einer Erkrankung und die Verordnung eines Arzneimittels vollständig unabhängig von dem Einschluss einer Person in die AWB sind (BfArM und PEI 2010). Als zu untersuchender Gegenstand einer AWB kommt eine bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkung infrage, deren Schweregrad und Häufigkeit abgeschätzt wird. Gegenstand einer AWB darf hingegen nicht die Erforschung der klinischen oder pharmakologischen Arzneimittelwirkung sein (z. B. die Resorption, Verteilung, Verstoffwechslung oder Ausscheidung des Wirkstoffes), welche die Feststellung der Unbedenklichkeit oder der Wirksamkeit eines Arzneimittels zum Ziel hat (BfArM und PEI 2010).

Die AWB wurde aus mehreren Gründen als Studiendesign für die vorliegende Arbeit ausgewählt: Zum Ersten stimmt die Zielsetzung der Arbeit mit den Empfehlungen zur Planung, Durchführung und Auswertung einer AWB überein, wie sie vom



Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und Paul-Ehrlich-Institut (PEI) für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel formuliert wurden. So sollten vertiefende Erkenntnisse über die Häufigkeit und den Schweregrad von Blutdruckveränderungen als bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkung von MPH gewonnen werden (BfArM und PEI 2010). Zum Zweiten erfolgte der Erkenntnisgewinn im Rahmen dieser Arbeit allein durch routinemäßige Anwendung des Wirkstoffes MPH und ohne zusätzliche Untersuchungen der AWB-Teilnehmer. Die Erhebung der im Mittelpunkt des Studieninteresses liegenden Blutdruckwerte wird nämlich bereits ausdrücklich in der Anwendungsvorschrift der MPH-haltigen Medikamente gefordert (Fachinformationsverzeichnis Deutschland 2018). Auf diese bereits routinemäßig erhobene Messgröße konnte somit zurückgegriffen werden, ohne dass allein zum Zweck der systematischen und wissenschaftlichen Datenerhebung und -auswertung zusätzliche Untersuchungen anfielen. Und noch ein dritter Punkt sprach für das Studiendesign einer AWB: Die Diagnosestellung einer ADHS und die Verschreibung von MPH konnten durch die etablierten routinemäßigen Abläufe in der Betreuung von Patienten mit ADHS unabhängig von der Rekrutierung der AWB-Teilnehmer erfolgen. Denn die Diagnosestellung der ADHS inklusive der MPH-Verordnung fallen in den fachlichen Zuständigkeitsbereich der Kinder- und Jugendpsychiater, während die professionelle kardiovaskuläre Beurteilung der Patienten vor und während ihrer Stimulanzientherapie den Kinderkardiologen obliegt. Letzteren kam in der AWB auch die Rekrutierung der Patienten zu, da sie für die Erhebung der für die vorliegende Arbeit relevanten Daten zuständig waren. Folglich war die Trennung gewährleistet zwischen der Diagnosestellung und Therapieverschreibung auf der einen Seite und der Ansprache und Aufnahme der Patienten in die Studie auf der anderen Seite. Dies war insbesondere für die ethische Unbedenklichkeit der durchzuführenden Arbeit wichtig.

### **2.3 Wahl einer geeigneten Blutdruckmessmethode**

Zur Messung von Blutdruck und Herzfrequenz wurde die Methode der ambulanten Blutdruckmessung, kurz ABDM, gewählt (O'Brien et al. 2013). Die ABDM ist die Goldstandardmethode zur Diagnose und zum Monitoring der arteriellen Hypertonie (Lurbe et al. 2009). Die ABDM ermöglicht es, über einen Zeitraum von 24 Stunden vollautomatisch Blutdruckmessungen durchzuführen, während der Patient seinen alltäglichen Aktivitäten nachgeht. In voreingestellten Intervallen werden einmal bis mehrmals stündlich Blutdruckmessungen vorgenommen und auf dem portablen Überwachungsmonitor gespeichert, der mit der Blutdruckmanschette verbunden ist. Auf diese Weise ist es möglich, den Blutdruck sowohl über den Tag hinweg als

auch während der Schlafenszeit zu überwachen und Informationen über Blutdruckspitzen und -tiefs, über mittlere Blutdruckwerte während des Tages und während der Nacht, über das individuelle Blutdruckprofil und über die Blutdruckvariabilität des Patienten zu sammeln (Lurbe et al. 2009).

Die ABDM wurde als Blutdruckmessmethode für die vorliegende Arbeit ausgewählt, da sie sich der konventionellen Blutdruckeinzelmessung in der Arztpraxis in mehreren Punkten überlegen zeigt:

*Erstens* sind bei Kindern und Jugendlichen die Durchschnittswerte des mithilfe der ABDM erhobenen Blutdrucks in höherem Maße reproduzierbar als die Durchschnittswerte des in der Arztpraxis gemessenen Blutdrucks (Stergiou et al. 2005). Da in der vorliegenden AWB das Augenmerk auf Blutdruckveränderungen unter wechselnden Bedingungen (keine medikamentöse Therapie vs. Therapie mit MPH) gelegt wurde, war die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der durchschnittlichen Blutdruckwerte von besonderer Relevanz. *Zweitens* ist die ABDM der Goldstandard zur Erkennung der sogenannten Weißkittel-Hypertonie in der Arztpraxis, d. h. einem höheren Blutdruck durch Aufregung im Zusammenhang mit einem Arztbesuch (Lurbe et al. 2009). Die Vermeidung falsch hoher Werte durch eine Weißkittel-Hypertonie war dabei für die Patienten von großer Bedeutung, da der gemessene Blutdruck den Beginn bzw. die Fortführung einer ADHS-Therapie mit MPH beeinflussen kann. *Drittens* lässt sich mithilfe der ABDM ein episodischer Bluthochdruck bei den Kindern aufdecken, welcher der Einzelmessung unter Umständen entgehen würde (NHBPEP Working Group on Children and Adolescents 2005). Ein übersehener episodischer Bluthochdruck hätte jedoch diejenigen Kinder und Jugendlichen unwissentlich gefährdet, die unter der geplanten MPH-Einnahme eine weitere Blutdruckerhöhung entwickelten. *Viertens* ist die ABDM im Rahmen einer potenziell Blutdruck-verändernden Therapie besser als Blutdruckeinzelmessungen dazu geeignet, einen im Dosierungsintervall des Medikamentes auftretenden Blutdruckeffekt aufzuspüren (Mancia et al. 1989). Die Erfassung des Blutdrucks über einen möglichst ausgedehnten Zeitraum nach der morgendlichen (und ggf. mittäglichen und abendlichen) MPH-Einnahme war auch in dieser Arbeit sinnvoll, um verzögert auftretende Blutdruckveränderungen zu erfassen, die sich erst im Verlauf des Tages oder erst in der Nacht bemerkbar machen. *Fünftens* sind die Ergebnisse der ABDM denjenigen der Einzelblutdruckmessung überlegen, wenn es um die Vorhersage hypertensiver End-Organschäden infolge einer arteriellen Hypertonie bei Kindern geht (Patel und Daniels 2019). Durch die Wahl der ABDM als Blutdruckmessmethode konnte erreicht werden, dass diagnostische und therapeutische Konsequenzen auf einer fundierten Grundlage eingeleitet wurden und nicht auf einer prädiktiv weniger aussagekräftigen Messmethode wie

derjenigen der Einzelblutdruckmessung. Dieses an qualitativen Standards ausgerichtete Vorgehen war insbesondere angesichts der besonders schützenswerten Gruppe von Kindern und Jugendlichen aus ethischer Sicht geboten. *Sechstens* erlaubt die ABDM die Erfassung auch nächtlicher Blutdruckwerte. Dies ist relevant, da ein reduzierter nächtlicher Blutdruckabfall und eine anhaltende nächtliche Blutdruckerhöhung bei Kindern als spezifischer Marker für eine Hypertonie sekundärer Genese gelten (Seeman et al. 2005). Bei Erwachsenen ist ein Non-Dipping zudem mit einem erhöhten Risiko für Endorganschäden und kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert (Ohkubo et al. 2002).<sup>4</sup> Aus den genannten Gründen wurde die ABDM für die vorliegende Arbeit als Messmethode ausgewählt.

## 2.4 Studienvorbereitung

### 2.4.1 Werben und Auswählen von Beobachtungszentren

Die Rekrutierung von Studienteilnehmern und die Erhebung des Blutdrucks mithilfe der ABDM fanden in kinder-kardiologischen Arztpraxen statt, welche zu diesem Zweck als sog. Beobachtungszentren dienten. Unter der Annahme, dass sich in einem Beobachtungszentrum pro Quartal etwa vier Patienten für die AWB gewinnen lassen, wurden bei einem angedachten Rekrutierungszeitraum von zwölf Monaten und einer angestrebten Fallzahl von 155 Kindern und Jugendlichen (siehe Kapitel 2.4.2 *Rekrutierung von Studienteilnehmern: Berechnung der Studiengröße*) zehn kinder-kardiologische Beobachtungszentren eingeplant. Sie wurden in Deutschland und Österreich für die Teilnahme an der AWB geworben. Dies geschah zum einen schriftlich über den E-Mailverteiler der *Arbeitsgemeinschaft Niedergelassener Kinderkardiologen e. V.* (ANKK e. V.) und zum anderen mündlich durch die Vorstellung der AWB während des Jahrestreffens der DGPK. Es wurden unter den Interessenten diejenigen zehn kinder-kardiologischen Arztpraxen als Beobachtungszentren der AWB ausgewählt, welche den größten Zufluss an neu mit MPH einzustellenden Patienten mit ADHS pro Quartal aufwiesen. Neun der ausgewählten zehn Zentren befanden sich in Deutschland, eines in Österreich. Sechs Monate nach Beginn der AWB schied ein deutsches Zentrum auf eigenen Wunsch und aus privaten Gründen aus. Ein Ersatzzentrum wurde unverzüglich eingerichtet.

---

<sup>4</sup> Auch die DGPK verweist in ihrer Leitlinie zur arteriellen Hypertonie (Hager et al. 2015) auf dieses Risiko und beruft sich dabei auf die genannte Studie an Erwachsenen von Ohkubo et al. (2002).

## 2.4.2 Rekrutierung von Studienteilnehmern

### 2.4.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Studienteilnehmer

Für die AWB wurden Jungen und Mädchen im Alter von 6 bis 18 Jahren rekrutiert, bei denen bereits im Vorhinein durch einen Kinder- und Jugendpsychiater die Diagnose einer ADHS gestellt und die individuelle Entscheidung zum baldigen Beginn einer Therapie mit MPH getroffen worden war. Die Wahl der Altersgrenzen orientierte sich an der – zum Zeitpunkt 2013 aktuellen – Altersbeschränkung für den MPH-Gebrauch (Kommission der Europäischen Gemeinschaften 2009). Die Diagnose einer ADHS richtete sich gemäß den 2013 geltenden deutschen (DGKJP et al. 2007) und europäischen ADHS-Leitlinien (Taylor et al. 2004) nach den Kriterien der ICD-10. Hinsichtlich der Wahl des MPH-Präparates wurden keine Vorgaben oder Einschränkungen gemacht.

Nicht für die AWB infrage kamen Kinder und Jugendliche, welche bereits MPH-haltige Medikamente einnahmen oder neben der anvisierten ADHS-Therapie mit MPH eine Begleitmedikation erhielten, deren Einfluss auf den Blutdruck nicht ausgeschlossen werden konnte. Auf diese Weise sollten eine zusätzliche Arzneimittelwirkung auf den Blutdruck ausgeschlossen und das Risiko von Arzneimittelinteraktionen mit MPH minimiert werden.

### 2.4.2.2 Berechnung der Studiengröße

Laut der EU-weit vereinheitlichten Produktinformation der MPH-haltigen Arzneimittel treten Blutdruckveränderungen um mehr als 10 mmHg unter der MPH-Einnahme ‚häufig‘ auf, das heißt bei mehr als 1 % und weniger als 10 % der mit MPH Behandelten (Kommission der Europäischen Gemeinschaften 2009; Fachinformationsverzeichnis Deutschland 2018). Für die Fallzahlplanung wurde hingegen angenommen, dass Blutdruckveränderungen um mehr als 10 mmHg eine ‚sehr häufige‘ unerwünschte Arzneimittelwirkung mit einem Auftreten bei mindestens 10 % der Behandelten darstellen und in der AWB schätzungsweise bei 20 % der Teilnehmer beobachtet werden können. Um mit einer unteren 97,5 %-Konfidenzintervallgrenze und einer Power von 95 % bei mindestens 10 % der AWB-Teilnehmer Blutdruckveränderungen um mehr als 10 mmHg beobachten zu können, wurde entsprechend dem Binomialtest die Aufnahme von 155 Teilnehmern in die AWB angestrebt.

#### 2.4.2.3 Rekrutierungsprozess

Die Rekrutierung von AWB-Teilnehmern geschah in den kinder-kardiologischen Beobachtungszentren, indem der jeweils behandelnde Kinderkardiologe den Patienten und dessen Erziehungsberechtigten in mündlicher und schriftlicher Form jeweils altersgerecht über das Wesen, das Vorgehen und die Zielsetzung der AWB informierte (siehe Anhang 6.1 *Informationsblatt für Studienteilnehmer und ihre Erziehungsberechtigten* sowie Anhang 6.3 *Erläuterungen zur technischen Durchführung der Anwendungsbeobachtung*). Dem Minderjährigen und dessen Erziehungsberechtigten blieb anschließend genügend Zeit, sich über die Teilnahme an der AWB Gedanken zu machen und offen gebliebene Fragen mit dem behandelnden Kinderkardiologen zu klären. Die endgültige Aufnahme eines Kindes oder Jugendlichen in die AWB erfolgte durch schriftliche Einwilligung des Minderjährigen und dessen Erziehungsberechtigten (siehe Anhang 6.2 *Einverständnis- und Datenschutzerklärung für Studienteilnehmer und ihre Erziehungsberechtigten*). Eine Teilnahme an der AWB bedeutete konkret, dass die im Vorhinein festgelegten personenbezogenen Daten des AWB-Teilnehmers, die bei den kinder-kardiologischen Routineuntersuchungen erhoben wurden, in pseudonymisierter Form gesammelt, gespeichert und ausgewertet sowie in anonymisierter Form zu wissenschaftlichen Zwecken veröffentlicht werden durften. Die Datenspeicherung geschah regulär in der Patientenakte sowie zusätzlich in einer speziellen Computersoftware (siehe Kapitel 2.7.2 *Computersoftware für das Mobil-O-Graph®-NG-Gerät*), durch welche die Daten der AWB-Auswertung zugeführt wurden. Eine Nicht-Einwilligung bzw. das Zurückziehen einer erteilten Einwilligung zur Datenspeicherung und -auswertung war ohne Angabe von Gründen jederzeit möglich. Es zog keine Nachteile für die folgende medizinische Behandlung des Patienten nach sich. Die bis zum Zeitpunkt des Zurückziehens einer erteilten Einwilligung erhobenen personenbezogenen Daten gingen entsprechend der unterzeichneten Datenschutzerklärung in die Auswertung der AWB ein (siehe Anhang 6.2 *Einverständnis- und Datenschutzerklärung für Studienteilnehmer und ihre Erziehungsberechtigten*).

### 2.4.3 Maßnahmen zur Vorbeugung von Einfluss- und Störgrößen

#### 2.4.3.1 Einheitliche, professionelle Erhebung des Blutdrucks

Zur Qualitätssicherung bei der Erhebung des Blutdrucks und der Herzfrequenz wurden in allen Beobachtungszentren technisch identische Blutdruckmessgeräte für die ABDM verwendet. Auch wurden die ABDM-Geräte ausschließlich von fachlich geschultem Personal der kinder-kardiologischen Beobachtungszentren gemäß gängigen Standards eingestellt und angelegt.

#### 2.4.3.2 Berücksichtigung des hohen Aktivitätslevels der Teilnehmer

Kinder und Jugendliche, insbesondere solche mit ADHS, tendieren dazu, sich während der Messvorgänge der ABDM zu bewegen. Dies kann die Höhe des Blutdrucks verfälschen, sollte dessen Bestimmung überhaupt erfolgreich sein. Um unter diesen Umständen einen möglichst großen Toleranzrahmen für die Erhebung valider Blutdruckwerte zu gewährleisten, wurde ein Blutdruckmessgerät verwendet, das für den Gebrauch bei Kindern validiert ist (I. E. M. 2013). Auch bekam das verwendete Messgerät in einer prospektiven randomisierten Vergleichsstudie verschiedener ABDM-Geräte besonders gute Kritik durch die erwachsenen Probanden in den Kategorien ‚Behinderung während der Alltagsaktivitäten‘, ‚Geräuschbelästigung‘, ‚verursachte Schmerzen‘, ‚Mobilität‘ sowie ‚Störung des Schlafes‘ (Westhoff et al. 2005). Diese positiven Testergebnisse sollten die Toleranz der AWB-Teilnehmer, das Gerät zu tragen, erhöhen.

Zusätzlich bekamen die AWB-Teilnehmer ein 24-Stunden-Tagebuch zu jeder ABDM-Sitzung ausgehändigt, damit die behandelnden Kinderkardiologen die gemessenen Blutdruck- und Herzfrequenzwerte im Kontext des individuellen Tätigkeitsprofils ihrer Patienten interpretieren konnten (siehe Anhang 6.4 *Vordruck des 24-Stunden-Tagebuchs für die Studienteilnehmer*).

#### 2.4.3.3 Ausschluss einer Blutdruckbeeinflussung durch andere Medikamente

Es wurden keine Kinder und Jugendlichen in die AWB aufgenommen, welche bereits MPH-haltige Medikamente einnahmen oder neben der anvisierten ADHS-Therapie mit MPH eine Begleitmedikation erhielten, deren Einfluss auf den Blutdruck nicht auszuschließen war. Auf diese Weise sollten eine zusätzliche Arzneimittelwirkung auf den Blutdruck verhindert und das Risiko von Arzneimittelinteraktionen mit MPH minimiert werden.

#### 2.4.3.4 Maßnahmen zur Förderung der Teilnehmeradhärenz

Zur Förderung der Adhärenz der AWB-Teilnehmer und ihrer Erziehungsberechtigten in Bezug auf die gewissenhafte Wahrnehmung der Routineuntersuchungen wurden Termine für die geplanten kinder-kardiologischen Folgeuntersuchungen möglichst schon während der vorangehenden Untersuchung vereinbart. Auch eine verständliche Erklärung der Bedeutung und Tragweite der Blutdruckmessung für das Wohl des Kindes bzw. Jugendlichen sollten die regelhafte Teilnahme an den kinder-kardiologischen Routineuntersuchungen fördern.

## 2.5 Studienablauf

### 2.5.1 Ablauf des Beobachtungsprozesses

War die Einwilligung zur Teilnahme an der AWB erfolgt, wurden bei dem Teilnehmer die vordefinierten Messgrößen und Merkmale (siehe Kapitel 2.6 *Beschreibung der zu erhebenden Merkmale*) mithilfe der angegebenen Erhebungs- und Bearbeitungsinstrumente (siehe Kapitel 2.7 *Beschreibung der verwendeten Erhebungsinstrumente*) während insgesamt vier ABDM-Sitzungen über je 24 Stunden erhoben. Die ersten beiden Messzeitpunkte lagen vor der erstmaligen MPH-Einnahme und dienten der Erfassung des Ausgangsblutdrucks der Teilnehmer. Es gab keine Vorgaben bezüglich des Zeitabstandes zwischen diesen beiden Messungen, da es hierfür keinen Grund gab. Die letzteren beiden der insgesamt vier Untersuchungen wurden während der MPH-Einnahme durchgeführt und dienten der kontinuierlichen Überwachung des kardiovaskulären Status der Patienten unter der laufenden ADHS-Therapie mit MPH. Die erste dieser beiden Verlaufsuntersuchungen wurde im Zeitfenster der ersten sieben Woche nach MPH-Therapiebeginn durchgeführt. Während dieses Therapieabschnittes wurde MPH mit kleinsten Dosen beginnend auftitriert, der Körper dem Wirkstoff also erstmals sowie in zunehmender Dosierung ausgesetzt. Die ABDM-Sitzung in diesem Zeitfenster sollte den Kurzzeiteffekt von MPH auf das Herz-Kreislauf-System dokumentieren, d. h. den Blutdruckeffekt von MPH nach relativer kurzer Einnahmedauer von maximal sieben Wochen. Die zweite Verlaufsuntersuchung lag im Zeitraum der achten bis 26. Woche nach MPH-Therapiebeginn. Denn nach achtwöchiger Therapie sollte bei regelrechter Dosissteigerung die individuell optimale MPH-Dosis in der Regel erreicht sein und der Körper fortan gleichbleibenden Wirkstoffdosen ausgesetzt werden (siehe Kapitel 1.3.2 *Dosierung, Art und Dauer der MPH-Anwendung zur ADHS-Therapie*). Das ABDM-Ergebnis aus diesem Zeitraum diente der Erfassung des Langzeiteffektes von MPH auf das Herz-

Kreislauf-System. Die zeitliche Begrenzung des Beobachtungszeitraums auf maximal die 26. Woche nach Therapiebeginn wurde gewählt, um den individuellen Beobachtungsprozess in einem überschaubaren Zeitfenster abzuschließen. Auch sollten die Messungen möglichst unter gleichen Bedingungen stattfinden und ohne zu starke Veränderungen von Körperlänge und Körpergewicht innerhalb des Beobachtungszeitraums.

Im Idealfall lagen am Ende der AWB für einen jeden AWB-Teilnehmer die Ergebnisse von vier kinder-kardiologischen Routineuntersuchungen aus den vorgegebenen Zeiträumen vor. Eine sich anschließende kinder-kardiologische Nachbeobachtung der Kinder und Jugendlichen fand zwar im Rahmen der routinemäßigen kinder-kardiologischen Betreuung der Patienten statt, nicht jedoch im Rahmen der AWB, welche sich gezielt die Ergebnisse der kinder-kardiologischen Untersuchungen in dem individuell begrenzten Beobachtungszeitraum anschaute.

### **2.5.2 Umgang mit erhöhten Blutdruckwerten**

Entsprechend der ärztlichen Routine wurden die Ergebnisse der kinder-kardiologischen Untersuchungen einschließlich der Blutdruckergebnisse mit dem AWB-Teilnehmer und dessen Erziehungsberechtigten nach jeder ABDM-Sitzung besprochen. Im Fall erhöhter Blutdruckwerte vor MPH-Therapiebeginn sowie im Fall auftretender Blutdruckveränderungen unter der MPH-Einnahme hielt der behandelnde Kinderkardiologe zudem Rücksprache mit dem behandelnden Kinder- und Jugendpsychiater bezüglich des Beginns bzw. der Fortführung der MPH-Einnahme. Auch wurden im Fall einer arteriellen Hypertonie entsprechend der kinder-kardiologischen Routine konservative und ggf. medikamentöse antihypertensive Maßnahmen mit dem AWB-Teilnehmer und dessen Erziehungsberechtigten besprochen und leitliniengerecht ergriffen. Entschieden sich der AWB-Teilnehmer und dessen Erziehungsberechtigten oder aber der Kinder- und Jugendpsychiater gegen den Beginn bzw. die Fortsetzung der Therapie mit MPH, so war die im Rahmen der AWB stattfindende kardiovaskuläre Beobachtung für den betreffenden Teilnehmer beendet. Die bis zu diesem Zeitpunkt erhobenen personenbezogenen Daten gingen entsprechend der unterzeichneten Datenschutzerklärung in die Auswertung der AWB ein (siehe Anhang 6.2 *Einverständnis- und Datenschutzerklärung für Studienteilnehmer und ihre Erziehungsberechtigten*).



### **2.5.3 Zeitrahmen der Anwendungsbeobachtung**

Die Ansprache und das Auswählen geeigneter Beobachtungszentren für die AWB geschah im Zeitraum von Dezember 2012 bis Januar 2013. Die Teilnehmerrekrutierung begann Mitte Januar 2013. AWB-Teilnehmer sollten über einen Zeitraum von zwölf Monaten geworben werden. Aufgrund einer unerwartet schwierigen Teilnehmerrekrutierung (für nähere Erläuterungen siehe Kapitel 4.4 *Diskussion des Studiendesigns*) wurde der Rekrutierungszeitraum im Verlauf der AWB jedoch auf 18 Monate ausgeweitet. Der Rekrutierungszeitraum endete Mitte Juli 2014. Der Beobachtungszeitraum begann mit der Rekrutierung des ersten AWB-Teilnehmers im Januar 2013 und endete 20 Monate später im September 2014 mit dem Abschluss der Beobachtungsphase der zuletzt rekrutierten Teilnehmer.

## **2.6 Beschreibung der zu erhebenden Merkmale**

### **2.6.1 Blutdruck, Herzfrequenz und Aktivitätenprofil**

Die Messung des Blutdrucks (Angabe in mmHg mit einer Nachkommastelle als Durchschnittswert der über den Tag bzw. die Nacht gemessenen Einzelwerte) erfolgte aufgrund des physiologisch engen Zusammenspiels in Kombination mit der Herzfrequenz (Angabe in Schlägen/Minute mit einer Nachkommastelle als Durchschnittswert der über den Tag bzw. die Nacht gemessenen Einzelwerte). Um die gemessenen Blutdruck- und Herzfrequenzwerte im Kontext des individuellen Tätigkeitsprofils der AWB-Teilnehmer interpretieren zu können, wurden die AWB-Teilnehmer gebeten, während der ABDM ein 24-Stunden-Tagebuch zu führen. Aus diesem sollte ersichtlich sein, welche Aktivitäten sie zum Zeitpunkt einer jeden Messung ausführten und in welchem Zeitraum sie schliefen bzw. wach waren (siehe Anhang 6.4 *Vordruck des 24-Stunden-Tagebuchs für die Studienteilnehmer*).

### **2.6.2 Geschlecht, Alter und Körperlänge**

Da sich die Blutdruckgrenzwerte im Kindes- und Jugendalter nach den Geschlechts-, Alters- und Größen-adaptierten Perzentilen der gewählten Vergleichspopulation richten, war die Information über Geschlecht, Alter und Körperlänge der AWB-Teilnehmer nötig. Verwendet wurden eine binäre Geschlechterordnung (Angabe als Junge bzw. Mädchen), das Alter (Angabe in Jahren mit zwei Nachkommastellen) und die Körperlänge (Angabe in cm mit einer Nachkommastelle).

### 2.6.3 MPH-Therapiebeginn, MPH-Präparat und -Dosierung und Körpergewicht

Die Kenntnis über den Zeitpunkt des Beginns der Therapie mit MPH war nötig, um für jeden AWB-Teilnehmer die individuellen Zeitfenster für die beiden geplanten kardiologischen Untersuchungen während der MPH-Einnahme zu bestimmen. Für die Interpretation der unter der MPH-Einnahme womöglich auftretenden Blutdruckveränderungen war zudem die Kenntnis über das eingenommene MPH-Präparat und dessen Dosierung in Relation zum Körpergewicht (Angabe in kg mit einer Nachkommastelle) von Bedeutung, da Medikamentenwirkungen in der Regel dosisabhängig sind. Das Datum des MPH-Beginns sowie die Angaben des MPH-Präparates und dessen Dosierung wurden von den AWB-Teilnehmern oder deren Erziehungsberechtigten erfragt. In unklaren Fällen wurde der behandelnde Kinder- und Jugendpsychiater kontaktiert. Dieser war von seiner Schweigepflicht gegenüber dem behandelnden Kinderkardiologen durch die schriftliche Einverständniserklärung der Patienten zur Teilnahme an der AWB entbunden (siehe Anhang 6.2 *Einverständnis- und Datenschutzerklärung für Studienteilnehmer und ihre Erziehungsberechtigten*).

## 2.7 Beschreibung der verwendeten Erhebungsinstrumente

### 2.7.1 Mobil-O-Graph®-NG-Gerät

Alle Beobachtungszentren verwendeten ein technisch identisches Blutdruckmessgerät: das Mobil-O-Graph®-NG-Gerät der Stolberger Firma *Industrielle Entwicklung Medizintechnik und Vertriebsgesellschaft mbH (IEM)*.<sup>5</sup> Es handelt sich dabei um ein transportables Beobachtungssystem zur automatisierten Erfassung des 24-Stunden-Blutdruckprofils. Der Blutdruckmessbereich des oszillometrisch messenden Mobil-O-Graph® liegt für den SBD bei 60-290 mmHg und für den DBD bei 30-195 mmHg. Die Genauigkeit der Messwerte beläuft sich innerhalb des Anzeigebereichs auf  $\pm 3$  mmHg. Zusätzlich erfasst das Gerät Herzfrequenzen  $\geq 30$  Schläge/min (I. E. M. 2010). Klinisch validiert ist der Mobil-O-Graph® nach den Kriterien der *British Hypertension Society* (Weiß et al. 2010) sowie der ESH (Franssen und Imholz 2010). Das Gerät entspricht den Anforderungen der ISO 81060-2:2013 und ist für den Gebrauch bei Kindern qualifiziert (I. E. M. 2013).

---

<sup>5</sup> Hinweis: Die Firma IEM hat kürzlich ihren Firmennamen geändert von ‚I. E. M.‘ zu ‚IEM‘. Aus diesem Grund findet in Verweisen auf ältere Quellen sowie im 2012 abgeschlossenen Full-Service-Vertrag des Geräteherstellers noch der alte Firmenname Verwendung, während im Fließtext der aktuelle Firmenname verwendet wird.

Das Messgerät wurde den Beobachtungszentren mit Armmanschetten in verschiedenen, insbesondere für Kinder geeigneten Größen bereitgestellt. Die Wartung der Geräte erfolgte durch den Gerätehersteller (siehe Anhang 6.5 *Full Service-Vertrag der Firma I. E. M. für die ABDM-Geräte*). Die Kosten für die Bereitstellung und Wartung der Messgeräte trug die Firma I. E. M. (siehe Tab. A.1 im Anhang 6.6 *Kostenaufstellung für die Anwendungsbeobachtung*).

### **2.7.2 Computersoftware für das Mobil-O-Graph®-NG-Gerät**

Die Speicherung und Aufbereitung der Blutdruckdaten erfolgte mithilfe des *Hypertension Management Software Client Server* (HMS-CS), einer elektronischen Auswertungs- und Patientenmanagementeinheit der Firma IEM. Der HMS-CS wurde als Java-Applet mit passwortgeschütztem Zugang für die behandelnden Kinderkardiologen im Internet hinterlegt. Er machte keine dauerhafte Softwareinstallation auf den Praxiscomputern notwendig. Die Anbindung des Mobil-O-Graph® an den HMS-CS erfolgte über eine serielle Schnittstelle via RS-232 oder USB 2.0, über Infrarot oder über Bluetooth (Version 2.1). Jedem AWB-Teilnehmer wurde während der Datenübertragung in den HMS-CS automatisch ein Pseudonym zugeordnet. Die pseudonymisierten Patientendaten wurden verschlüsselt auf eine von IEM programmierte, internetbasierte Datenbank hochgeladen und dort gespeichert. Nach Beendigung der AWB wurden die über den Beobachtungszeitraum gesammelten, pseudonymisierten Daten in einer Excel-Tabelle zusammengestellt und wissenschaftlich ausgewertet. Der Zugang zur internetbasierten Datenbank wurde zur Gewährleistung des Datenschutzes nach Beendigung der AWB geschlossen.

### **2.7.3 24-Stunden-Tagebuch**

Die AWB-Teilnehmer wurden gebeten, während einer jeden ABDM-Sitzung ein 24-Stunden-Tagebuch zu führen und hierin ihre Aktivitäten zum Zeitpunkt einer jeden Messung zu vermerken. Die Tagebücher sollten ggf. unter Hilfestellung durch die Erziehungsberechtigten oder Lehrer ausgefüllt werden. Ein Tagebuch-Vordruck (siehe Anhang 6.4 *Vordruck des 24-Stunden-Tagebuchs für die Studienteilnehmer*) wurde jedem AWB-Teilnehmer vor der Durchführung der ABDM in Form eines DIN-A4-Zettels ausgehändigt und im Anschluss daran wieder eingesammelt.

### **2.7.4 Standard-Längenmaß und -Waage**

Mit einem Standard-Längenmaß sowie einer Standard-Waage wurden die Körperlänge und das Körpergewicht der AWB-Teilnehmer gemessen.

## 2.8 Aufbereitung und Qualitätsprüfung der erhobenen Daten

### 2.8.1 Datenaufbereitung

Die über den Beobachtungszeitraum gesammelten Patientendaten wurden nach Abschluss der Beobachtungsphase in einer Excel-Tabelle zusammengeführt. Die Tabelle enthielt die Teilnehmer-Pseudonyme sowie Geburtsdatum, Geschlecht, Größe und Gewicht der AWB-Teilnehmer. Die Ergebnisse aller bei einem AWB-Teilnehmer durchgeführten ABDM-Sitzungen wurden in der Excel-Tabelle auf der Detailebene einer jeden Blutdruckeinzelmessung aufgeführt.

### 2.8.2 Überprüfung der erhobenen Daten auf Vollständigkeit

Alle zu einem AWB-Teilnehmer gehörenden Daten wurden hinsichtlich dreier Grundvoraussetzungen überprüft, bevor sie in die Auswertung der AWB aufgenommen wurden. Bei Nicht-Erfüllung dieser Voraussetzungen wurden die betreffenden AWB-Teilnehmer vollständig von der Auswertung ausgeschlossen:

- 1) Vorliegen einer unterschriebenen Einwilligungserklärung der Erziehungsberechtigten zur Teilnahme der minderjährigen Kinder und Jugendlichen an der AWB (siehe Anhang 6.2 *Einverständnis- und Datenschutzerklärung für Studienteilnehmer und ihre Erziehungsberechtigten*).
- 2) Vorliegen aller zur AWB-Auswertung benötigten personenbezogenen Daten wie Geschlecht, Alter, Körperlänge und Datum des MPH-Therapiebeginns.
- 3) Durchführung mindestens einer kinder-kardiologischen Routineuntersuchung vor Beginn der Therapie mit MPH zur Bestimmung des individuellen Ausgangsblutdrucks der AWB-Teilnehmer.

Ad 3: Fehlte die Ausgangsmessung vor MPH-Therapiebeginn, konnte weder der Ausgangsblutdruck bestimmt, noch eine Blutdruckveränderung unter der MPH-Einnahme festgestellt werden. Mindestens eine Ausgangsmessung vor erstmaliger MPH-Gabe war somit die Mindestanforderung für einen AWB-Teilnehmer, um in die AWB-Auswertung aufgenommen zu werden. In der Auswertung berücksichtigt wurden die Messdaten des Teilnehmers auch dann, wenn neben der Ausgangsmessung keine ABDM-Sitzung unter MPH-Einnahme vorlag. Denn als mögliche Ursache für das Fehlen von ABDM-Ergebnissen unter der MPH-Einnahme kam die Aufdeckung einer schweren arteriellen Hypertonie als Kontraindikation für eine MPH-Gabe infrage mit vorzeitiger Beendigung des Beobachtungsprozesses für den Betroffenen. Eine vorbestehende arterielle Hypertonie zu erfassen, war ein

wichtiger Teil des Beobachtungsprozesses während der routinemäßigen kinder-kardiologischen Betreuung der Patienten.

Bei einigen Patienten wurden zusätzlich zu den im Beobachtungsplan vorgesehenen vier ABDM-Sitzungen nach dem Ermessen des behandelnden Kinderkardiologen weitere ABDM-Sitzungen vorgenommen. Wurden diese fälschlicherweise ebenfalls in den HMS-CS eingespeist, sodass mehrere ABDM-Datensätze in den vorgegebenen Zeitfenstern vorlagen, wurde diejenige ABDM-Datensätze mit der größten Anzahl an Einzelmessungen gegenüber den anderen bevorzugt und im Rahmen der AWB ausgewertet. Die übrigen ABDM-Datensätze wurden gelöscht. ABDM-Datensätze, die fälschlicherweise doppelt in den HMS-CS eingespeist wurden, wurden ebenso gelöscht.

### **2.8.3 Überprüfung der Qualität der Einzelblutdruckmessungen**

Die Einzelmessungen einer jeden ABDM-Sitzung wurden auf grobe Inkonsistenzen überprüft. Als solche galten in Anlehnung an die Empfehlungen der *American Heart Association* zur standardmäßigen Beurteilung von ABDM-Ergebnissen im Kindesalter Einzelmesswerte außerhalb der folgenden Messbereiche: SBD 60-220 mmHg; DBD 35-120 mmHg; Herzfrequenz 40-180 Schläge/Minute (Urbina et al. 2008). ABDM-Einzelmessungen, die nach dieser Definition inkonsistent waren, wurden in der Zusammenschau mit den übrigen, zu demselben Zeitpunkt gemessenen Blutdruck- und Herzfrequenzwerten des AWB-Teilnehmers sowie mit dessen Messwerten vor und nach dem auffälligen Ereignis von einem Kinderkardiologen beurteilt. In diese Beurteilung gingen auch die Informationen ein, die aus den Tätigkeitstagebüchern der Kinder und Jugendlichen gewonnen werden konnten. Als inkonsistent gewertete Einzelmessungen wurden gelöscht.

### **2.8.4 Überprüfung der Mindestanzahl an Einzelmessungen pro ABDM-Sitzung**

Nach Überprüfung der Qualität der Einzelblutdruckmessungen einer jeden ABDM-Sitzung fand eine Überprüfung der Mindestanzahl an Einzelblutdruckmessungen pro ABDM-Sitzung statt: Da die ABDM-Geräte den Blutdruck während des voreingestellten Tageszeitraums von 7 Uhr bis 21 Uhr im 30-Minutentakt maßen und während des voreingestellten Nachtzeitraums von 21 Uhr bis 7 Uhr im 60-Minutentakt, lagen im Idealfall insgesamt 38 verwertbare Messwerte pro ABDM-Sitzung vor. Als Wachphase der Kinder und Jugendlichen wurde eine fixe Zeitspanne angenommen. Das fand in Anlehnung an die Empfehlungen der *ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring* (O'Brien et al. 2013) und der *American Heart Association* zur standardmäßigen Beurteilung von ABDM-Ergebnissen im

Kindesalter statt (Urbina et al. 2008). Die nach eigener Einschätzung leicht abgewandelte Zeitspanne für den Wachzeitraum dauerte damit von 8 Uhr bis 20 Uhr, die Schlafphase umfasste die Zeitspanne von 24 Uhr bis 6 Uhr.<sup>6</sup> Von den maximal 38 erhobenen Messwerten pro ABDM-Sitzung über 24 Stunden fielen nun 25 Einzelmessungen in den pauschal vorgegebenen Wachzeitraum, sieben Einzelmessungen in den Schlafzeitraum und sechs Einzelmessungen in eine der beiden Übergangsphasen von 20 Uhr bis 24 Uhr bzw. von 6 Uhr bis 8 Uhr. Einzelmessungen aus den Übergangsphasen fielen aus der Berechnung der individuellen Tages- und Nachtblutdruckwerte heraus. Dies wurde zugunsten der Wahl geeigneter Zeitfenster für die Wach- und Schlafphase der AWB-Teilnehmer angesichts des potenziell sehr unterschiedlichen Wach-Schlaf-Rhythmus von Kindern und Jugendlichen akzeptiert. Ein qualitativ zufriedenstellender ABDM-Datensatz wurde definiert als ein solcher, der mindestens sechs verwertbare Messungen während der Wachphase der Kinder und Jugendlichen aufwies und bei Jugendlichen zusätzlich mindestens vier verwertbare Messungen während der Schlafphase.<sup>7</sup> Für Kinder gab es keine Mindestanzahl an Einzelmessungen während der Schlafphase, da nur bei Jugendlichen, nicht jedoch bei Kindern, die Nachtwerte in die Definition einer arteriellen Hypertonie mit eingehen (Hager et al. 2015). Diejenigen ABDM-Datensätze eines Teilnehmers, welche die Anforderungen dieser Arbeit bezüglich der Mindestanzahl an Einzelmessungen nicht erfüllten, wurden von der weiteren Datenauswertung ausgeschlossen.

---

<sup>6</sup> Ursprünglich sollten an dieser Stelle die individuellen Wach- und Schlafphasen der Kinder und Jugendlichen verwendet werden. Da die ABDM-Tagebücher von den Kindern und Jugendlichen in der Mehrzahl der Fälle jedoch nur unzureichend geführt worden waren, konnten ihnen die individuellen Wach- und Schlafphasen in den meisten Fällen nicht entnommen werden. Aus diesem Grund wurden pauschale Zeitfenster für die Wach- und Schlafphase eingeführt.

<sup>7</sup> Ursprünglich wurde als Qualitätskriterium mindestens eine auswertbare Messung pro Stunde während der individuellen Wachphase der Kinder und Jugendlichen gefordert. Bei Jugendlichen sollte zusätzlich mindestens eine auswertbare Messung pro Stunde während der individuellen Schlafphase vorhanden sein (O'Brien et al. 2013; Flynn et al. 2014). Da sich die Zahl maximal zur Verfügung stehender Einzelmessungen durch die Wahl pauschaler Wach- und Schlafphasen jedoch reduzierte und die tatsächlich am Ende vorliegende Anzahl an Einzelmessungen noch einmal geringer ausfiel als erwartet, wurden die Mindestanforderungen in der Auswertungsphase der AWB wie angegeben umformuliert. Dieses Vorgehen wurde akzeptiert, da es keine valide Datenlage bezüglich einer Mindestanzahl an Blutdruckeinzelmessungen gab, die für einen zufriedenstellenden ABDM-Datensatz dringend erforderlich scheinen (Parati et al. 2014).

## 2.9 Epidemiologische und statistische Auswertung der Blutdruckdaten

Die Ergebnisse aller Einzelmessungen einer jeweiligen ABDM-Sitzung wurden separat über den Wach- und Schlafzeitraum gemittelt. Auf diese Weise wurden für jeden AWB-Teilnehmer dessen mittlerer SBD und DBD und dessen mittlere Herzfrequenz während jeder seiner ABDM-Sitzungen getrennt für die Wach- und Schlafphase bestimmt. Sofern wie geplant zwei ABDM-Sitzungen vor initialer MPH-Einnahme durchgeführt worden waren, wurden diese beiden ABDM-Sitzungen zum Zweck einer höheren Validität gemeinsam gemittelt. Dieses Vorgehen fand in Anlehnung an die Empfehlungen der US-amerikanischen *NHBPEP Working Group on Children and Adolescents* statt (NHBPEP Working Group on Children and Adolescents 2005). Während nämlich eine einzelne ABDM-Sitzung aufgrund der ungewohnten und eventuell sogar angsteinflößenden Messmethode möglicherweise in falsch hohen Werten resultiert, ermöglicht die Durchführung wiederholter Messungen mit anschließender Mittelung der Ergebnisse eine präzisere Erfassung des tatsächlichen individuellen Blutdruckniveaus. Dies lässt sich durch eine Gewöhnung an die Messmethode sowie den Effekt einer Regression zur Mitte erklären (NHBPEP Working Group on Children and Adolescents 2005).

Zu dem Ausgangswert wurden die gemittelten Blutdruck- und Herzfrequenzwerte in Beziehung gesetzt, die unter der laufenden MPH-Einnahme angefertigt wurden. Als qualitativ relevante Blutdruckveränderung galt in Anlehnung an die EU-weit vereinheitlichten Produktinformationen der MPH-haltigen Arzneimittel ein Blutdruckanstieg oder -abfall um mehr als 10 mmHg gegenüber dem individuellen Ausgangswert (Fachinformationsverzeichnis Deutschland 2018). Bei der Erfassung der Häufigkeit dieser relevanten Blutdruckveränderung diente als Vergleichsmaß die Angabe der MPH-Produktinformationen, dass es unter der MPH-Einnahme ‚häufig‘ zu Blutdruckveränderungen um mehr als 10 mmHg kommt, d. h. bei mehr als 1 % und weniger als 10 % der mit MPH Behandelten (Fachinformationsverzeichnis Deutschland 2018). Im Rahmen der AWB wurde geprüft, ob sich diese Angaben bezüglich der Häufigkeit von MPH-bedingten Blutdruckveränderungen um mehr als 10 mmHg nachvollziehen ließ. Die statistische Signifikanz dieser Beobachtungen wurde durch die Berechnung des entsprechenden zweiseitigen 99 %-Konfidenzintervalls bestimmt.

Abschließend wurden die individuellen Ausgangswerte mit den dazugehörigen zwei Blutdruckwerten des Patienten unter der laufenden MPH-Gabe verglichen, um die Dynamik des MPH-Effektes auf das Herz-Kreislauf-System im Übergang von einer kurzzeitigen zu einer langzeitigen MPH-Einnahme zu untersuchen.

Um die im Rahmen der AWB erfassten Blutdruckwerte nicht nur intraindividuell durch die Erfassung von Blutdruckveränderungen zu beurteilen, sondern auch interindividuell, wurden die über die Wachphase gemittelten Blutdruckwerte eines jeden AWB-Teilnehmers nach der LMS-Methode von Cole und Green (1992) entsprechend den angepassten Formeln von Neuhauser et al. (2011; 2013) in *standard deviation scores* (z-Scores) umgerechnet. Auf diese Weise erfolgte eine Transformierung der Messwerte auf den Wertebereich der nach Alter, Geschlecht und Körperlänge standardisierten Normalverteilung der gewählten Referenzpopulation der KiGGS (Neuhauser und Thamm 2007). Die Blutdruckreferenzwerte der KiGGS eignen sich aus epidemiologischer Sicht als Vergleichswerte, da sie bei nicht-übergewichtigen Kindern und Jugendlichen in Deutschland erhoben wurden (Neuhauser et al. 2013). Da sich die KiGGS-Referenzperzentilen auf Blutdruckdaten stützen, die während des Tages erhoben wurden, wurden entsprechend die über den Wachzeitraum der AWB-Teilnehmer gemittelten Blutdruckwerte in Form von z-Scores mit den Referenzwerten der KiGGS verglichen. Für jeden AWB-Teilnehmer konnte so für jede seiner ABDM-Sitzungen festgestellt werden, ob sein Blutdruck im Normalbereich der Vergleichsgruppe lag oder im Bereich einer arteriellen Hypo- oder Hypertonie. Die in dieser Arbeit verwendete Definition der arteriellen Hypo- und Hypertonie ist in Tabelle 1 zusammengefasst. Die Definition der arteriellen Hypertonie folgte den deutschen und europäischen Empfehlungen der DGPK (Hager et al. 2015) und der ESH (Lurbe et al. 2009). Die Grenzwerte einer arteriellen Hypotonie im Kindes- und Jugendalter folgen der gängigen Definition einer arteriellen Hypotonie als Unterschreitung der 5. Perzentile der Referenzwerte der Vergleichspopulation (Haque und Zaritsky 2007; Shieh et al. 2013). Wie empfohlen wurden bei Jugendlichen die niedrigeren Blutdruckgrenzwerte für Erwachsene angewendet, wenn der gemessene Blutdruck den Erwachsenengrenzwert für einen prähypertensiven oder hypertensiven Blutdruck bereits überschritt, gemäß den Perzentilengrenzen jedoch noch in einem niedrigeren Blutdruckbereich lag (Hager et al. 2015). Allein bei Jugendlichen, nicht jedoch bei Kindern, spielte daher auch der Blutdruck während der Schlafphase für die Definition der arteriellen Hypertonie eine Rolle, da er regulär wie in Tabelle 1 ersichtlich bei den Erwachsenengrenzwerten Berücksichtigung findet (Hager et al. 2015).



**Tab. 1: Definition der arteriellen Hypo- und Hypertonie im Kindes- und Jugendalter**

Blutdruckbereich	Perzentilengrenzen für ABDM bei Kindern und Jugendlichen	Blutdruckgrenzen für ABDM bei Erwachsenen und ggf. Jugendlichen*
Hypotonie	Mind. 1 Kriterium: · SBD <P5 · DBD <P5	Bisher nicht definiert.
Normotonie	Beide Kriterien: · SBD $\geq$ P5 und <P90 · DBD $\geq$ P5 und <P90	Beide Kriterien: · Tages-SBD <130 mmHg · Tages-DBD <80 mmHg
Prähypertonie	Mind. 1 Kriterium: · SBD $\geq$ P90 und <P95 · DBD $\geq$ P90 und <P95	Mind. 1 Kriterium: · Tages-SBD $\geq$ 130 und <135 mmHg · Tages-DBD $\geq$ 80 und <85 mmHg
Hypertonie Grad I	Mind. 1 Kriterium: · SBD $\geq$ P95 bis 4 mmHg über P99 · DBD $\geq$ P95 bis 4 mmHg über P99	Mind. 1 Kriterium: · Tages-SBD $\geq$ 135 mmHg · Nacht-SBD $\geq$ 120 mmHg · Tages-DBD $\geq$ 85 mmHg · Nacht-DBD $\geq$ 70 mmHg
Hypertonie Grad II	Mind. 1 Kriterium: · SBD $\geq$ 5 mmHg über P99 · DBD $\geq$ 5 mmHg über P99	Bisher nicht definiert.

\* Bei Jugendlichen sind die Blutdruckgrenzen für Erwachsene anzuwenden, wenn diese Grenzen niedriger ausfallen als die Perzentilengrenzen.

**ABDM** = ambulante Blutdruckmessung; **DBD** = diastolischer Blutdruck; **SBD** = systolischer Blutdruck; **P** = Perzentile (z. B. P90 = 90. Perzentile); Tabelle basierend auf Hager et al. (2015, S. 2), Lurbe et al. (2009, S. 1721), Haque und Zaritsky (2007) sowie Shieh et al. (2013).

Die Altersgrenzen zwischen Kindern und Jugendlichen richten sich nach Neuhäuser (2002) und sind der Tabelle 2 zu entnehmen.

**Tab. 2: Lebensphasen und Altersgrenzen**

Lebensphase	Altersgrenzen
Kleinkindalter	1. bis Ende 5. Lebensjahr
Kinderalter	6. bis Ende 13. Lebensjahr
Jugendalter	14. bis Ende 18. Lebensjahr

Tabelle basierend auf Neuhäuser (2002, S. 8).

Die Information über den Perzentilenbereich, in dem der Blutdruck der AWB-Teilnehmer vor und nach Beginn der MPH-Einnahme jeweils lag, wurde in Zusammenschau mit den unter der MPH-Einnahme beobachteten Blutdruckveränderungen in mmHg betrachtet. Ziel dieser Betrachtung war die Beantwortung der Frage, ob es durch Blutdruckveränderungen um mehr als 10 mmHg auch zu einem Wechsel des Perzentilen-abhängigen Blutdruckbereichs kam.

Zum besseren Vergleich der AWB-Ergebnisse mit der bereits vorhandenen Literatur wurden zusätzlich zu den individuellen Blutdruckveränderungen auch die durchschnittliche Blutdruckveränderung der Studiengruppe betrachtet. Die Dependenzanalyse hinsichtlich statistisch signifikanter Unterschiede der Blutdruck- und Herzfrequenzmittelwerte vor und nach MPH-Einnahme erfolgte mithilfe eines t-Tests für verbundene Stichproben. Hierbei wurde die Statistiksoftware STATISTICA Version 12 verwendet.

Bei allen Vergleichstellungen wurde das nächtliche Blutdruck-Dipping berücksichtigt. Um dieses zu beurteilen, wurde die Formel  $\frac{BD_D - BD_N}{BD_D} * 100$  (mit  $BD_D$  = gemittelter Blutdruck während der Wachphase [mmHg];  $BD_N$  = gemittelter Blutdruck während der Schlafphase [mmHg]) angewandt, um jeweils für den SBD und den DBD das prozentuale Absinken bzw. Ansteigen des Blutdrucks während der Schlafphase in Relation zum Blutdruck während der Wachphase zu ermitteln. Die Ermittlung des individuellen nächtlichen Blutdruck-Dippings wurde bei denjenigen Kindern und Jugendlichen durchgeführt, bei denen mindestens vier verwertbare Einzelmessungen während der Schlafphase vorlagen.

Zur Beschreibung der Studiengruppe wurde der BMI der Studienteilnehmer ermittelt. Es wurden die BMI-Perzentilengrenzen gemäß Kromeyer-Hauschild et al. (2001) verwendet und die BMI-Referenzwerte aus der Studie von Neuhauser et al. (2013) angewandt.

## 2.10 Einhaltung ethischer Aspekte

Die AWB wurde in Übereinstimmung mit den *Ethischen Prinzipien der medizinischen Forschung am Menschen* durchgeführt, wie sie in der Deklaration von Helsinki festgehalten sind (World Medical Association 2013). Dies implizierte das Folgende: *Erstens* wurde bereits vor Beginn der AWB der diesbezügliche Beobachtungsplan bei der Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen zur Begutachtung vorgelegt. Die Ethikkommission äußerte keine ethischen oder rechtlichen Bedenken gegen die AWB (Auftragsnummer 15/7/12).

*Zweitens* wurde eine Registrierung der AWB beim deutschen BfArM (Meldenummer 6635) sowie beim österreichischen Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitssystem (BASG) (Meldenummer NIS002803) vorgenommen.

*Drittens* wurden die AWB-Teilnehmer und ihre Erziehungsberechtigten in sowohl mündlicher als auch schriftlicher Form jeweils altersgemäß über das Wesen, das Vorgehen und die Zielsetzung der AWB informiert (siehe Anhang 6.1 *Informationsblatt für Studienteilnehmer und ihre Erziehungsberechtigten*). Die schriftliche Einverständniserklärung über die Sammlung, Speicherung, pseudonymisierte Weitergabe, Auswertung und anonymisierte Veröffentlichung der personengebundenen Daten galt als Voraussetzung für die Teilnahme an der AWB. Allen AWB-Teilnehmern bzw. deren Erziehungsberechtigten wurde ein Informationszettel zum Datenschutz ausgehändigt (siehe Anhang 6.2 *Einverständnis- und Datenschutzerklärung für Studienteilnehmer und ihre Erziehungsberechtigten*).

Da es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine reine Beobachtungsstudie handelte, in welcher nicht von dem routinemäßigen ärztlichen Handeln abgewichen, sondern dieses bloß beobachtet und dokumentiert wurde, kamen auf die AWB-Teilnehmer keine zusätzlichen und insbesondere keine ethisch rechtfertigungswürdigen Belastungen zu. Im besten Fall half die intensive und sorgfältige Beobachtung der Kinder und Jugendlichen sogar zusätzlich dabei, eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung hinsichtlich des Beginns und der Fortführung einer medikamentösen ADHS-Behandlung vorzunehmen.

Die Kinder- und Jugendpsychiater in örtlicher Nähe der Beobachtungszentren wurden vor Beginn der AWB in schriftlicher Form über das Wesen einer AWB und den speziellen Ablauf dieser AWB informiert. Regulär gab es keinen direkten Kontakt zwischen ihnen und den Kinderkardiologen außerhalb einer professionellen Zusammenarbeit zum Wohl der gemeinsam behandelten Patienten. Die Diagnose einer ADHS, die Indikationsstellung zur medikamentösen Therapie und die Wahl eines geeigneten Medikamentenpräparates blieben vollständig im Zuständigkeitsbereich der Kinder- und Jugendpsychiater. Die Kinderkardiologen, welche die Teilnehmer für die AWB rekrutierten, hatten hierauf gemäß der Vorgabe einer ordnungsgemäßen AWB keinerlei Einfluss.

Die ANKK e. V., welche die im Rahmen der AWB entstandenen Kosten teilweise trug, hatte weder einen Einfluss auf das Studiendesign, noch auf die Erhebung, Sammlung, Auswertung oder Interpretation der Daten. Sie hatte ebenfalls keinen Einfluss auf die Entscheidung zur Veröffentlichung der AWB-Ergebnisse oder auf die Verfassung dieser Dissertation. Über die Absicht zur Veröffentlichung der

Ergebnisse in Form eines Fachartikels sowie in Form einer Dissertation war sie frühzeitig in Kenntnis gesetzt worden.

IEM war durch die Bereitstellung und Wartung der ABDM-Messgeräte sowie der elektronischen Auswertungs- und Patientenmanagementeinheit wesentlich involviert in die Sammlung der im Rahmen der AWB anfallenden Daten. Dabei beeinflusste sie jedoch nicht den Vorgang der Datensammlung, -auswertung und -interpretation. Auch auf die Veröffentlichung der Ergebnisse hatte IEM keinen Einfluss. Über die Absicht zur Veröffentlichung der Ergebnisse in Form eines Fachartikels sowie in Form einer Dissertation war IEM frühzeitig in Kenntnis gesetzt worden.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Studienteilnehmer

Die Zahl der pro Quartal rekrutierten Teilnehmer je Beobachtungszentrum wird in Tabelle 3 wiedergegeben. Dieser Zahl gegenübergestellt ist die Einschätzung, mit wie vielen potenziellen AWB-Teilnehmern die Beobachtungszentren vor Beginn der AWB gerechnet hatten.

Tab. 3: Anzahl rekrutierter Studienteilnehmer pro Beobachtungszentrum

Zentrum	Geschätzte Anzahl potenzieller Teilnehmer		Anzahl rekrutierter Teilnehmer über den Rekrutierungszeitraum von sechs Quartalen
	pro Quartal	über den Rekrutierungszeitraum von sechs Quartalen	
1	35	210	42
2	35	210	38
3	20	120	0
4	20	120	0
5	40	240	8
6	20	120	0
7	5	30	7
8	20	120	3
9*	20	120	5
9**			
10	20	120	0
<b>Gesamt</b>	<b>235</b>	<b>1410</b>	<b>103</b>

\* vorzeitig ausgeschiedenes Zentrum nach dem 2. Quartal

\*\* nachträglich aufgenommenes Zentrum ab dem 3. Quartal

Insgesamt wurden 103 Kinder und Jugendliche mit ADHS für die AWB rekrutiert. Dies entsprach durchschnittlich 1,72 Teilnehmer pro Beobachtungszentrum pro Quartal. Die Datensätze von 20 AWB-Teilnehmern erfüllten nicht die formulierten

Anforderungen hinsichtlich der Datenvollständigkeit (siehe Kapitel 2.8.2 *Überprüfung der erhobenen Daten auf Vollständigkeit*) bzw. der Datenqualität (siehe Kapitel 2.8.4 *Überprüfung der Mindestanzahl an Einzelmessungen pro ABDM*). In der Folge schieden diese 20 AWB-Teilnehmer aus der Auswertung der AWB aus. Es blieben die Datensätze von 83 AWB-Teilnehmern in der AWB-Auswertung enthalten. Eine Übersicht der demografischen Kenngrößen dieser 83 Patienten zeigt Tabelle 4.

**Tab. 4: Demografische Kenngrößen der Studienteilnehmer**

<b>Geschlecht</b>	<b>Anzahl der Studienteilnehmer; n = 83</b>	
Weiblich	21	(25,30 %)
Männlich	62	(74,70 %)

<b>Alter bei Rekrutierung</b>	<b>Alter in Jahren (M ± SD); n = 83</b>	
Mädchen	9,80	(± 2,60)
Jungen	9,66	(± 2,33)

<b>Altersverteilung nach Lebensphase</b>	<b>Anzahl der Studienteilnehmer; n = 83</b>	
Kleinkindalter: 1-5 Jahre*	1	(1,20 %)
Kinderalter: 6-13 Jahre	78	(93,98 %)
Jugendalter: 14-18 Jahre	4	(4,82 %)

<b>BMI</b>	<b>Anzahl der Studienteilnehmer; n = 83</b>	
Starkes Untergewicht (<P3)	0	(0,00 %)
Untergewicht (≥P3 bis <P10)	3	(3,61 %)
Normalgewicht (≥P10 bis <P90)	64	(77,12 %)
Übergewicht (≥P90 bis <P97)	7	(8,43 %)
Adipositas (≥P97)	9	(10,84 %)

\* Vereinzelt wurden Kinder ab ihrem fünften Lebensjahr in die AWB aufgenommen. Die Therapie mit MPH begann in den betreffenden Fällen jedoch entsprechend der Zulassung der MPH-haltigen Medikamente erst nach Erreichen des sechsten Lebensjahres (siehe Kapitel 1.3.1 Rechtliche Bestimmungen zum MPH-Gebrauch).

**AWB** = Anwendungsbeobachtung; **BMI** = Body Mass Index; **M** = Mittelwert; **MPH** = Methylphenidat-Hydrochlorid; **P** = Perzentile (z. B. P90 = 90. Perzentile); **SD** = Standardabweichung

Unter den AWB-Teilnehmern befanden sich 16 Teilnehmer mit Übergewicht oder Adipositas. Von ihnen wiesen elf Teilnehmer prähypertensive oder hypertensive Blutdruckwerte auf.

Die in der AWB-Auswertung berücksichtigten 83 AWB-Teilnehmer erhielten allesamt eine kinder-kardiologische Routineuntersuchung inkl. Blutdruckmessung mittels ABDM vor Beginn der geplanten Therapie mit MPH. Bei 72 von ihnen fand wie geplant eine zusätzliche zweite ABDM-Sitzung vor erstmaliger MPH-Gabe statt, deren Messwerte dann auch in die Bestimmung des Ausgangsblutdrucks mit eingingen. Eine ABDM-Sitzung unter kurzzeitiger MPH-Einnahme wurde von 35 der insgesamt 83 Kinder und Jugendlichen wahrgenommen. Bei ihnen wurde der ‚MPH-Kurzzeiteffekt‘ untersucht. Ebenfalls für 35 Kinder und Jugendliche lagen die ABDM-Ergebnisse während der langzeitiger MPH-Einnahme vor. Hier wurde der ‚Langzeiteffekt‘ von MPH auf den Blutdruck untersucht. Die Ergebnisse sowohl einer ABDM-Sitzung unter kurzzeitiger als auch unter langzeitiger MPH-Anwendung lagen bei 26 AWB-Teilnehmern vor. Bei ihnen wurde die Dynamik des Blutdrucks unter der MPH-Einnahme analysiert. Mindestens ein ABDM-Datensatz unter der laufenden MPH-Einnahme lag bei 44 AWB-Teilnehmern vor (35 AWB-Teilnehmer mit einem ABDM-Ergebnis unter kurzzeitiger MPH-Einnahme und ggf. einem ABDM-Ergebnis unter langzeitiger MPH-Einnahme plus neun AWB-Teilnehmer, für welche kein ABDM-Ergebnis unter kurzzeitiger, sehr wohl aber unter langzeitiger MPH-Einnahme vorlag). Anhand dieser 44 Teilnehmer wurde die Häufigkeit untersucht, mit der Blutdruckveränderungen um mehr als 10 mmHg unter der MPH-Einnahme auftraten. Für die Beantwortung dieser Frage war es wichtiger, *dass* derart starke Blutdruckveränderungen auftraten, nicht *wann* sie auftraten. Alle vier angedachten ABDM-Sitzungen wurden von 22 der 83 AWB-Teilnehmer wahrgenommen. Die übrigen Kinder und Jugendlichen schieden frühzeitig an verschiedenen Stellen des Beobachtungsprozesses aus oder nahmen nur wie beschrieben selektiv an einer oder einigen der vier Messungen teil. Gründe für das frühzeitige Ausscheiden der AWB-Teilnehmer nennt Abbildung 1.

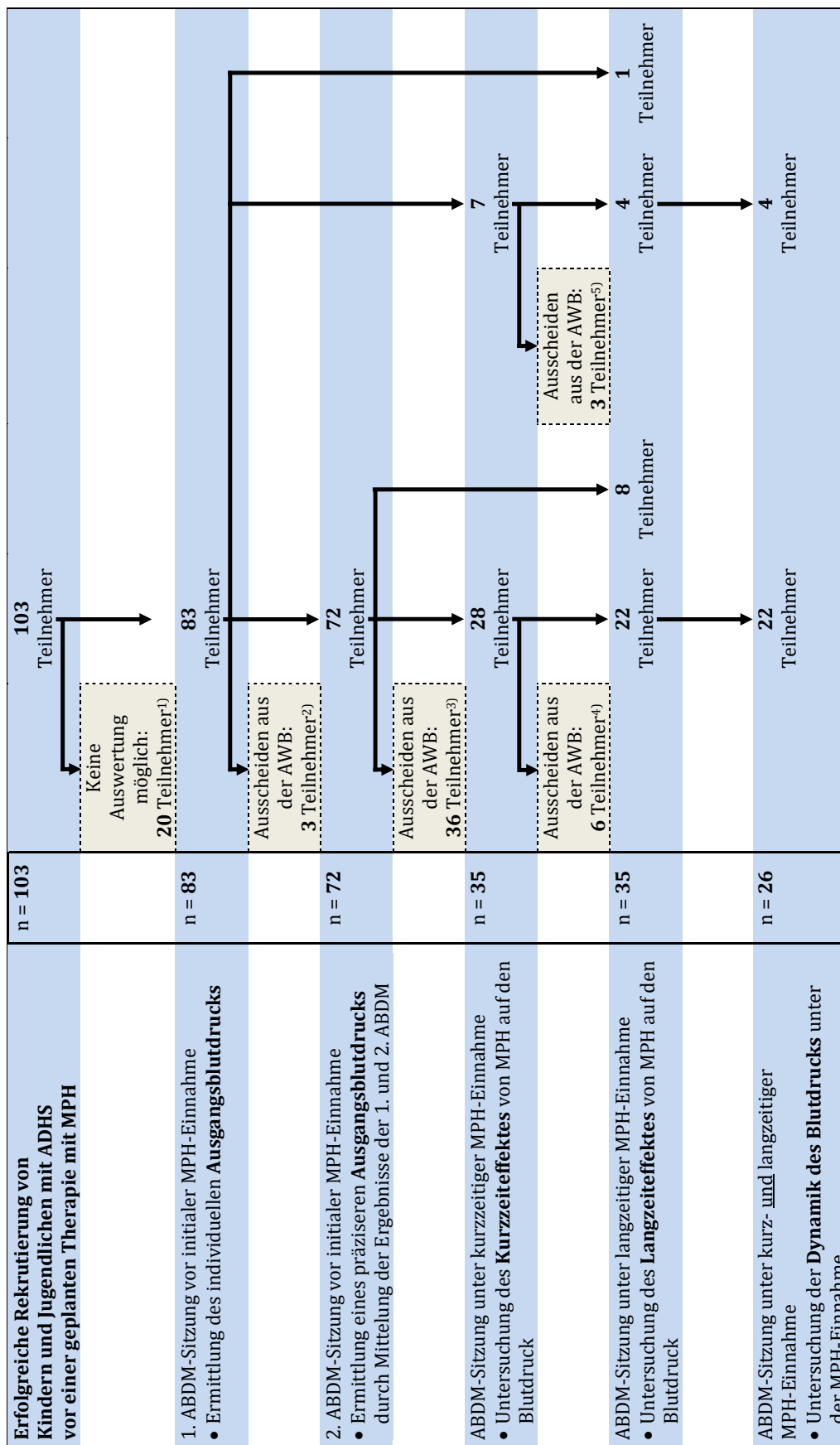


Abb. 1: Realisierung des Beobachtungsprozesses. ABDM = ambulante Blutdruckmessung; ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung; AWB = Anwendungsbeobachtung; MPH = Methylphenidat-Hydrochlorid



Fußnoten zu Abb. 1:

- 1) 20 Teilnehmer wurden an dieser Stelle aus der Auswertung der AWB ausgeschlossen:

Bei 15 Kindern und Jugendlichen waren die formulierten Anforderungen hinsichtlich der Datenvollständigkeit nicht erfüllt (siehe Kapitel 2.8.2 *Überprüfung der erhobenen Daten auf Vollständigkeit*).

Bei fünf weiteren AWB-Teilnehmern erwies sich die Datenqualität der Einzelmessungen als mangelhaft (siehe Kapitel 2.8.3 *Überprüfung der Qualität der Einzelblutdruckmessungen*), sodass die Mindestanzahl an Einzelmessungen pro ABDM-Sitzung nicht erreicht wurde (siehe Kapitel 2.8.4 *Überprüfung der Mindestanzahl an Einzelmessungen pro ABDM*).

- 2) Drei Kinder und Jugendliche nahmen eine Ausgangsmessung vor dem geplanten MPH-Therapiebeginn wahr und schieden dann aus dem weiteren Beobachtungsprozess aus:

Zwei AWB-Teilnehmer (einer mit normotensivem Blutdruck und einer mit prähypertensivem Blutdruck) erhielten wie geplant ihre Therapie mit MPH, jedoch entschieden sie sich ohne Angabe von Gründen gegen die weitere Teilnahme an den kinder-kardiologischen Routineuntersuchungen bzw. gegen deren Auswertung im Rahmen der AWB.

Ein Teilnehmer wies eine arterielle Hypertonie Grad I auf und traf die Entscheidung gegen die geplante Therapie mit MPH. Weitere kinder-kardiologische Routineuntersuchungen entfielen folglich.

- 3) Diese 36 Kinder und Jugendlichen nahmen an zwei ABDM-Sitzungen vor dem geplanten MPH-Therapiebeginn teil und schieden dann aus dem weiteren Beobachtungsprozess aus:

Bei 28 Kindern und Jugendlichen (zwölf mit normotensiven Blutdruckwerten, vier mit arterieller Prähypertonie und zwölf mit arterieller Hypertonie Grad I) fiel die Entscheidung gegen eine Therapie mit MPH, sodass weitere kinder-kardiologische Routineuntersuchungen entfielen. Zwei Beobachtungszentren berichteten, dass bei einigen AWB-Teilnehmern infolge der Einleitung antihypertensiver Maßnahmen zugleich eine Verbesserung der ADHS-Symptome eingetreten sei. Eine ADHS-Therapie mit MPH habe sich bei den betroffenen Kindern und Jugendlichen dadurch erübrigt.

Fünf Kinder und Jugendliche (zwei mit normotensiven und drei mit prähypertensiven Blutdrücken) erhielten wie geplant eine Therapie mit MPH. Sie entschieden sich jedoch ohne Angabe von Gründen gegen die weitere Teilnahme an den kinder-kardiologischen Routineuntersuchungen bzw. gegen deren Auswertung im Rahmen der AWB.

Zwei AWB-Teilnehmer beendeten den Beobachtungsprozess planmäßig nach einer letzten ABDM-Sitzung unter langzeitiger MPH-Einnahme. Da bei ihnen jedoch das genaue Datum des Therapiebeginns mit MPH nicht ermittelt werden konnte, konnten die ABDM-Sitzung, die vermutlich unter der MPH-Einnahme stattfanden, nicht sicher den beiden Messzeitpunkten unter der MPH-Einnahme zugeordnet werden. Formal schieden sie nach Durchführung zweier Ausgangsmessungen aus der weiteren Auswertung aus.

Ein AWB-Teilnehmer mit normotensivem Ausgangsblutdruck beendete den Beobachtungsprozess planmäßig nach vier ABDM-Sitzungen. Da bei ihm jedoch weder unter kurz- noch unter langzeitiger MPH-Einnahme ein qualitativ zufriedenstellender ABDM-Datensatz vorlag, schied er formal nach Durchführung zweier Ausgangsmessungen aus der weiteren Auswertung aus.

4+5) Neun Kinder und Jugendliche nahmen unter der kurzzeitigen MPH-Einnahme an einer ABDM teil und schieden dann aus dem weiteren Beobachtungsprozess aus:

Sechs AWB-Teilnehmer entschieden sich ohne Angabe von Gründen gegen die weitere Teilnahme an den kinder-kardiologischen Routineuntersuchungen bzw. gegen deren Auswertung im Rahmen der AWB. Ob sie die Therapie mit MPH fortführten, blieb unbekannt. Einer der Teilnehmer hatte unter der MPH-Einnahme ausgehend von einem normotensiven Blutdruck einen prähypertensiven Blutdruck entwickelt. Ein weiterer Teilnehmer hatte ausgehend von einer arteriellen Hypertonie Grad I eine arterielle Hypertonie Grad II entwickelt.

Drei AWB-Teilnehmer beendeten den Beobachtungsprozess planmäßig nach der vierten angedachten Routineuntersuchung. Da bei ihnen jedoch unter der langzeitigen MPH-Einnahme kein qualitativ zufriedenstellender ABDM-Datensatz vorlag, schieden sie formal frühzeitig aus der Auswertung aus.

### 3.2 Qualität der erhobenen Daten

Für die 83 AWB-Teilnehmer lagen insgesamt 225 ABDM-Datensätze vor. Bei 215 ABDM-Datensätzen konnten neben den tagsüber gemessenen Blutdruckwerten auch die Nachtwerte ausgewertet werden. Daten zu den technischen Merkmalen der ABDM-Datensätze, welche Rückschlüsse auf die Qualität der ausgewerteten Messdaten zulassen, zeigt Tabelle 5.

**Tab. 5: Anzahl der Einzelmessungen pro ABDM-Sitzung**

Messzeitraum	n	Anzahl der Einzelmessungen pro ABDM-Sitzung			
		Minimum	Maximum	Median	Mittelwert $\pm$ SD
Wachphase	225	6	54	17	17,64 $\pm$ 8,02
Schlafphase	215	4	13	7	6,73 $\pm$ 2,02

**ABDM** = ambulante Blutdruckmessung; **SD** = Standardabweichung

Dem Ausgangsblutdruck der 83 AWB-Teilnehmer lagen in 72 Fällen die Ergebnisse zweier ABDM-Sitzungen zugrunde, welche mit dem Ziel eines valideren Ausgangsblutdrucks gemittelt wurden (siehe Kapitel 2.9 Epidemiologische und statistische Auswertung der Blutdruckdaten). In den übrigen elf Fällen basierte der Ausgangsblutdruck auf den Ergebnissen einer einzelnen ABDM-Sitzung. Im Mittel basierten die Ausgangsblutdruckwerte der Kinder und Jugendlichen auf  $32 \pm 16$  Einzelmessungen (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) während der Wachphase. Bei Jugendlichen wurden zur Identifikation einer arteriellen Hypertonie zudem die Nachtwerte mit durchschnittlich  $14,5 \pm 6$  Einzelmessungen zur Bestimmung des Ausgangsblutdruckniveaus berücksichtigt.

Eine Übersicht über die Zeitabstände zwischen den ABDM-Sitzungen sowie diesen und dem MPH-Therapiebeginn zeigt Tabelle 6.

Tab. 6: Zeitabstände der ABDM-Sitzungen zueinander und zum MPH-Therapiebeginn

Merkmal	Zeitabstand [Tage] zwischen			
	erster und zweiter ABDM-Sitzung vor MPH-Beginn (n = 72)	MPH-Beginn und ABDM-Sitzung unter kurzzeitiger MPH-Einnahme (n = 35)	MPH-Beginn und ABDM-Sitzung unter langzeitiger MPH-Einnahme (n = 35)	erster und letzter ABDM-Sitzung (n = 83)
Minimum	0,93	2,62	25,67	0,00
Maximum	123,85	50,67	169,44	210,95
Median	1,17	30,63	97,60	50,70
M ± SD	8,37 ± 18,69	29,09 ± 12,32	103,63 ± 32,13	63,94 ± 63,01

ABDM = ambulante Blutdruckmessung; M = Mittelwert; MPH = Methylphenidat-Hydrochlorid; SD = Standardabweichung

### 3.3 Verordnete MPH-Präparate und -Dosierung

Die verwendeten MPH-Präparate umfassten Medikinet® retard (MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG; Iserlohn, Deutschland), Equasim® retard (Shire Deutschland GmbH; Berlin, Deutschland) und Ritalin® LA (Novartis Pharma GmbH; Nürnberg, Deutschland) als *extended release forms* sowie Concerta® retard (Janssen-Cilag GmbH; Neuss, Deutschland) als *sustained release form* und Medikinet® (MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG; Iserlohn, Deutschland) als *immediate release form*. Tabelle 7 gibt die verordnete MPH-Dosierung zu Therapiebeginn und nach individueller Dosistitration wieder.

Tab. 7: Verordnete MPH-Dosierung (n = 35)

Merkmal	Anfangsdosierung		Finaldosierung	
	[mg/d]	[mg/kg/d]	[mg/d]	[mg/kg/d]
Minimum	5,00	0,11	5,00	0,11
Maximum	40,00	0,97	54,00	1,53
Median	15,00	0,47	20,00	0,54
M ± SD	17,74 ± 9,20	0,50 ± 0,23	21,17 ± 11,24	0,60 ± 0,29

M = Mittelwert; MPH = Methylphenidat-Hydrochlorid; SD = Standardabweichung

### 3.4 Ergebnisse der Blutdruck- und Herzfrequenzmessungen

#### 3.4.1 Ausgangsblutdruck der Studienteilnehmer

Die erhobenen Blutdruckdaten sind in Tabelle A.2 aufgeführt (siehe Anhang 6.7 *Blutdruckergebnisse der Kinder und Jugendlichen während der Anwendungsbeobachtung*). Der Ausgangsblutdruck lag bei 46 der 83 Teilnehmer (55,42 %; 95 %-KI [44,65 % - 66,19 %]) im prähypertensiven oder hypertensiven Blutdruckbereich (siehe Abbildung 2).

Das anteilige Absinken des nächtlichen Blutdrucks gegenüber den Tagesblutdruckwerten konnte für 82 AWB-Teilnehmer bestimmt werden. Abbildung 2 zeigt das Dipping-Verhalten der AWB-Teilnehmer je nach Blutdruckbereich. Ein physiologisches Absinken des nächtlichen Blutdrucks um mindestens 10 % des individuellen Tagesblutdruckwertes zeigten 41 Kinder und Jugendliche. Bei den übrigen 41 der 82 AWB-Teilnehmern handelte es sich um sogenannte Non-Dipper.

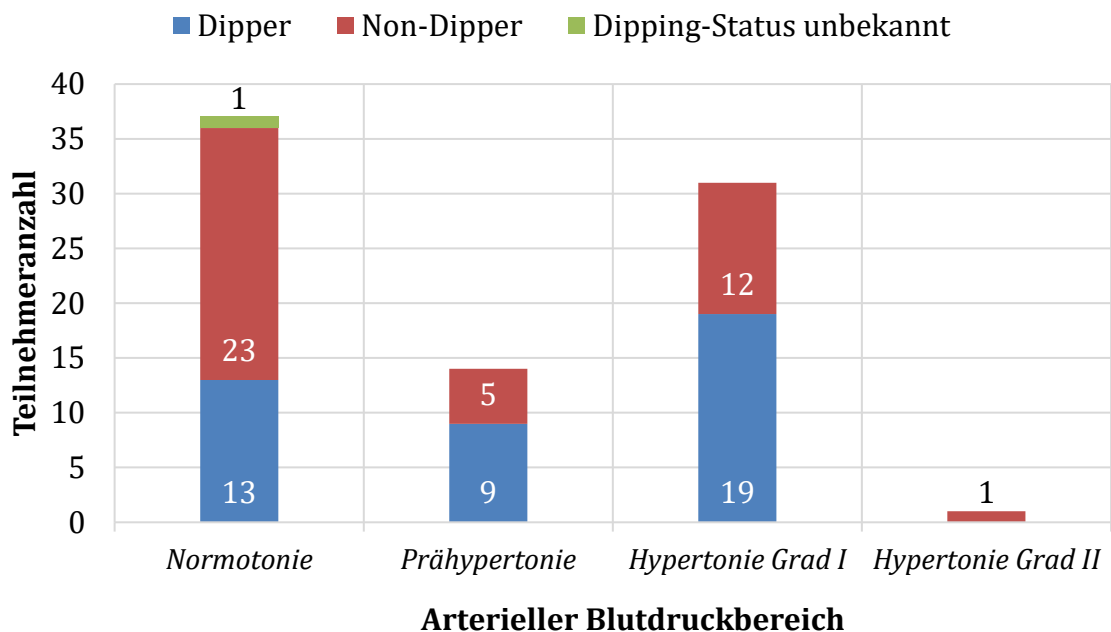
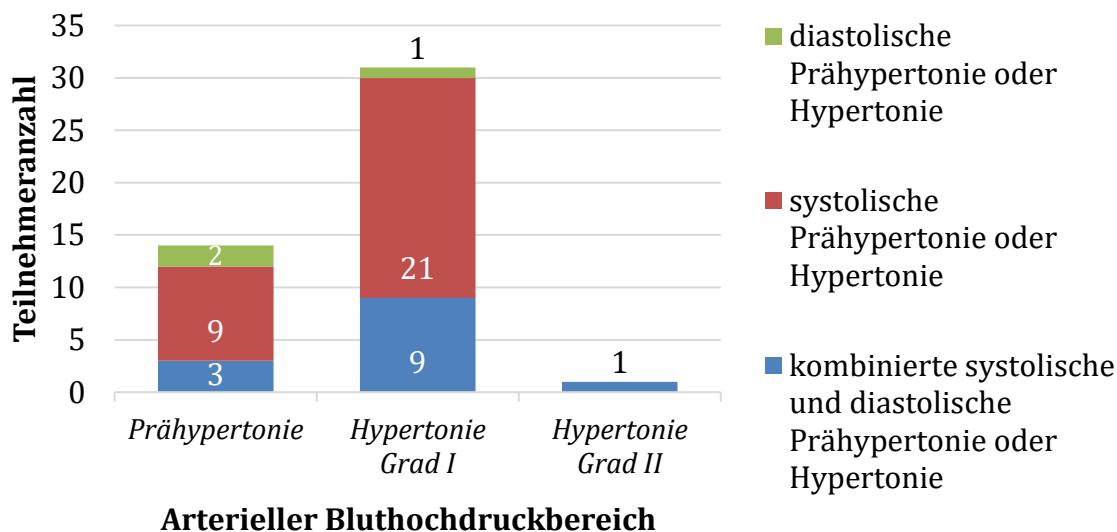


Abb. 2: Ausgangsblutdruckbereich und Dipping-Status (n = 83)

Abbildung 3 zeigt, ob die Blutdrücke der 46 prähypertensiven und hypertensiven AWB-Teilnehmer auf systolisch oder diastolisch erhöhten Werten basierten oder ob eine kombinierte systolische und diastolische Prähypertonie oder Hypertonie vorlag.



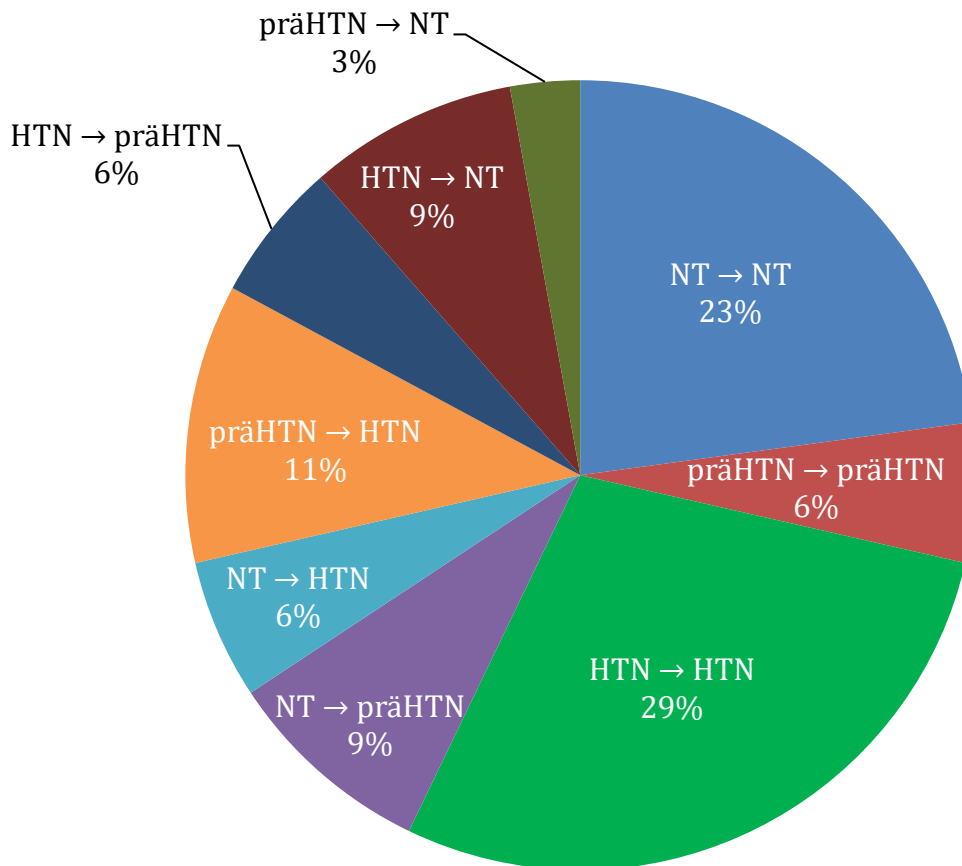
**Abb. 3: Differenzierte Darstellung des Ausgangsbluthochdruckbereichs (n = 46)**

Eine isolierte systolische Prähypertonie oder Hypertonie wiesen 30 AWB-Teilnehmer auf (65,22 %; 95 %-KI [51,36 % - 79,08 %]). Von den 21 Teilnehmern mit isolierter systolischer Hypertonie Grad I hatten 8 Teilnehmer begleitend prähypertensive diastolische Blutdruckwerte.

### 3.4.2 Blutdruck und Herzfrequenz unter kurzzeitiger MPH-Einnahme

ABDM-Datensätze, die innerhalb der ersten sieben Wochen nach Beginn der MPH-Einnahme angefertigt wurden, lagen für 35 der 83 Kinder und Jugendlichen vor (siehe Tab. A.2 im Anhang 6.7 *Blutdruckergebnisse der Kinder und Jugendlichen während der Anwendungsbeobachtung*). Veränderungen des systolischen oder diastolischen Tages- oder Nachtblutdrucks oder auch mehrerer dieser Werte um mehr als 10 mmHg konnten bei zehn der 35 Kinder und Jugendlichen (28,57 %) beobachtet werden (siehe Tab. A.3 im Anhang 6.7 *Blutdruckergebnisse der Kinder und Jugendlichen während der Anwendungsbeobachtung*). Bei vier der zehn AWB-Teilnehmern handelte es sich bei dieser Veränderung um einen Blutdruckanstieg, durch welchen drei der vier Betroffenen mit ihrem Blutdruck in eine höhere Blutdruckklasse aufstiegen. In sechs der zehn Fälle handelte es sich um einen Blutdruckabfall, durch welchen drei der Betroffenen mit ihrem Blutdruck in eine niedrigere Blutdruckklasse abfielen. Bei den übrigen 25 der 35 AWB-Teilnehmer (71,43 %) wurden keine Blutdruckveränderungen um mehr als 10 mmHg unter der kurzzeitigen MPH-Einnahme beobachtet. Nichtsdestoweniger stiegen sechs von ihnen mit ihrem Blutdruck in einen höheren Blutdruckbereich auf, drei fielen in einen niedrigeren Blutdruckbereich ab. Eine Gegenüberstellung der Blutdruckbereiche, in denen sich die AWB-Teilnehmer jeweils vor erstmaliger MPH-Einnahme

sowie nach kurzzeitiger Therapie mit MPH befanden, ist der Abbildung 4 zu entnehmen. Trotz beobachteter – mitunter sehr starker – Blutdruckabfälle fiel keiner der AWB-Teilnehmer mit seinem Blutdruck in den Bereich einer arteriellen Hypotonie ab.



*[Blutdruckbereich vor MPH-Einnahme → Blutdruckbereich unter MPH-Einnahme]*

**Abb. 4: Veränderung des Blutdruckbereichs unter kurzzeitiger MPH-Einnahme (n = 35).**

**HTN** = Hypertonie; **MPH** = Methylphenidat-Hydrochlorid; **NT** = Normotonie; **präHTN** = Prähypertonie

Die durchschnittliche Veränderung der hämodynamischen Parameter der 35 AWB-Teilnehmer ist Tabelle 8 zu entnehmen. Unter der kurzzeitigen MPH-Einnahme wurde ein durchschnittlicher Anstieg der über den Tag gemessenen Herzfrequenz um 4,98 Schläge/min beobachtet (n = 35, p = .004).

**Tab. 8: Mittlere Blutdruckveränderung unter kurzzeitiger MPH-Einnahme**

Parameter	n	Messzeitpunkt		t-Test		
		vor MPH-Einnahme [Mittelwert $\pm$ SD]	unter MPH-Einnahme [Mittelwert $\pm$ SD]	Differenz der Mittelwerte [Differenz $\pm$ SD]	Teststatistik	p-Wert

Wachphase						
SBD	35	114,92 $\pm$ 6,01	115,64 $\pm$ 7,56	0,72 $\pm$ 8,27	0,52	0,607
DBD	35	68,48 $\pm$ 5,94	69,69 $\pm$ 6,41	1,21 $\pm$ 5,36	1,33	0,191
HF	35	85,02 $\pm$ 8,89	90,00 $\pm$ 10,87	4,98 $\pm$ 9,53	3,09	0,004

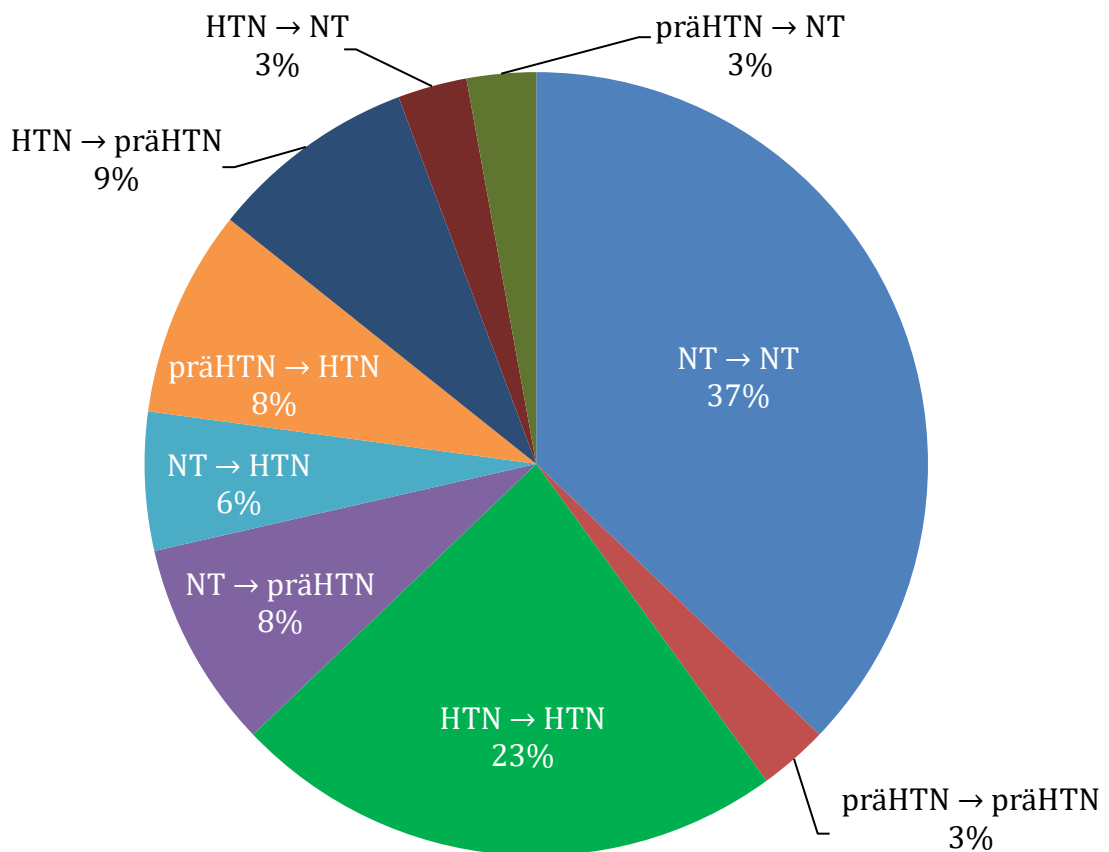
Schlafphase						
SBD	34	103,38 $\pm$ 7,45	101,31 $\pm$ 7,66	-2,07 $\pm$ 10,13	-1,19	0,243
DBD	34	57,21 $\pm$ 6,14	55,92 $\pm$ 6,49	-1,29 $\pm$ 7,35	-1,03	0,312
HF	34	68,45 $\pm$ 8,37	67,32 $\pm$ 9,24	-1,13 $\pm$ 8,72	-0,76	0,455

**DBD** = diastolischer Blutdruck [mmHg]; **HF** = Herzfrequenz [Schläge/min]; **MPH** = Methylphenidat-Hydrochlorid; **SBD** = systolischer Blutdruck [mmHg]; **SD** = Standardabweichung

Bei 32 AWB-Teilnehmern konnte das nächtliche Blutdruck-Dipping während der kurzzeitigen MPH-Einnahme im Vergleich zum Ausgangszustand analysiert werden. Bei drei Kindern fehlten valide Nachtblutdruckwerte während einer der beiden zu vergleichenden ABDM-Sitzungen, sodass eine Analyse nicht möglich war. Folgendes wurde bei den 32 AWB-Teilnehmern beobachtet: Dreizehn Teilnehmer wiesen vor und nach Beginn der MPH-Einnahme ein physiologisches Blutdruck-Dipping auf. Ein weiterer Teilnehmer mit initial physiologischem Blutdruck-Dipping entwickelte unter der MPH-Einnahme ein pathologisches Dipping-Verhalten. Neun weitere AWB-Teilnehmer wiesen vor und nach Beginn der MPH-Einnahme ein pathologisches Blutdruck-Dipping auf. Bei neun weiteren AWB-Teilnehmern normalisierte sich der initial pathologische Dipping-Status unter der kurzzeitigen Medikamenteneinnahme. Dies war Folge eines Anstiegs ihrer Tagesblutdruckwerte und bzw. oder eines Abfalls ihrer nächtlichen Blutdruckwerte.

### 3.4.3 Blutdruck und Herzfrequenz unter langzeitiger MPH-Einnahme

Eine ABDM-Sitzung zwischen der 8. und 26. Woche nach MPH-Therapiebeginn führten 35 der 83 AWB-Teilnehmer durch (siehe Tab. A.2 im Anhang 6.7 *Blutdruckergebnisse der Kinder und Jugendlichen während der Anwendungsbeobachtung*). Von den 35 Kindern und Jugendlichen zeigten neun (25,71 %) eine Veränderung ihres systolischen oder diastolischen Tages- oder Nachtblutdrucks oder mehrerer dieser Werte um mehr 10 mmHg (siehe Tab. A.3 im Anhang 6.7 *Blutdruckergebnisse der Kinder und Jugendlichen während der Anwendungsbeobachtung*). Um einen Blutdruckanstieg handelte es sich bei fünf der neun Teilnehmer. Drei von ihnen stiegen dadurch in einen höheren Blutdruckbereich auf. Um einen Blutdruckabfall handelte es sich bei vier der neun Teilnehmer. Drei von ihnen fielen dadurch in einen niedrigeren Blutdruckbereich ab.



[Blutdruckbereich vor MPH-Einnahme → Blutdruckbereich unter MPH-Einnahme]

**Abb. 5: Veränderung des Blutdruckbereichs unter langzeitiger MPH-Einnahme (n = 35).**

**HTN** = Hypertonie; **MPH** = Methylphenidat-Hydrochlorid; **NT** = Normotonie; **präHTN** = Prähypertonie



Bei den übrigen 26 der 35 AWB-Teilnehmer (74,29 %) wurden keine Blutdruckveränderungen um mehr als 10 mmHg unter der langzeitigen MPH-Einnahme beobachtet. Nichtsdestoweniger stiegen fünf von ihnen mit ihrem Blutdruck in einen höheren Blutdruckbereich auf, zwei fielen in einen niedrigeren Blutdruckbereich ab. Eine Gegenüberstellung der Blutdruckbereiche, in denen sich die AWB-Teilnehmer jeweils vor erstmaliger MPH-Einnahme sowie nach langzeitiger MPH-Einnahme befanden, ist für alle 35 Kinder und Jugendlichen gemeinsam der Abbildung 5 zu entnehmen. Trotz beobachteter – mitunter sehr starker – Blutdruckabfälle fiel keiner der AWB-Teilnehmer mit seinem Blutdruck in den Bereich einer arteriellen Hypotonie.

Durchschnittliche Blutdruck- und Herzfrequenzveränderungen der 35 AWB-Teilnehmer unter deren langzeitiger MPH-Einnahme sind Tabelle 9 zu entnehmen. Unter der langzeitigen MPH-Einnahme wurde ein durchschnittlicher Anstieg der über den Tag gemessenen Herzfrequenz um 4,23 Schläge/min beobachtet ( $n = 35$ ,  $p = .005$ ).

**Tab. 9: Mittlere Blutdruckveränderung unter langzeitiger MPH-Einnahme**

Parameter	n	Messzeitpunkt		t-Test		
		vor MPH-Einnahme [Mittelwert ± SD]	unter MPH-Einnahme [Mittelwert ± SD]	Differenz d. Mittelwerte [Differenz ± SD]	Teststatistik	p-Wert
<b>Wachphase</b>						
SBD	35	112,96 ± 7,00	114,08 ± 7,72	1,12 ± 8,02	0,82	0,417
DBD	35	68,18 ± 6,05	69,89 ± 5,71	1,71 ± 5,25	1,92	0,063
HF	35	85,60 ± 9,22	89,83 ± 10,13	4,23 ± 8,28	3,02	0,005
<b>Schlafphase</b>						
SBD	35	101,51 ± 8,01	100,87 ± 6,94	-0,64 ± 6,19	-0,62	0,541
DBD	35	56,63 ± 6,27	56,24 ± 5,12	-0,39 ± 5,21	-0,44	0,661
HF	35	67,84 ± 8,41	66,94 ± 9,55	-0,90 ± 8,14	-0,65	0,518

**DBD** = diastolischer Blutdruck [mmHg]; **HF** = Herzfrequenz [Schläge/min]; **MPH** = Methylphenidat-Hydrochlorid; **SBD** = systolischer Blutdruck [mmHg]; **SD** = Standardabweichung

Das nächtliche Blutdruck-Dipping während der langzeitigen MPH-Einnahme im Vergleich zum Ausgangszustand konnte bei 32 AWB-Teilnehmern analysiert werden. Bei drei Kindern fehlten valide Nachtblutdruckwerte während einer der beiden zu vergleichenden ABDM-Sitzungen, sodass eine Analyse nicht möglich war. Folgendes wurde bei den 32 AWB-Teilnehmern beobachtet: Zehn Teilnehmer wiesen vor und nach Beginn der MPH-Einnahme ein physiologisches Blutdruck-Dipping auf. Drei Teilnehmer mit initial physiologischem Blutdruck-Dipping entwickelten unter der MPH-Einnahme ein pathologisches Dipping-Verhalten. Neun AWB-Teilnehmer wiesen vor und nach Beginn der MPH-Einnahme ein pathologisches Blutdruck-Dipping auf. Bei zehn AWB-Teilnehmern normalisierte sich der initial pathologische Dipping-Status unter der kurzzeitigen Medikamenteneinnahme. Dies war Folge eines Anstiegs ihrer Tagesblutdruckwerte und bzw. oder eines Abfalls ihrer nächtlichen Blutdruckwerte.

#### **3.4.4 Blutdruckveränderung unter der kurz- oder langzeitigen MPH-Einnahme**

Ergebnisse einer ABDM-Sitzung unter kurz- oder langzeitiger MPH-Einnahme lagen für 44 der 83 Kinder und Jugendlichen vor. Veränderungen des systolischen oder diastolischen Tages- oder Nachtblutdrucks oder auch mehrerer dieser Werte um mehr als 10 mmHg konnten bei 15 der 44 Kinder und Jugendlichen unter der kurz- oder langzeitigen MPH-Einnahme beobachtet werden (34,1 %; 99 %-KI [15,36 % - 52,64 %]).

#### **3.4.5 Blutdruckdynamik unter der MPH-Einnahme**

Ergebnisse einer ABDM-Sitzung unter kurzzeitiger MPH-Einnahme lagen für 35 Kinder und Jugendliche vor. Ergebnisse einer ABDM-Sitzung unter langzeitiger MPH-Einnahme lagen ebenfalls für 35 Kinder und Jugendliche vor. 26 Kinder und Jugendliche waren dabei in beiden Stichproben enthalten. Vergleicht man die Ergebnisse dieser 26 AWB-Teilnehmer bezüglich der beobachteten Blutdruckveränderungen unter der kurz- und langzeitigen MPH-Einnahme miteinander, so ergibt sich folgende Blutdruckdynamik unter der MPH-Einnahme:

Fünf AWB-Teilnehmer zeigten unter kurzzeitiger MPH-Einnahme eine Veränderung ihres Blutdrucks um mehr als 10 mmHg gegenüber ihren individuellen Ausgangswerten und erneut eine Blutdruckveränderung um mehr als 10 mmHg im Verlauf der langzeitigen MPH-Einnahme im Vergleich zur Messung unter kurzzeitiger MPH-Einnahme. Dabei folgte in drei Fällen einem Anstieg der Blutdruckwerte unter kurzzeitiger MPH-Einnahme ein anschließender Abfall der Werte unter langzeitiger MPH-Anwendung. In zwei Fällen trat unter kurzzeitiger MPH-Einnahme ein Abfall

der Blutdruckwerte auf, unter der langzeitigen MPH-Einnahme dann wieder ein starker Anstieg.

Drei AWB-Teilnehmer zeigten kontinuierliche Blutdruckveränderungen unter der erst seit kurzem begonnenen und dann über längere Zeit fortgeführten MPH-Einnahme, sodass ihre Blutdruckwerte im langzeitigen Verlauf gegenüber den Ausgangswerten eine Differenz von mehr als 10 mmHg erreichten. Ein AWB-Teilnehmer sank mit seinem Blutdruck dabei kontinuierlich ab, zwei stiegen kontinuierlich an.

Zwei AWB-Teilnehmer zeigten unter kurz- und langzeitiger MPH-Anwendung jeweils im Vergleich zu den individuellen Ausgangswerten moderate Blutdruckveränderungen von weniger als 10 mmHg. Vergleicht man allerdings die Messwerte unter der kurz- und langzeitigen MPH-Einnahme direkt miteinander, so lag durch einen Anstieg der Blutdruckwerte unter kurzzeitiger MPH-Einnahme, gefolgt von einem starken Abfall der Werte unter langzeitiger MPH-Anwendung eine Differenz dieser Blutdruckwerte von über 10 mmHg vor.

Insgesamt zeigten die AWB-Teilnehmer eine sehr individuelle Dynamik ihres Blutdrucks unter der MPH-Einnahme.

#### **3.4.6 Kardiovaskuläre Ereignisse unter der MPH-Einnahme**

Über kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Schlaganfall, Myokardinfarkt) unter der MPH-Einnahme wurde von keinem Beobachtungszentrum berichtet.

## 4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, Häufigkeit und Schwere der unter MPH auftretenden *individuellen* Blutdruckveränderungen bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS zu erfassen. Die diesbezüglichen Ergebnisse werden in Kapitel 4.2 *Evaluation der MPH-Einflussnahme auf das Herz-Kreislauf-System* diskutiert. Aus chronologischen Gründen beginnt der Diskussionsteil allerdings mit der Analyse des Ausgangsblutdrucks der Kinder und Jugendlichen vor initialer MPH-Einnahme (siehe Kapitel 4.1 *Evaluation des Ausgangsblutdrucks vor MPH-Einnahme*).

### 4.1 Evaluation des Ausgangsblutdrucks vor MPH-Einnahme

Es wurde festgestellt, dass bei 46 der 83 AWB-Teilnehmer (55,42 %; 95 %-KI [44,65 % - 66,19 %]) der Ausgangsblutdruck im prähypertensiven (14 AWB-Teilnehmer) bzw. hypertensiven Bereich (32 AWB-Teilnehmer) lag. Unter diesen 46 Teilnehmern waren fünf übergewichtige und sechs adipöse Teilnehmer, die aufgrund ihres BMI ein erhöhtes Risiko für erhöhte Blutdruckwerte aufwiesen (Friedemann et al. 2012). Doch auch ohne diese elf Kinder und Jugendlichen lag der Anteil prähypertensiver und hypertensiver Teilnehmer in der vorliegenden AWB weiterhin über der erwarteten Quote. Denn die Definition hypo-, normo- und hypertensiver Blutdruckwerte im Kindes- und Jugendalter stützt sich auf die statistische Normalverteilung der Blutdruckwerte in der jeweiligen Geschlechts-, Größen- und Altersklasse (Lurbe et al. 2016). So war auch in der hier untersuchten Stichprobe zu erwarten, dass etwa 10 % der AWB-Teilnehmer einen Blutdruck auf oder über der 90. Perzentile aufwies und somit einen prähypertensiven oder hypertensiven Blutdruck hatte. Der Anteil prähypertensiver und hypertensiver Kinder und Jugendlicher lag in dieser Arbeit jedoch derart viel höher, dass systematisch erhöhte Blutdrücke bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS vermutet werden könnten. Diese Vermutung wird gestützt durch die gleichsinnigen Beobachtungen von Hammerness et al. (2009). Sie maßen während mindestens einer von zwei bis drei Arztbesuchen vor Beginn der MPH-Einnahme bei 33 von 114 Jugendlichen (28,95 %) prähypertensive oder hypertensive Blutdruckwerte. In der Studie von Landgren et al. (2017) hingegen wiesen von 67 Kindern und Jugendlichen lediglich sechs erhöhte Ausgangsblutdrücke auf, sodass der Anteil an initial prähypertensiven und hypertensiven Patienten mit 9 % in dem zu erwartenden Bereich lag. Ein Erklärungsansatz dafür, wieso der Anteil an initial prähypertensiven und hypertensiven Patienten in der AWB so viel höher lag als in den beiden anderen Studien, könnte ein Selektionsbias in der AWB zugunsten kardiovaskulär vorbelasteter Studienteilnehmer sein (siehe Kapitel 4.6.2

*Einschränkungen der externen Validität der Studienergebnisse*). Andererseits wurde der Blutdruck in der AWB mithilfe der ABDM gemessen, während Hammerness et al. (2009) und Landgren et al. (2017) Blutdruckeinzelmessungen durchführten. Da die ABDM erhöhte Blutdruckwerte zuverlässiger detektiert als Blutdruckeinzelmessungen, könnte der höhere Anteil an prähypertensiven und hypertensiven Patienten in der AWB auch der verwendeten Blutdruckmessmethode zu verdanken sein. Darüber hinaus wurden in der AWB die Referenzperzentilen der KiGGS verwendet, die auf den Blutdruckwerten von nicht-übergewichtigen Kindern und Jugendlichen basieren (Neuhauser et al. 2013). Die KiGGS-Referenzperzentilen sind dadurch meist niedriger als die U. S. amerikanischen Referenzwerte (NHBPEP Working Group on Children and Adolescents 2005), welche Hammerness et al. (2009) und Landgren et al. (2017) verwendeten. Denn die amerikanischen Referenzwerte inkludieren auch Blutdruckwerte übergewichtiger Kinder und Jugendlicher und weisen aufgrund der häufig höheren Blutdrücke übergewichtiger Kinder und Jugendlicher einen insgesamt nach oben verschobenen Blutdrucknormalbereich auf (Neuhauser et al. 2011). Die Verwendung der ABDM sowie der niedrigeren Referenzblutdruckwerte der KiGGS mag dazu beitragen, dass die Prävalenz erhöhter Blutdruckwerte in der AWB höher ausfiel als in den Studien von Hammerness et al. (2009) und Landgren et al. (2017).

Während in der AWB 30 der 46 prähypertensiven und hypertensiven Teilnehmer (65,22 %; 95 %-KI [51,36 % - 79,08 %]) ausschließlich systolisch erhöhte Werte aufwiesen, maßen Hammerness et al. (2009) ‚größtenteils‘ und Stowe et al. (2002) und Landgren et al. (2017) ausschließlich isolierte systolische Blutdruckerhöhungen. Über die klinische Bedeutung einer isolierten systolischen Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen ist bisher wenig bekannt. Bei jungen Erwachsenen wird die klinische Relevanz der isolierten systolischen Hypertonie kontrovers diskutiert (Lurbe und Redon 2016; McEniery et al. 2016).

Während in der AWB bei einem Großteil der Patienten erhöhte Blutdruckwerte beobachtet wurden, stellten Meyer et al. (2017) ganz im Gegenteil eine statistisch signifikante Assoziation fest zwischen einer ADHS-Symptomatik und *niedrigeren* Blutdruckwerten. Meyer et al. (2017) bedienten sich dabei der in der KiGGS-Studie erhobenen Daten eines für Deutschland repräsentativen Kollektivs an Kindern und Jugendlichen. Als Studienteilnehmer wählten sie Kinder und Jugendliche, welche entweder eine klinisch vordiagnostizierte ADHS hatten oder eine anhand psychometrischer Tests zumindest zu vermutende ADHS. Dieses Vorgehen gewinnt bei der Gegenüberstellung der widersprüchlichen Ergebnisse von Meyer et al. (2017) und der vorliegenden AWB an besonderer Relevanz: In die AWB wurden Kinder und Jugendliche aufgenommen, deren Leidensdruck unter der ADHS-

Symptomatik zu einer klinischen Abklärung mit konsekutiver Diagnosestellung sowie darüber hinaus zu der Notwendigkeit einer Stimulanzientherapie geführt hatte. Bei dem von Meyer et al. (2017) betrachteten Kollektiv der KiGGS hingegen war das alleinige Vorliegen einer ADHS-Symptomatik entscheidend und nicht eine gewisse Symptomschwere. Da es plausibel scheint, dass eine therapiebedürftige Hyperaktivität mit erhöhten Blutdruckwerten einhergeht, mag der Unterschied in der ADHS-Symptomschwere in den beiden betrachteten Studienkollektiven verantwortlich sein für die divergierenden Ergebnisse.

Die in der vorliegenden AWB und auch in der Studie von Hammerness et al. (2009) gemachte Beobachtung, dass ein Großteil der AWB-Teilnehmer eine arterielle Prähypertonie oder Hypertonie aufwies, wirft die Frage nach möglichen Zusammenhängen zwischen neurokognitiven Dysfunktionen wie der ADHS und der arteriellen Hypertonie auf. Das Studiendesign der AWB war nicht geeignet, diesen Zusammenhang näher zu untersuchen. In der Wissenschaft häufen sich jedoch Hinweise auf eine solche Assoziation zwischen der primären Hypertonie und neurokognitiven Defiziten bei Kindern und Jugendlichen (Lande et al. 2010; Kupferman et al. 2013; Tyner et al. 2019). Sehr interessant ist die Beobachtung von Lande et al. (2010), dass eine antihypertensive Therapie zu einer Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit der betroffenen Kinder führte. Entsprechend der Fremdbeurteilung durch die Eltern verbesserten sich unter der antihypertensiven Therapie zudem die Verhaltens- und die kognitive Regulation der Kinder (Lande et al. 2010). Besonders profitierten verhaltensauffällige Kinder mit primärer Hypertonie und bereits bestehender linksventrikulärer Hypertrophie von einer Blutdruck-senkenden Intervention. Die Autoren äußerten daher die Vermutung, dass die Verhaltensauffälligkeiten der Kinder möglicherweise Ausdruck eines (teils) reversiblen hypertensiven Endorganschadens sein könnten (Lande et al. 2010). Diese Hypothese lässt an die Berichterstattung einiger AWB-Beobachtungszentren denken, dass es bei vereinzelt hypertensiven Kindern und Jugendlichen unter einer alleinigen Blutdruck-senkenden Therapie zu einer Verhaltensbesserung ihrer ADHS-Symptome kam und sich eine Therapie mit MPH im Folgenden erübrigte. Zur Aufklärung der zugrundeliegenden Mechanismen, die das gehäufte Auftreten einer arteriellen Hypertonie bei Medikamenten-nativen Kindern und Jugendlichen mit ADHS erklären, besteht weiterer Forschungsbedarf.

Neben der Feststellung eines vermehrten Vorkommens erhöhter Tagesblutdrücke wurden bei einem Großteil der Patienten auch verhältnismäßig hohe nächtliche Blutdrücke festgestellt. So konnte bei 41 von 82 AWB-Teilnehmern ein nächtliches Non-Dipping ihres Blutdrucks beobachtet werden. Einschränkend ist zu sagen, dass die ABDM selbst ein Non-Dipping induzieren kann, indem sie die Patienten während

der Nachtruhe stören und während der gewöhnlichen Tagesaktivitäten einschränken kann (Agarwal und Light 2010). Andererseits kommen Schlafunregelmäßigkeiten mit häufigem nächtlichem Erwachen bei Kindern mit ADHS oft vor (Scott et al. 2013). So können die beobachteten nächtlichen Blutdruckerhöhungen auch mit solchen für Kinder mit ADHS typischen Schlafunregelmäßigkeiten zusammenhängen und stellen dann eine plausible Beobachtung dar. Die Beobachtung ist von Bedeutung, da ein Non-Dipping mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert ist (Ohkubo et al. 2002). Diese Assoziation wurde zwar anhand einer allgemeinen Erwachsenenpopulation erhoben, gilt in gewissem Maße womöglich aber auch schon für Kinder und Jugendliche. So verweist auch die DGPK in ihrer Leitlinie zur arteriellen Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen auf dieses Risiko und beruft sich dabei auf die genannte Studie von Ohkubo et al. (2002) (Hager et al. 2015). Das erhöhte kardiovaskuläre Risiko gelte dabei sogar dann, wenn die Tagesblutdruckwerte während der ABDM normwertig seien (Ohkubo et al. 2002), was bei 23 der betroffenen 41 AWB-Teilnehmer der Fall war. Darüber hinaus gelte ein reduziertes nächtliches Blutdruck-Dipping bei Kindern mit unbehandelter arterieller Hypertonie als spezifischer Marker für eine Hypertonie sekundärer Genese (Seeman et al. 2005). Die Spezifität des Non-Dipping-Phänomens für die Vorhersage einer sekundären Hypertonie beträgt laut Seeman et al. (2005) 89 % für den SBD und 100 % für den DBD. In der vorliegenden AWB gibt das reduzierte nächtliche Dipping des DBD (drei Teilnehmer) bzw. des SBD (neun Teilnehmer) bei zwölf hypertensiven AWB-Teilnehmern im Kindesalter Anlass zu einer gezielten Ursachenabklärung der Hypertonie. Auch ist an dieser Stelle erneut an mögliche Zusammenhänge der (womöglich sekundären) Hypertonie mit einer Störung des zentralen Nervensystems zu denken.

## **4.2 Evaluation der MPH-Einflussnahme auf das Herz-Kreislauf-System**

Im Folgenden werden die Hauptergebnisse der Arbeit diskutiert, nämlich die Häufigkeit und Schwere der unter MPH aufgetretenen *individuellen* Blutdruckveränderungen bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS. Es schließen sich zwei Unterkapitel an, in denen der MPH-Einfluss auf die Herzfrequenz und auf kardiovaskuläre Ereignisse diskutiert wird.

#### 4.2.1 MPH-Einfluss auf den Blutdruck

Der Anteil der 44 Kinder und Jugendlichen, bei dem unter der neu begonnenen MPH-Einnahme nach kurz- oder langzeitiger Therapie eine Blutdruckveränderung um mehr als 10 mmHg beobachtet werden konnte, betrug 34,1 % (99 %-KI [15,36 % - 52,64 %]). Entsprechend handelt es sich bei der hier betrachteten unerwünschten Arzneimittelwirkung um eine ‚sehr häufige‘ unerwünschte Wirkung, sollten sich die Ergebnisse dieser Studie in weiteren Studien bestätigen lassen. ‚Sehr häufige‘ unerwünschte Wirkung treten definitionsgemäß bei mindestens 10 % der Behandelten auf (Fachinformationsverzeichnis Deutschland 2018). Die Beobachtung der AWB deckt sich folglich nicht mit der Häufigkeitsangabe der EU-weit vereinheitlichten MPH-Produktinformation, laut der Blutdruckveränderungen um mehr als 10 mmHg ‚häufig‘ auftreten, d. h. bei mehr als 1 % und weniger als 10 % der Behandelten (Fachinformationsverzeichnis Deutschland 2018).

Die vorbestehende Datenlage zum Einfluss von MPH auf das Herz-Kreislauf-System von Kindern und Jugendlichen mit ADHS ist unter besonderer Rücksichtnahme auf den *individuellen* Schweregrad der Blutdruckveränderung, wie er hier im Fokus stand, sehr limitiert. Es konnte nur eine Studie gefunden werden, in welcher Kinder und Jugendliche mit ADHS unter Anwendung der Goldstandardmethode der ABDM hinsichtlich der individuellen Einflussnahme von MPH auf den Blutdruck untersucht wurden. Diese Studie stammt von Stowe et al. (2002) und umfasste acht Jungen mit ADHS unter einer chronischen MPH-Einnahme. Die Autoren definierten eine klinisch signifikante Blutdruckveränderung als einen mittleren Anstieg oder Abfall des systolischen oder diastolischen Tages- oder Nachtblutdrucks um mindestens 10 % gegenüber den Vergleichswerten in der Medikamenten-freien Studienphase. Dementsprechend zeigten zwei der acht Jungen einen klinisch signifikanten Abfall ihrer nächtlichen Blutdruckwerte. Klinisch signifikante Blutdruckanstiege wurden nicht beobachtet. Aussagen zu individuellen Blutdruckveränderung um mehr als 10 mmHg, wie sie in der AWB untersucht wurden, waren lediglich für die Tagesblutdrücke ersichtlich: Die abgebildeten mittleren Tagesblutdruckwerte für jeden der acht Jungen zeigen, dass eine mittlere Blutdruckveränderung um mehr als 10 mmHg unter der MPH-Einnahme im Vergleich zur Medikamenten-freien Studienphase tagsüber nicht beobachtet wurden. Allerdings entwickelte einer der acht Jungen unter der MPH-Einnahme im Vergleich zur Medikamenten-freien Studienphase eine arterielle Hypertonie. Das mögliche Vorliegen einer arteriellen Prähypertonie wurde nicht untersucht. Obwohl die Studiengröße bei Stowe et al. (2002) recht klein war, konnten ebenso wie in der AWB klinisch relevante Blutdruckveränderungen unter der MPH-Einnahme beobachtet werden. Auch



Samuels et al. (2006) untersuchten Blutdruckveränderungen bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS während der Einnahme von Stimulanzien und verwendeten hierbei die Goldstandardmethode der ABDM. Die Aussagekraft dieser Studie hinsichtlich der Fragestellung der AWB ist jedoch eingeschränkt, da die Studienteilnehmer eine uneinheitliche Medikation mit MPH (sechs Kinder) oder Amphetaminen (vier Kinder) oder Dextroamphetaminen (ein Kind) erhielten, sodass die beobachteten Blutdruckeffekte nicht eindeutig MPH zugeordnet werden können. Weitere Studien, welche ihren Fokus auf individuelle Blutdruckveränderungen bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS unter einer MPH-Einnahme legten, verwendeten lediglich Blutdruckeinzelmessungen anstelle der präziseren ABDM. Zu diesen Studien zählen die Arbeiten von Newcorn et al. (2017), Hammerness et al. (2009) und Landgren et al. (2017). Interessanter Weise dokumentierten Newcorn et al. (2017), wie viele der untersuchten 400 Patienten mit ADHS im Alter von 13 bis 17 Jahren unter einer sechs- bis achtwöchigen MPH-Einnahme Blutdruckanstieg um mehr als 10 mmHg im Vergleich zum Ausgangswert entwickelten. Wieso sie die 10-mmHg-Grenze wählten, die auch in der vorliegenden AWB verwendet wurde, bleibt unklar. Newcorn et al. (2017) beobachteten einen Anstieg des SBD um mehr als 10 mmHg bei 23 Jugendlichen und des DBD bei 25 Jugendlichen. Wie viele der Jugendlichen doppelt aufgeführt wurden, weil sie sowohl einen Anstieg ihres SBD als auch ihres DBD zeigten, ist nicht ersichtlich. Der im Vergleich zur AWB geringe Anteil an Patienten mit einer Blutdruckveränderung um mehr als 10 mmHg könnte dadurch bedingt sein, dass Newcorn et al. (2017) in diese Analyse ausschließlich Jugendliche einbezogen, welche zum Zeitpunkt der MPH-Einnahme eine arterielle Hypertonie aufwiesen. Wie groß der Anteil der hypertensiven Jugendlichen an der Gesamtpatientenzahl war, blieb allerdings offen. Auch wurden ausschließlich Blutdruckanstiege, nicht -abfälle um mehr als 10 mmHg betrachtet und aufgrund der Messmethode (Blutdruckeinzelmessungen) nur Tages- und keine Nachtblutdruckwerte erfasst. Trotz geringer Vergleichbarkeit der Studienergebnisse mit der AWB bleibt die Studie von Newcorn et al. (2017) erwähnenswert, weil analog zur vorliegenden AWB individuelle Blutdruckveränderungen um mehr als 10 mmHg unter der MPH-Einnahme beobachtet werden konnten. Die Studien von Hammerness et al. (2009) und Landgren et al. (2017) konzentrierten sich bei der Beschreibung der individuellen Blutdruckveränderungen darauf, ob es durch den Anstieg oder Abfall des Blutdrucks auch zum Wechsel des Blutdruckbereichs kam. So beschreiben Hammerness et al. (2009), dass 16 von 114 Patienten mit ADHS (14,04 %) unter einer sechswöchigen MPH-Einnahme eine Prähypertonie oder Hypertonie zumeist auf der Grundlage systolisch erhöhter Blutdruckwerte entwickelten. Diese Beobachtung steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der vorliegenden AWB. Auch hier

entwickelten nach ein- bis siebenwöchiger MPH-Einnahme neun der 35 Kinder und Jugendlichen (25,71 %) prähypertensive und hypertensive Blutdrücke, die in der Mehrzahl der Fälle bedingt waren durch erhöhte systolische Werte. Landgren et al. (2017) stellte bei 67 Kindern und Jugendlichen mit ADHS während des mittleren Beobachtungszeitraums von drei Jahren fest, dass sechs initial normotensive Patienten (9 %) unter der MPH-Einnahme eine systolische Prähypertonie oder Hypertonie entwickelten. Umgekehrt fielen fünf Patienten (7 %) mit vorbestehender systolischer Prähypertonie in den normotensiven Blutdruckbereich ab. Ein ähnlicher Trend wurde auch in der vorliegenden AWB beobachtet: Unter der langzeitigen MPH-Einnahme stiegen acht Teilnehmer (23 %) mit ihrem Blutdruck in den prähypertensiven oder hypertensiven Blutdruckbereich auf, während fünf Teilnehmer (14 %) in einen niedrigeren Blutdruckbereich abfielen. Die Tatsache, dass prähypertensive und hypertensive Blutdruckwerte in der AWB insgesamt häufiger beobachtet wurden als in den aufgeführten Vergleichsstudien, kann dadurch bedingt sein, dass die in der AWB verwendete ABDM pathologische Blutdruckwerte verlässlicher aufspürten als die in den genannten Vergleichsstudien verwendeten Blutdruck Einzelmessungen. Unter der Voraussetzung, dass kardiovaskulär vorbelastete Patienten häufiger Blutdruckveränderungen unter der MPH-Einnahme entwickeln als nicht vorbelastete Patienten (Hammerness et al. 2009), kann auch der besonders hohe Anteil an initial prähypertensiven und hypertensiven Teilnehmern in der AWB dafür mitverantwortlich sein, dass dort auffällige Blutdruckwerte besonders häufig beobachtet wurden.

Über die genannten Studien hinaus gibt es weitere Studien, die ihren Fokus auf Blutdruckveränderungen bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS unter einer MPH-Einnahme legten. Allerdings finden sich in diesen Studien nur vereinzelt auch Hinweise auf Häufigkeit und individuelle Schwere der Blutdruckveränderungen. So wiesen Green et al. (2011) darauf hin, dass 2 von 34 Kindern mit ADHS und kongenitaler Herzanomalie eine arterielle Hypertonie Grad I wenige Stunden nach MPH-Einnahme entwickelten. Andere Studien hingegen dokumentierten, dass keiner ihrer minderjährigen Studienteilnehmer mit ADHS prähypertensive oder hypertensive Blutdruckwerte unter der Medikation mit MPH entwickelte (Mick et al. 2011; Vitiello et al. 2012; Lamberti et al. 2015). Die tendenziell weniger auffälligen Beobachtungen dieser Studien im Vergleich zur AWB könnten erneut dadurch bedingt sein, dass die Studien lediglich Blutdruck Einzelmessungen vornahmen. Zudem nahmen sie nur Blutdruckveränderungen in den Blick, die zu einem Wechsel des Blutdruckbereichs führten, und ließen Blutdruckabfälle (sofern sie vorkamen) unerwähnt. Die vier Studien von Green et al. (2011), Mick et al. (2011), Vitiello et al. (2012) und Lamberti et al. (2015) zählen zu der großen Anzahl

an Studien, welche vorrangig nicht die *individuellen* Blutdruckveränderungen der Studienteilnehmer untersuchten, sondern die Blutdruckveränderungen aller Studienteilnehmer über das untersuchte Kollektiv hinweg mittelten. Als Resultat gaben sie dann die *durchschnittliche* unter MPH-Einfluss aufgetretene Blutdruckveränderung aller Studienteilnehmer wieder. Die Mittelwertbildung von Blutdruckveränderungen ist jedoch problematisch: Durch die Mittelwertbildung werden die bei einzelnen Teilnehmern womöglich auftretenden und mitunter sehr starken Blutdruckveränderungen potenziell relativiert, insbesondere, da sich Blutdruckanstiege und -abfälle neutralisieren. Das Gesamtergebnis gibt dann eine moderate *durchschnittliche* Blutdruckveränderung unter der MPH-Einnahme wieder, die keine Rückschlüsse zulässt auf die tatsächliche, *individuelle* Belastung des Herz-Kreislauf-Systems. Eben dieses Szenario zeigt die vorliegende AWB: Trotz der eindrücklichen Blutdruckveränderungen einzelner AWB-Teilnehmer wurde nur eine moderate durchschnittliche Veränderung des Tagesblutdrucks beobachtet. Diese betrug für den SBD  $0,72 \pm 8,27$  mmHg (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) unter der kurzzeitigen MPH-Einnahme und  $1,12 \pm 8,02$  mmHg unter der langzeitigen MPH-Einnahme. Für den DBD betrug sie  $1,21 \pm 5,36$  mmHg unter der kurzzeitigen MPH-Einnahme und  $1,71 \pm 5,25$  mmHg unter der langzeitigen MPH-Einnahme (jeweils  $n = 35$ ;  $p \geq 0,063$ ). Vergleichbare Ergebnisse lieferten Hammerness et al. (2009), Stowe et al. (2002) und Newcorn et al. (2017): Hammerness et al. (2009) beobachteten unter der Gabe relativ hoher MPH-Dosen von bis zu 1,5 mg/kg/d einen statistisch signifikanten Anstieg des DBD um durchschnittlich 1-3 mmHg nach sechswöchiger MPH-Gabe und einen statistisch signifikanten Anstieg des SBD um 2-4 mmHg nach sechsmonatiger MPH-Gabe. Stowe et al. (2002) und Newcorn et al. (2017) dokumentierten einen Anstieg des durchschnittlichen SBD und DBD im Vergleich zum Ausgangswert um jeweils weniger als 4 mmHg. Analog zur AWB wurde in diesen drei Studien also trotz starker individueller Blutdruckveränderungen eine ‚nur‘ moderate durchschnittliche Blutdruckveränderung verzeichnet. Dies veranschaulicht, dass die durchschnittliche Blutdruckveränderung keine Rückschlüsse zulässt auf die tatsächliche, individuelle Belastung des Herz-Kreislauf-Systems. Nichtsdestoweniger verwenden die meisten Studien zu MPH-bedingten Blutdruckveränderungen bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS das arithmetische Mittel, um mögliche Blutdruckveränderungen unter der MPH-Einnahme zu beschreiben (Greenberg und Yellin 1975; Ballard 1976; Conners und Taylor 1980; Satterfield et al. 1980; Winsberg et al. 1982; Garfinkel et al. 1983; Brown et al. 1984; Brown und Sexson 1989; Tannock et al. 1989; Zeiner 1995; Gadow et al. 1999; Findling et al. 2001; Wolraich et al. 2001; Greenhill et al. 2002; Kratochvil et al. 2002; Rapport und Moffitt 2002; Stein et al. 2003; Wilens et al. 2004; Silva et al. 2005; Wilens et al. 2005; Findling et al. 2006;

Gau et al. 2006; McGough et al. 2006; Wilens et al. 2006; Findling et al. 2007; Martin et al. 2007; Negrao et al. 2009; Findling et al. 2010; Stiefel und Besag 2010; Green et al. 2011; Mick et al. 2011; Yildiz et al. 2011; Arcieri et al. 2012; Vitiello et al. 2012; Coghill et al. 2013; Awudu und Besag 2014; Lamberti et al. 2015; Sayer et al. 2016; Liang et al. 2018; St. Amour et al. 2018). Gleichwohl lässt sich den Angaben dieser Studien zu Mittelwert und Standardabweichung der beobachteten Blutdruckveränderungen in einigen Fällen entnehmen, dass die zugrunde liegenden individuellen Blutdruckveränderungen mitunter von starkem Ausmaß waren. So dokumentierten Negrao et al. (2009) für ihre recht kleine Studiengruppe von 19 Kindern und Jugendlichen einen statistisch signifikanten Anstieg des SBD um durchschnittlich 16 mmHg unter mindestens 10-tägiger MPH-Einnahme. Arcieri et al. (2012) kamen in ihrer prospektiven Beobachtungsstudie mit 61 Kindern und Jugendlichen mit ADHS zu dem Ergebnis einer statistisch signifikanten Veränderung des mittleren DBD um  $-3,90 \pm 11,23$  mmHg (Mittelwert  $\pm$  SD;  $p = .009$ ) nach 24 monatiger MPH-Einnahme. Den gemittelten Ergebnissen beider Studien lässt sich demnach entnehmen, dass Blutdruckveränderungen um mehr als 10 mmHg, wie sie in dieser Arbeit im Fokus standen, unter der MPH-Einnahme vorkamen. Dennoch ist die Information über Mittelwert und Standardabweichung der Blutdruckveränderungen nicht ausreichend, um die kurz- und langfristige Belastung des Herz-Kreislauf-Systems für den einzelnen Patienten mit ADHS einschätzen zu können. Es ist zusätzlich wichtig zu erfahren, wie hoch die Wahrscheinlichkeit extremer Blutdruckveränderungen bei Einzelpersonen oder Subgruppen ist, welches Ausmaß diese extremen Blutdruckveränderungen haben und ob es sich um Anstiege oder Abfälle des Blutdrucks handelt. Diese Informationen gehen aus der Angabe von Mittelwert und Standardabweichung nicht hervor. Es ist daher möglich, dass die gemittelten Blutdruckergebnisse der genannten Studien, die über statistisch signifikante, aber klinisch lediglich ‚kleine‘ (Kratochvil et al. 2002; Hammerness et al. 2009), ‚leichte‘ (Wilens et al. 2005), ‚minimale‘ (Green et al. 2011), ‚unbedeutende‘ (Lamberti et al. 2015) oder ‚geringfügige‘ (Wilens et al. 2004) Blutdruckveränderungen berichteten, stärker ausgefallen wären, wäre das arithmetische Mittel nicht verwendet worden. Diese Studien tragen daher zu der weit verbreiteten Auffassung bei, dass MPH lediglich zu klinisch unbedenklichen, moderaten Blutdruckveränderungen (zumeist Blutdruckanstiegen) führt oder sogar zu gar keiner Blutdruckveränderung. Möglicherweise führt die übliche Verwendung des arithmetischen Mittels an dieser Stelle zu einer Unterschätzung der Häufigkeit und Schwere der durch MPH verursachten Blutdruckveränderungen. Die vorliegende AWB liefert in dieser Hinsicht neue Ergebnisse.

Interessant ist die Beobachtung, dass bei den AWB-Teilnehmern sehr individuelle Blutdruckreaktionen unter dem kurz- oder auch langfristigen MPH-Einfluss auftraten. So stiegen SBD und DBD bei einigen AWB-Teilnehmern an, während sie bei anderen abfielen. Einige AWB-Teilnehmer entwickelten auch einen Anstieg des SBD und zugleich einen Abfall des DBD bzw. umgekehrt einen Anstieg des DBD und zugleich einen Abfall des SBD. Besonders deutlich wird die individuell sehr unterschiedliche Blutdruckreaktion auf MPH bei der Betrachtung der Blutdruckdynamik unter einer zunächst kurz- und dann langzeitigen MPH-Einnahme: Drei AWB-Teilnehmer zeigten kontinuierlich ansteigende bzw. abfallende Blutdruckveränderungen unter der MPH-Einnahme, die schließlich mehr als 10 mmHg Differenz zu den Ausgangswerten zeigten. Bei drei anderen Teilnehmern zeigte sich unter kurzzeitiger MPH-Einnahme ein starker Blutdruckanstieg um mehr als 10 mmHg und im Verlauf der fortgesetzten MPH-Einnahme dann ein ebenso starker Blutdruckabfall. Der umgekehrte Fall wurde bei zwei AWB-Teilnehmern beobachtet, bei denen es zunächst zu Blutdruckabfällen um mehr als 10 mmHg und im Verlauf der fortgesetzten MPH-Einnahme dann zu ebenso starken Blutdruckanstiegen kam. Die starke Variation der individuellen Blutdruckreaktionen fiel auch Landgren et al. (2017) auf: Sie beobachteten, dass unter der MPH-Einnahme 46 Patienten mit ADHS einen Anstieg und 20 einen Abfall ihres systolischen Tagesblutdrucks zeigten, während der diastolische Tagesblutdruck bei 38 Patienten anstieg und bei 29 abfiel (bei einem Patienten wird der systolische Ausgangsblutdruck nicht angegeben). Der Anstieg der Tagesblutdruckwerte und bzw. oder der Abfall der Nachtblutdruckwerte führte bei neun AWB-Teilnehmern unter kurzzeitiger MPH-Einnahme und bei zehn Teilnehmern unter langzeitiger MPH-Einnahme zu einer Normalisierung ihres Blutdruck-Dippings. Diese Beobachtung einer Normalisierung des zuvor pathologischen Blutdruck-Dippings machten auch Samuels et al. (2006). Die insgesamt sehr unterschiedlichen Blutdruckreaktionen, die im Verlauf der MPH-Einnahme beobachtet wurden, sind womöglich bedingt durch das große Spektrum an unterschiedlichen Wirkmechanismen, über welche MPH Einfluss auf den Blutdruck nehmen kann (siehe Kapitel 1.3.4 *Wirkmechanismus von MPH auf das Herz-Kreislauf-System*). Ein individuell unterschiedliches Zusammenwirken der teils zentralen, teils peripheren Blockade von Dopamin- und Noradrenalin-Transportern durch MPH ist an dieser Stelle denkbar und könnte die Variabilität der Blutdruckveränderungen unter der MPH-Einnahme erklären.

Das Wissen, dass MPH zu moderaten durchschnittlichen Blutdruckveränderungen und in Einzelfällen zu massiven individuellen Blutdruckanstiegen und -abfällen führen kann, ist hinsichtlich der sich daraus ergebenden klinischen Konsequenzen

relevant. So bedeutet selbst eine klinisch moderate durchschnittliche Erhöhung des Blutdrucks – falls diese denn der individuellen Blutdruckerhöhung entspräche – ein gewisses Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung in späteren Jahren. Autopsie-Studien an jungen Menschen zwischen 6 und 30 Jahren zeigen, dass das Ausmaß der schon bei Kindern und Jugendlichen zu findenden atherosklerotischen Läsionen in den Koronararterien (Berenson et al. 1992) und in Teilen der Aorta (Tracy et al. 1995) positiv mit dem zu Lebzeiten gemessenen Blutdruck korreliert. Diese frühen atherosklerotischen Läsionen schreiten unter persistierender Einwirkung entsprechender Risikofaktoren wie erhöhter Blutdruckwerte von der Kindheit bis ins Erwachsenenalter fort (Strong und McGill 1969). Schließlich entwickeln sie sich zu fibrösen Plaques, welche die Grundlage für die klinische Manifestation z. B. einer koronaren Herzkrankheit bilden (Solberg und Strong 1983). Dies setzt chronisch erhöhte Blutdruckwerte über einen langjährigen Zeitraum voraus. Die Beobachtung, dass Patienten mit ADHS unter einjähriger (Wilens et al. 2004) bzw. achtjähriger (Vitiello et al. 2012) MPH-Einnahme eine persistierende Herzfrequenzerhöhung aufwiesen, deutet auf das Ausbleiben einer vollständigen Toleranzentwicklung des Herz-Kreislauf-Systems auf die adrenerge MPH-Wirkung hin. Um zu überprüfen, ob eine MPH-Einnahme auch zu einer anhaltenden Blutdruckerhöhung während oder auch noch nach der Therapie mit MPH führt, sind mehrjährige Nachbeobachtungsstudien nötig. Diese sollten unter Verwendung der ABDM durchgeführt werden, da diese Blutdruckveränderungen zuverlässig aufspüren (Lurbe et al. 2009). Neben moderaten Blutdruckveränderungen über einen langen Zeitraum können auch schwere Blutdruckveränderungen über einen kurzen Zeitraum klinische Konsequenzen nach sich ziehen. So kann es durch eine starke Blutdruckerhöhung zu Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Bewusstseinsveränderungen und Krampfanfällen kommen (Seeman et al. 2019). Auch hypertensiv bedingte Endorganschäden wie eine akute Herz- oder Niereninsuffizienz oder eine hypertensive Retinopathie kommen schon im Kindes- und Jugendalter vor (Seeman et al. 2019). Darüber hinaus werden erhöhte Blutdruckwerte in Zusammenhang gebracht mit der Entwicklung ischämischer und hämorrhagischer Schlaganfälle im Kindes- und Jugendalter (Kupferman et al. 2017). Bedenken über ein mit MPH in Verbindung stehendes Risiko für Schlaganfälle hatte wie eingangs erläutert auch Anlass für die Risikobewertung der pharmakologischen MPH-Produkte durch die Europäischen Arzneimittelagentur gegeben (BfArM 2008). Auch mitunter starke Blutdruckabfälle wurden bei den AWB-Teilnehmern unter der MPH-Einnahme beobachtet. Über die Symptome und Risiken einer konstitutionellen Hypotonie im Kindes- und Jugendalter ist dabei wenig bekannt. Man weiß jedoch aus Studien bei jungen Erwachsenen, dass ein niedriger Blutdruck mit einer

reduzierten Aufmerksamkeitsleistung bei der räumlichen Orientierung verbunden ist (Wharton et al. 2006). Bei jungen Männern mit hypotonen Blutdruckwerten wurde zudem ein vermehrtes Vorkommen von Todesfällen durch Unfälle beobachtet. Dies könnte ein Hinweis sein auf eine verminderte Reaktionsleistung bei niedrigem Blutdruck (Sundström et al. 2011). Auch konnte mithilfe eines Selbsteinschätzungs-Fragebogens bei erwachsenen Männern festgestellt werden, dass ein niedriger SBD in statistisch signifikanter Weise korreliert mit einem niedrigeren sozialen Wohlbefinden im familiären und beruflichen Umfeld sowie mit einem reduzierten Tatendrang und einem geringeren Selbstbewusstsein (Rosengren et al. 1993). Eine erhöhte Prävalenz für Angststörungen und Depressionen bei Erwachsenen beider Geschlechter und aller Altersstufen ist ebenfalls mit einem niedrigen SBD assoziiert (Hildrum et al. 2007). Entsprechende Untersuchungen bei Kindern und Jugendlichen, die Hinweise auf die klinischen Folgen einer unter MPH-Einnahme auftretenden arteriellen Hypotonie geben, liegen nicht vor. Lyngdoh et al. (2013) konnten allerdings zeigen, dass niedrigere Blutdruckwerte bei Kindern und Jugendlichen nicht mit einer schlechteren (oder gar besseren) kognitiven Leistung korrelieren.

Die Bedenken über klinische Konsequenzen der MPH-bedingten Blutdruckveränderungen sind ungeachtet der Überschreitung der Blutdruckperzentilengrenzen zu verstehen. Denn die Beurteilung der Blutdruckwerte vor dem Hintergrund ihrer Zugehörigkeit zu den Perzentilen-abhängigen Blutdruckbereichen verschleiert den Blick für die individuelle Blutdrucksituation der Betroffenen aus zwei Gründen: Erstens ist die Blutdruckeinteilung im Kindes- und Jugendalter – ungleich der Blutdruckeinteilung im Erwachsenenalter – nicht Risiko-adaptiert (NHBPEP Working Group on Children and Adolescents 2005; Neuhauser et al. 2013; Hager et al. 2015), sodass das Über- und Unterschreiten der Blutdruckbereiche nicht unmittelbar auch mit einem kardiovaskulären Risiko verbunden ist. Nichtsdestoweniger wurde im Nachhinein eine Assoziation gefunden zwischen den statistisch definierten ‚hohen‘ Blutdruckwerten im Kindesalter und einem erhöhten Risiko für erhöhte Blutdruckwerte mit entsprechenden kardiovaskulären Konsequenzen im Erwachsenenalter (Lauer und Clarke 1989). Zweitens ist die Perzentilen-orientierte Interpretation des Blutdrucks ordinalskaliert und weist einen weitgefassten Normalbereich (5. bis 90. Perzentile der Referenzgruppe) bei einem nur sehr engen (prä-)hypertensiven (90. bis 100. Perzentile) und hypotensiven Blutdruckbereich (1. bis 5. Perzentile) auf. So werden z. T. große Blutdruckveränderungen vernachlässigt, die innerhalb des Blutdrucknormalbereichs bleiben und keine Perzentilengrenzen überschreiten. So zeigten vier AWB-Teilnehmer unter der kurzzeitigen und drei AWB-Teilnehmer unter der langzeitigen

MPH-Einnahme Veränderungen ihres Blutdrucks um mehr als 10 mmHg gegenüber ihrem Ausgangswert, ohne dadurch ihren individuellen Ausgangsblutdruckbereich zu verlassen. Umgekehrt kam es unter kurzzeitiger MPH-Einnahme bei neun und unter langzeitiger MPH-Einnahme bei sieben AWB-Teilnehmern unter einer Blutdruckveränderung von ‚nur‘ 5 bis 10 mmHg sehr wohl zu einem Wechsel ihres Ausgangsblutdruckbereichs. Dadurch mögen letztere bedeutsamer wirken als die Kinder und Jugendlichen, deren Blutdruckbereich sich trotz viel größerer absoluter Blutdruckveränderungen nicht änderte. Auch wurden diagnostische und therapeutische Konsequenzen leitliniengemäß lediglich bei denjenigen Kindern und Jugendlichen eingeleitet, deren Blutdruckwerte die Perzentilengrenzen überschritten. Absolute Blutdruckschwankungen können jedoch potenziell mit einer größeren Gefäßbelastung für die Kinder und Jugendlichen einhergehen als der bloß formale Wechsel des Blutdruckbereichs durch nur kleine oder kleinste Blutdruckveränderungen. Zumindest lassen dies die erwähnten Autopsie-Studien vermuten, welche zeigten, dass das Ausmaß der schon bei Kindern und Jugendlichen zu findenden atherosklerotischen Läsionen positiv mit der zu Lebzeiten gemessenen Höhe des Blutdrucks korreliert war (Berenson et al. 1992; Tracy et al. 1995). Die frühzeitige Reaktion auf erhöhte Blutdrücke im Kindesalter ist die beste Prävention. Eine Intervention im Erwachsenenalter, wenn sich atherosklerotische Läsionen schon gebildet haben, ist bereits Sekundärprävention (McGill et al. 2008).

#### **4.2.2 MPH-Einfluss auf die Herzfrequenz**

Es konnte während der Wach-, nicht jedoch während der Schlafphase eine statistisch signifikante Zunahme der durchschnittlichen Herzfrequenz der AWB-Teilnehmer um 4,98 Schläge/min unter kurzzeitiger und um 4,23 Schläge/min unter langzeitiger MPH-Gabe beobachtet werden ( $n = 35$ ;  $p \leq 0.005$ ). Die empirische Erkenntnis einer unter kurz- und langzeitiger MPH-Einnahme gesteigerten Herzfrequenz im Vergleich zum Ausgangswert vor erstmaliger MPH-Einnahme deckt sich mit den Beobachtungen von Samuels et al. (2006) und Stowe et al. (2002). Auch sie stellten einen unter mehrmonatiger MPH-Einnahme auftretenden statistisch signifikanten Anstieg der Herzfrequenz um im Mittel 2-6 Schläge/min mithilfe der ABDM fest. Zu dem Ergebnis eines Herzfrequenzanstiegs um durchschnittlich 1-4 Schläge/min kamen unter der Verwendung von Blutdruckeinzelmessungen zudem Hammerness et al. (2009), welche die Herzfrequenz nach sechswöchiger und sechsmonatiger MPH-Einnahme untersuchten; Arcieri et al. (2012), welche die Herzfrequenz im Anschluss an eine sechs- und zwölfmonatige MPH-Einnahme bei 315 Kindern und Jugendlichen mit ADHS bestimmten; sowie Vitiello et al. (2012), welche im ersten, dritten und achten



Jahr ihrer Nachbeobachtungen die Herzfrequenz ihrer mit MPH behandelten Studienteilnehmer erhoben. Lamberti et al. (2015) maßen einen statistisch signifikanten Anstieg der Herzfrequenz um durchschnittlich 7,2 Schlägen/min zwei Stunden nach MPH-Einnahme. Bei weiteren Studien, welche die Herzfrequenz bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS während einer Therapie mit MPH untersuchten, stand die Erhebung dieses Merkmals nicht im Fokus der Untersuchung, sodass die Ergebnisse aufgrund methodischer Mängel eingeschränkt aussagekräftig sind: Einen Herzfrequenzanstieg um 2-9 Schläge/min beobachteten Green et al. (2011) durch Messung der Herzfrequenz 90 min nach MPH-Gabe; Martin et al. (2007) nach Messung von Herzfrequenz-Spitzenwerten zwei Stunden nach MPH-Gabe; Findling et al. (2001) in ihrer vierwöchigen, Placebo-kontrollierten Studie; Kratochvil et al. (2002) in ihrer zehnwöchigen Vergleichsstudie zwischen MPH und Atomoxetin; Cho et al. (2012) während ihrer Untersuchung einer Assoziation zwischen Norepinephrin-Genen und MPH-bedingten kardiovaskulären Effekten nach einer zwölfwöchigen MPH-Einnahme; sowie Wilens et al. (2004) am Ende ihrer über ein Jahr laufenden *Open-Label*-Studie. Zu keiner signifikanten Herzfrequenzveränderung unter MPH kamen hingegen Gau et al. (2006) am 28. Tag der MPH-Gabe; Findling et al. (2007) während ihrer vierwöchigen Studie mit Jugendlichen mit bipolarer Störung und komorbider ADHS; McGough et al. (2006) nach achtwöchiger MPH-Einnahme; sowie Yildiz et al. (2011) zwölf Wochen nach begonnener MPH-Einnahme. Coghill et al. (2013) und Findling et al. (2010) dokumentierten zwar einen ‚moderaten‘ Anstieg der Herzfrequenz, machten jedoch keine Angabe zur statistischen Signifikanz ihrer Beobachtung.

Die vielfachen Beobachtungen, dass eine vollständige Toleranzentwicklung gegenüber der Herzfrequenz-steigernden Wirkung von MPH auch unter langfristiger, mitunter jahrelanger MPH-Einnahme ausbleibt, bedeutet eine fortdauernde Belastung des Herz-Kreislauf-Systems über den Einnahmezeitraum von MPH. Der Metaanalyse von Arnold et al. (2008) zufolge gilt ein erhöhter Ruhepuls im Erwachsenenalter als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor, der sowohl bei Gesunden als auch bei Herzkranken eine kausale Determinante kardiovaskulärer Erkrankungen darstellt. Da nämlich eine gesteigerte Herzfrequenz einen gesteigerten Metabolismus der Kardiomyozyten voraussetzt, ist eine Vasodilatation der Koronararterien nötig, um den Koronarspitzenfluss anzuheben (Heusch 2008; Custodis et al. 2010). Die Koronargefäße sind dadurch jedoch einer vermehrten Scherkraft und pulsatilen Wandbelastung durch den Blutstrom ausgesetzt. Auf lange Sicht gesehen begünstigt die hohe Beanspruchung des Gefäßendothels dann die Entwicklung einer Atherosklerose der Koronarien, in deren Folge es z. B. zu Myokardinfarkten kommen kann (Heusch 2008; Custodis et

al. 2010). Auch beschleunigt eine langfristig gesteigerte Herzfrequenz über eine fortwährende Mehrbelastung der großen Arterien deren Degenerationsprozess (Custodis et al. 2010). Folge sind die bereits beschriebenen Konsequenzen mit einem Verlust der Windkesselfunktion der ascendierenden Aorta und einer daraus resultierenden Mehrarbeit für das Herz. Die aufgeführten pathophysiologischen Mechanismen bedingen die enge Korrelation zwischen einer gesteigerten Herzfrequenz in Ruhe und einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei gesunden Erwachsenen mit und ohne arterielle Hypertonie (Arnold et al. 2008). Ein entsprechendes kardiovaskuläres Risiko für Kinder und Jugendliche, das sich aus einer langjährigen Herzfrequenzsteigerung ergibt, gilt es in langjährigen Nachbeobachtungsstudien zu untersuchen.

#### **4.2.3 MPH-bedingte kardiovaskuläre Ereignisse**

Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. ein plötzlicher Herztod, ein akuter Myokardinfarkt oder ein Schlaganfall) als primäre Endpunkte einer Belastung des Herz-Kreislauf-Systems durch MPH wurden in der vorliegenden AWB nicht beobachtet. Auch eine Metastudie zum Risiko kardiovaskulärer Ereignisse bei minderjährigen Patienten unter einer ADHS-Therapie mit MPH konnte kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko feststellen, obwohl ein MPH-Effekt auf das Herz-Kreislauf-System der Untersuchten nachweisbar war (Westover und Halm 2012). Dies gab Anlass zur Annahme eines vorliegenden statistischen Fehlers zweiter Art: Aufgrund der niedrigen Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse bei Kindern und Jugendlichen in der allgemeinen Bevölkerung muss die Teststärke zur Aufdeckung eines erhöhten Risikos kardiovaskulärer Ereignisse unter MPH-Einnahme extrem hoch sein, um die Wahrscheinlichkeit eines falsch negativen Ergebnisses, wie es hier vermutet wird, zu reduzieren (Westover und Halm 2012). Bei erwachsenen Patienten mit ADHS konnte dieselbe Metastudie ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Ereignisse infolge der MPH-Einnahme feststellen (Westover und Halm 2012).

### **4.3 Demographischen Parameter der Studienteilnehmer**

An der vorliegenden AWB nahmen 83 Kinder und Jugendliche mit ADHS teil. Der Anteil der Jungen gegenüber dem Anteil der Mädchen war dabei dreifach so groß. Dieses Geschlechterungleichgewicht unter den AWB-Teilnehmern ist repräsentativ für das Geschlechterungleichgewicht unter den ADHS-Erkrankten (Perrin et al. 2000; Brown et al. 2001): Es wird für deutsche Kinder und Jugendliche mit einem Verhältnis von fast 1 : 5 (Mädchen zu Jungen) angegeben (Huss et al. 2008). Auch

das durchschnittliche Alter der AWB-Teilnehmer von  $9,7 \pm 2,39$  Jahren (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) entspricht dem Wissensstand, dass die ADHS eine Erkrankung mit Manifestationsbeginn in der Kindheit ist (DIMDI 2016, ICD-Code F90-F98).

#### 4.4 Diskussion des Studiendesigns

Um Blutdruckveränderungen um mehr als 10 mmHg bei mindestens 10 % der Patienten unter ihrer neu begonnenen ADHS-Therapie mit MPH beobachten zu können, wurde die Rekrutierung von 150 Kindern und Jugendlichen anvisiert (siehe Kapitel 2.4.2 *Rekrutierung von Studienteilnehmern: Berechnung der Studiengröße*). Diese angestrebte Fallzahl wurde mit 44 Teilnehmern unter einer neu begonnenen MPH-Einnahme nicht erreicht. Nichtsdestoweniger konnte auch bei dieser relativ geringen Zahl an AWB-Teilnehmern bei deutlich mehr als 10 % eine Blutdruckveränderung um mehr als 10 mmHg beobachtet werden. Denn Blutdruckveränderungen um mehr als 10 mmHg unter einer neu begonnenen MPH-Einnahme traten mit einer Rate von 34,1 % (99 %-KI [15,36 % - 52,64 %]) entsprechend häufiger auf, als es die vorgegebene Rate von mehr als 1 % und weniger als 10 % annehmen ließ (Fachinformationsverzeichnis Deutschland 2018).

Die Teilnehmerrekrutierung erwies sich als schwierig. Dies bedingte, dass die Anzahl rekrutierter AWB-Teilnehmer hinter der angestrebten Teilnehmeranzahl zurückblieb. Dies ließ sich auch durch eine Verlängerung des Rekrutierungszeitraums um sechs Monate nicht ausgleichen. Ursprünglich war die Teilnahme von zehn Beobachtungszentren an der AWB geplant, in denen sich pro Quartal jeweils etwa vier Patienten als AWB-Teilnehmer rekrutieren lassen. Die Zahl rekrutierter Teilnehmer war mit durchschnittlich 1,72 Teilnehmern pro Beobachtungszentrum pro Quartal jedoch viel geringer als erwartet. Dies lag nach Rücksprache mit den einzelnen Beobachtungszentren an dem weitverbreiteten generellen Unmut der Patienten und ihrer Erziehungsberechtigten zur Partizipation an ‚Studien‘ mit dem damit verbundenen bürokratischen Aufwand wie dem sorgfältigen Lesen der Informationsmaterialien und der Datenschutzerklärung sowie der schriftlichen Zustimmung zur Teilnahme. Einzelne Beobachtungszentren gaben den zusätzlichen Einwand einiger AWB-Teilnehmer bzw. deren Erziehungsberechtigten wieder, dass es für sie zu viel Zeitaufwand sei, das ABDM-Geräte aus der Arztpraxis abzuholen und am Folgetag pünktlich zurückzubringen. In wenigen Beobachtungszentren gab es auch Schwierigkeiten bei der Fachgebiet-übergreifenden Betreuung der Patienten mit ADHS durch sowohl Kinder- und Jugendpsychiater als auch Kinderkardiologen. Dadurch klappte die zeitgerechte Vorstellung der Patienten vor

initialer MPH-Einnahme nicht gut und Ausgangsmessungen konnten nicht durchgeführt werden.

Ein weiterer Grund dafür, dass die Zahl der Teilnehmer mit zwei ABDM-Sitzungen während der laufenden MPH-Einnahme so unerwartet gering ausfiel, lag an der hohen Zahl an Kindern und Jugendlichen, die bereits vor erstmaliger MPH-Einnahme eine arterielle Hypertonie aufwiesen. Schließlich entschieden sich 17 von 39 hiervon Betroffenen gegen die geplante Therapie mit MPH. Zum anderen bedingte die AWB-Abbrecherquote unter den Teilnehmern (15,66 %) das Ausbleiben von einer oder beiden angedachten ABDM-Sitzungen unter der MPH-Einnahme: Die Beobachtungszentren gaben die Rückmeldung, dass viele AWB-Teilnehmer im Anschluss an ihre erste(n) ABDM-Sitzung(en) an keiner weiteren ABDM-Sitzung mehr teilnehmen wollten und Einzelblutdruckmessungen in der Arztpraxis bevorzugten, da sie die ABDM als Messmethode als unangenehm und störend empfinden würden. Dieser Punkt stellt einen bekannten Nachteil der ABDM dar (O'Brien et al. 2013). Um den Nachteil soweit möglich zu reduzieren, wurde das Mobil-O-Graph®-Geräte verwendet, welches sich in einer prospektiven randomisierten Vergleichsstudie verschiedener ABDM-Geräten als besonders gut erwiesen hat in den Kategorien ‚Behinderung während der Alltagsaktivitäten‘, ‚Geräuschbelästigung‘, ‚verursachte Schmerzen‘, ‚Mobilität‘ sowie ‚Störung des Schlafes‘ (Westhoff et al. 2005). Die Ablehnung einiger AWB-Teilnehmer gegenüber den Messungen spiegelt sich auch in der hohen Quote an frustrierten Blutdruckmessversuchen während der ABDM-Sitzungen wider: Entsprechend den voreingestellten Messintervallen während des Tages und während der Nacht hätten 38 Messwerte pro ABDM-Sitzung über 24 Stunden vorliegen müssen. Bei 227 ABDM-Datensätzen hätten daher 8.626 Blutdruckeinzelmessungen durchgeführt worden sein müssen. Es lagen aber nur die Ergebnisse von 7.014 Einzelmessungen vor. Für das Fehlen der 1.612 Einzelmessungen gab die integrierte Fehleranalysefunktion der Messgeräte in der Mehrzahl der Fälle die Begründung ‚Bewegungsartefakt‘ an. Die dadurch bedingte geringere Anzahl an verwertbaren Einzelblutdruckmessungen pro ABDM-Datensatz resultierte in weniger validen und weniger reproduzierbaren ABDM-Ergebnissen. Nichtsdestoweniger wird die ABDM der Blutdruckeinzelmessung in der Arztpraxis oder zu Hause vermutlich weiterhin überlegen gewesen sein, da es der ABDM vorbehalten ist, einen episodischen Bluthochdruck aufzudecken (NHBPEP Working Group on Children and Adolescents 2005). Des Weiteren bleibt es der ABDM vorbehalten, nächtliche Blutdruckwerte zu erheben und das nächtliche Dipping des Blutdrucks zu beurteilen (NHBPEP Working Group on Children and Adolescents 2005; Lurbe et

al. 2009), was sich angesichts der aufgedeckten pathologischen nächtlichen Blutdrucksituation einiger Kinder und Jugendlicher als sehr relevant erwiesen hat.

Ungeachtet der Ursache für die geringe Gesamtanzahl an gelungenen Einzelmessungen pro ABDM-Sitzung wurde die diesbezüglich limitierte Datenlage noch dadurch verschärft, dass durch die Wahl pauschal definierter Zeitfenster für die Wach- und Schlafphasen diejenigen (etwa sechs) Einzelmessungen einer jeden ABDM-Sitzung für die Auswertung verloren gingen, die in einem der beiden Übergangintervalle lagen. Grund dafür, die Einzelmessungen den allgemein definierten Wach- und Schlafzeiten zuzuordnen und nicht vom individuellen Schlaf-Wach-Rhythmus der AWB-Teilnehmer auszugehen, waren die größtenteils nur mangelhaft oder gar nicht ausgefüllten 24-Stunden-Tagebücher der AWB-Teilnehmer während ihrer ABDM-Sitzungen. Folglich konnten aus diesen die genauen Wach- und Schlafphasen der Kinder nicht entnommen werden. Gründe für die mangelhafte Tagebuchführung liegen nicht vor. Die Wahl pauschaler und eher zu eng als zu weit gefasster Wach- und Schlafintervalle ging mit dem Verlust weiterer Einzelmessungen einher, welche für die Qualität der ABDM-Ergebnisse einen Mehrwert geliefert hätten. Gleichzeitig konnte durch den Wegfall der Messungen in den Übergangszeiten die Qualität der Daten erhöht werden, da so sichergestellt werden konnte, dass die Tag- und Nachtphasen mit hoher Wahrscheinlichkeit gut abgegrenzt werden konnten. Die gewählte Mindestanzahl von sechs Einzelmessungen während der Wachphase, die ein zufriedenstellender ABDM-Datensatz in dieser AWB aufweisen musste, war letztendlich geringer als empfohlen (O'Brien et al. 2013; Flynn et al. 2014). Sie lässt sich aber vor dem Hintergrund vertreten, dass hinsichtlich einer definitiven Mindestanzahl an Einzelmessungen, die ein zufriedenstellender ABDM-Datensatz erfordert, keine aussagekräftigen Daten vorliegen (Parati et al. 2014).

Zu diskutieren ist abschließend der Aufbau der AWB mit zwei Messungen unter der MPH-Einnahme. Angedacht waren diese beiden Messungen, um einen Kurz- und einen Langzeiteffekt des Wirkstoffes auf den Blutdruck zu erfassen. Da die Blutdruckdynamik unter der zunächst kurz- und dann langfristigen MPH-Einnahme bei den untersuchten Kindern und Jugendlichen sehr variabel war, konnte im Ergebnis kein einheitlicher MPH-Kurz- bzw. Langzeiteffekt festgestellt werden. Die Durchführung von zwei ABDM-Sitzungen unter der laufenden MPH-Einnahme war nichtsdestoweniger lohnend, da hierdurch die individuellen Blutdruckreaktionen der Teilnehmer deutlich wurden. Letzteres mag auch an der Wahl ungeeigneter Zeitfenster für die jeweilige Messung unter der MPH-Einnahme liegen. Die beiden Zeitfenster hätten beispielsweise enger gefasst sein können mit einem größeren zeitlichen Abstand zueinander.

In der Gesamtbeurteilung wirkte sich das Design der AWB v. a. für die Studienteilnehmer positiv aus, da sie über die routinemäßige Diagnostik hinaus nicht durch zusätzliche Untersuchungen zur Datengewinnung belastet wurden. Auch die an der AWB teilnehmenden Kinder- und Jugendpsychiater sowie Kinderkardiologen profitierten von der AWB als Studiendesign, da dieses in ihren ärztlichen Alltag nicht eingriff und allenfalls eine systematische Dokumentation der erhobenen Daten zur anschließenden wissenschaftlichen Auswertung erforderte.

#### **4.5 Anwendung der Ergebnisse in der Praxis und weiterer Forschungsbedarf**

Die schwere arterielle Hypertonie gilt als Kontraindikation für die MPH-Gabe. Aufgrund des hohen Anteils an Patienten mit ADHS, bei denen angesichts einer geplanten MPH-Einnahme grenzwertig bis eindeutig erhöhte Tages- und bzw. oder Nachtblutdruckwerte festgestellt wurden, sollten weitere Untersuchungen in größer angelegten Studien erwogen werden, um den Ausgangsblutdruck Medikamenten-nativer Kinder und Jugendlicher mit ADHS tiefergehend zu untersuchen. Auch sollte aus Sicherheitsaspekten bei allen Kindern und Jugendlichen mit ADHS vor initialer MPH-Einnahme die ohnehin empfohlene Blutdruckmessung mithilfe der ABDM als Messmethode der Wahl in Betracht gezogen werden. Denn die ABDM identifiziert hypertensive Patienten zuverlässiger als es Blutdruckeinzelmessungen vermögen (NHBPEP Working Group on Children and Adolescents 2005). In erster Linie sollte auch sichergestellt werden, dass vor initialer MPH-Einnahme überhaupt eine Blutdruckmessung stattfindet: Eine Umfrage unter den Mitgliedern der *American Academy of Pediatrics* ergab, dass von den befragten 525 Kinderärzten lediglich 48,4 % vor einer Stimulanzien-Verschreibung routinemäßig eine kardiale Anamnese und Untersuchung einschließlich Blutdruckmessung bei den Behandelten durchführten (Leslie et al. 2012). Dies ist besorgniserregend in Anbetracht dessen, dass 46 der 83 AWB-Teilnehmer vor initialer MPH-Einnahme prähypertensiv bzw. hypertensiv waren. Dies war mit ein Grund dafür, dass 17 Teilnehmer sich gegen eine Behandlung mit MPH entschieden. Die übrigen Teilnehmer begannen die geplante Therapie nach einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung. Auf der anderen Seite zeigte die vorliegende AWB, dass das Angebot kinder-kardiologischer Routineuntersuchungen vor und während einer MPH-Einnahme von 13 der 83 Kinder und Jugendlichen bzw.

deren Erziehungsberechtigten gar nicht ausschöpfend in Anspruch genommen wurde. Dadurch schieden die AWB-Teilnehmer frühzeitig aus dem Beobachtungsprozess aus. Es resultiert eine – wohl unwissentliche – potenzielle Gefährdung, der sich die Patienten selbst aussetzen bzw. welcher sie durch eine unachtsame Stimulanzienverordnung ohne entsprechende kardiologische Kontrollen ausgesetzt wurden.

Forschungsbedarf besteht darüber hinaus hinsichtlich der Fragestellung nach zugrundeliegenden Mechanismen, die das gehäufte Auftreten einer arteriellen Hypertonie bei Medikamenten-nativen Kindern und Jugendlichen mit ADHS erklären. Die Erforschung der möglichen Zusammenhänge zwischen einer ADHS und der arteriellen Hypertonie hat besondere Relevanz für die Sicherheit derjenigen Patienten, die zur ADHS-Therapie Medikamente wie MPH einnehmen. Denn MPH führt bekannterweise zu Blutdruckerhöhungen und kann bei vorbestehender arterieller Hypertonie die kardiovaskuläre Belastung aggravierern. Zusätzlich kann MPH durch mögliche Blutdruckerhöhungen womöglich eine Verstärkung der gegebenenfalls ursächlichen Umstände der ADHS bewirken anstatt sie abzuschwächen.

Angesichts der Beobachtung der AWB, dass es sich bei den Teilnehmern bei Blutdruckveränderungen um mehr als 10 mmHg unter der MPH-Einnahme um eine ‚sehr häufige‘ unerwünschte Arzneimittelwirkung handelt, sollten weiterführende Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven erwogen werden. Lässt sich die geschilderte Beobachtung in größeren Studien reproduzieren, sollte die standardisierte Fachinformation der MPH-haltigen Arzneimittel in ihrer Darstellung der möglichen Blutdruckveränderungen angepasst werden, sodass das höhere kardiovaskuläre Risiko durch MPH genannt wird: Kinder und Jugendliche unter MPH-Behandlung entwickeln ‚sehr häufig‘ (d. h. in mindestens 10 % der Fälle) eine Änderung ihres diastolischen oder systolischen Tages- oder Nachtblutdrucks um über 10 mmHg gegenüber ihren individuellen Ausgangswerten. Bezüglich der Herzfrequenz ist mit einem durchschnittlichen Anstieg um 4 Schläge/min in der kurzzeitigen MPH-Anwendung und mit 5 Schlägen/min in der langzeitigen Anwendung zu rechnen, sollte dies ebenfalls durch weitere Studien bestätigt werden. Die Nennung des Risikos, unter der MPH-Einnahme eine Blutdruckveränderung um mehr als 10 mmHg zu entwickeln, ist besonders auch für Menschen, die

MPH illegal konsumieren, relevant: Da sie nicht unter ärztlicher Beratung und Kontrolle stehen, ist die Produktinformation für sie eine wichtige Informationsquelle, die sie auf Risiken und Nebenwirkungen aufmerksam macht.

Hinsichtlich der Beobachtung, dass sich Veränderungen der Tages- und Nachtblutdruckwerte bei einigen AWB-Teilnehmern erst im Verlauf einer langzeitigen MPH-Einnahme zeigten, sollten auch die bereits empfohlenen Blutdruckmessungen unter der MPH-Einnahme konsequent durchgeführt werden. Zudem sind größer angelegte, mehrmonatige bis mehrjährige Nachbeobachtungsstudien bei Patienten unter einer ADHS-Therapie mit MPH nötig, um die hämodynamischen MPH-Effekte auch unter langfristigem MPH-Gebrauch zu untersuchen. Diese Notwendigkeit ergibt sich aus der Beobachtung, wie unberechenbar die Kinder und Jugendlichen mit ihren Blutdruckwerten unter einer zunächst kurz- und dann langfristigen MPH-Einnahme reagierten. Aus dieser Beobachtung ergibt sich ebenfalls das Erfordernis, Subgruppen zu identifizieren, die insbesondere von relevanten Blutdruckveränderungen unter der MPH-Einnahme betroffen sind und die von engmaschigen Blutdruckkontrollen vorrangig profitieren würden.

## **4.6 Limitationen**

### **4.6.1 Geringe Fallzahl**

Angesichts der hohen ADHS-Prävalenz mit etwa 63 Millionen betroffenen Kindern und Jugendlichen weltweit (Polanczyk et al. 2015) und fast 750.000 betroffenen Kindern und Jugendlichen in Deutschland (Huss et al. 2008)<sup>8</sup> ist die Fallzahl von 83 Kindern und Jugendlichen mit ADHS, von denen 44 MPH erhielten, relativ gering. Um Aussagen mit einer höheren Validität hinsichtlich der Höhe des Ausgangsblutdrucks von Kindern und Jugendlichen mit ADHS sowie hinsichtlich des Risikos von Blutdruckveränderungen unter einer MPH-Einnahme treffen zu können, sind größere Studien nötig.

---

<sup>8</sup> Diese Berechnung basiert auf der Annahme von 82.002.356 Einwohnern in Deutschland im Jahr 2008 mit einem Anteil der unter Zwanzigjährigen von 19 % (DESTATIS 2008) und einer ADHS-Prävalenz bei deutschen Kindern und Jugendlichen von 4,8 % (Huss et al. 2008).



#### **4.6.2 Einschränkungen der externen Validität der Studienergebnisse**

Angesichts des hohen Anteils von AWB-Teilnehmern mit vorbestehender Prähypertonie und Hypertonie sind die während der ADHS-Therapie mit MPH gemessenen Blutdruckwerte möglicherweise nicht repräsentativ für Patienten mit ADHS ohne ein solches kardiovaskuläres Risikoprofil. Ein Selektionsbias ist an dieser Stelle nicht auszuschließen. Zu einem solchen könnte es an der Schnittstelle zwischen Psychiatern und Kardiologen gekommen sein, indem – entgegen der Studienplanung – überwiegend Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risikoprofil an eines der Beobachtungszentren überwiesen wurden. Da die Zahl der von den Psychiatern mit MPH behandelten Patienten nicht dokumentiert wurde, ist der Grad eines solchen Channeling Bias schwer abzuschätzen. Auch könnten die Kinderkardiologen den Patienten mit initial erhöhten Blutdruckwerten die Teilnahme an der AWB nachdrücklicher empfohlen haben als den Patienten mit normotensiven Blutdrücken. Letztliche können Patienten mit erhöhten Blutdruckwerten auch ein höheres Eigeninteresse an der AWB gezeigt haben als Patienten ohne kardiovaskuläres Risikoprofil. Da die Zahl der von den Kinderkardiologen routinemäßig untersuchten Patienten mit ADHS nicht dokumentiert wurde, ist der Grad einer Selektionsverzerrung auch an dieser Stelle schwer abzuschätzen.

Darüber hinaus gelten die vor Beginn der ADHS-Therapie mit MPH erhobenen Blutdruckwerte für Kinder und Jugendliche, deren relativ starke ADHS-Symptomatik bereits zu einer psychiatrischen Vorstellung und zur Planung einer Stimulanzientherapie geführt hat. Die vorliegenden Blutdruckergebnisse sind möglicherweise nicht repräsentativ für Kinder und Jugendliche mit nur leichter ADHS, die keine medikamentöse Therapie benötigen.

#### **4.6.3 Eingeschränkte Eignung der gewählten Blutdruckreferenzperzentilen**

Zugunsten der Wahl epidemiologisch geeigneter Blutdruckreferenzwerte, diejenigen der KiGGS, wurde ein methodischer Unterschied hinsichtlich der Blutdruckmessung akzeptiert: Während die KiGGS zur Blutdruckbestimmung zwei Blutdruckeinzelmessungen in Ruhe vorgenommen hat (Neuhauser und Thamm 2007), wurde im Rahmen dieser Arbeit die ABDM zur Blutdruckmessung gewählt. Gravierende Ungenauigkeiten in der Perzentilen-Zuordnung werden hierdurch nicht erwartet. Denn während Erwachsene Stress-bedingt häufig eine Praxis-Hypertonie aufweisen, gleichen sich die Blutdruckwerte von Kindern und Jugendlichen in der Regel in der Arztpraxis und im ambulanten Bereich. Dies wird durch ein höheres Maß körperlicher Aktivität der Kinder und Jugendlichen außerhalb der Arztpraxis begründet (Lurbe et al. 2009). Dem Effekt, dass die

Blutdruckergebnisse der ABDM aufgrund der Alltagsaktivitäten der Patienten womöglich höher ausfallen als die Ergebnisse einer Blutdruckeinzelmessung in Ruhe, wird in gewissem Maße durch die Erhebung mehrerer Werte und deren anschließende Mittelung entgegengewirkt (Regressionseffekt).

Zu hohe Perzentilen-Zuordnungen ergeben sich unter Umständen aus der Verwendung Größen-abhängiger Referenzperzentile und der tendenziell zu gering angegebenen Körpergröße der AWB-Teilnehmer bei den späteren Messungen. Größe und Gewicht wurden während der ersten kinder-kardiologischen Untersuchung eines jeden AWB-Teilnehmers erhoben und gemeinsam mit dem ersten ABDM-Datensatz auf die IEM Datenplattform hochgeladen. Die Beobachtungszentren aktualisierten jedoch mehrheitlich die Größen- und Gewichtsangaben auf der Datenplattform nicht, sodass für die Auswertung der folgenden ABDM-Daten lediglich Größe und Gewicht des Zeitpunkts der ersten ABDM-Sitzung zur Verfügung standen. Zwischen der ersten und letzten ABDM-Sitzung eines jeden AWB-Teilnehmers vergingen im Mittel zwei Monate, maximal sieben Monate. In dem Extremfall von sieben Monaten kann jedoch mit einem Wachstum der Kinder und Jugendlichen von bis zu 5 cm gerechnet werden und mit einer Zunahme des Körpergewichts von bis zu 4 kg (Neuhauser et al. 2013). Durch die Anwendung der von der Körpergröße abhängigen Perzentile der KiGGS ist somit die Gefahr einer zu hohen Perzentilen-Zuordnung für die späteren Messungen gegeben. Dem etwas entgegen wirkt die Verminderung der Gewichtszunahme und des Längenwachstums, welche bei Kindern mit längerer MPH-Anwendung als häufige unerwünschte Arzneimittelwirkung beschrieben wird (Fachinformationsverzeichnis Deutschland 2018). Die Messungen des Anfangsblutdrucks bleiben von dieser Einschränkung unberührt.

## 5 Zusammenfassung

Die Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung (ADHS) zählt zu den häufigsten psychischen Problemen bei Kindern und Jugendlichen. Das Aufmerksamkeitsdefizit, die Hyperaktivität und das oft impulsive und antisoziale Verhalten der Betroffenen stellen dabei nicht selten eine nachhaltige Beeinträchtigung für sie auf sozialer und schulischer bzw. beruflicher Ebene dar. Der ADHS-Therapie mit dem Psychostimulans Methylphenidat-Hydrochlorid (MPH) kommt dadurch große Bedeutung zu. MPH verursacht laut Fachinformation ‚häufig‘, d. h. bei mehr als 1 % und weniger als 10 % der Behandelten, unerwünschte Blutdruckveränderungen um bis zu 10 mmHg. Beobachtungen aus der routinemäßigen ärztlichen Betreuung von Patienten unter einer ADHS-Therapie mit MPH lassen jedoch ein noch häufigeres Vorkommen dieser bekannten unerwünschten Arzneimittelwirkung vermuten. Dies gab den Anlass zur Durchführung der vorliegenden Arbeit, welche die Häufigkeit und Qualität der unter MPH auftretenden Blutdruck- und Herzfrequenzveränderungen systematisch erfasste und auswertete. Die Datenerhebung geschah im Rahmen einer Anwendungsbeobachtung (AWB) während der routinemäßigen kinder-kardiologischen Betreuung von Patienten vor und unter deren ADHS-Therapie mit einem MPH-Präparat. Es wurden 103 Kinder und Jugendliche für die Teilnahme an der AWB rekrutiert. Bei ihnen war durch einen Kinder- und Jugendpsychiater die Diagnose einer ADHS nach den Kriterien der *International Classification of Diseases*, Version 10, gestellt worden und eine Therapie mit MPH für nötig empfunden. Die ambulante Blutdruckmessung (ABDM) über 24 Stunden wurden gewählt, um den Blutdruck vor und während der geplanten Therapie mit MPH zu bestimmen. Der Ausgangsblutdruck konnte bei 62 Jungen und 21 Mädchen im Alter von 5 bis 18 Jahren erfolgreich bestimmt werden. Schließlich nahmen 54 dieser 83 AWB-Teilnehmer wie geplant MPH ein und für 44 von ihnen lagen ABDM-Ergebnisse auch unter der Therapie vor. Der Anteil der Kinder und Jugendlichen, bei denen unter MPH-Einfluss Blutdruckanstiege oder -abfälle um mehr als 10 mmHg beobachtet wurden, lag bei 34,1 % (99 %-KI [15,36 % - 52,64 %]). Blutdruckveränderungen um mehr als 10 mmHg während der MPH-Einnahme waren somit in dieser Studie eine ‚sehr häufige‘ unerwünschte Arzneimittelwirkung mit einem Auftreten bei mehr als 10 % der Behandelten. Diese Beobachtung der AWB deckt sich nicht mit der Häufigkeitsangabe der EU-weit vereinheitlichten MPH-Produktinformation. Es sollten weiterführende Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven erwogen werden, um die Ergebnisse dieser Studie zu überprüfen. Bisher verfügbare Vergleichsstudien können nur wenige Aussagen zu individuellen Blutdruckveränderungen machen, da sie die individuellen Werte über das untersuchte Kollektiv hinweg mitteln. Durch ein solches methodisches Vorgehen werden besonders

starke Blutdruckveränderungen (insbesondere beim Vorliegen von sowohl Blutdruckanstiegen als auch -abfällen) jedoch relativiert. So wird die Schwere möglicher Blutdruckveränderungen tendenziell unterschätzt. Durchschnittliche Blutdruckveränderungen eignen sich daher nur eingeschränkt zur individuellen Abwägung von Nutzen und Schaden einer geplanten oder fortzuführenden Therapie mit MPH. Weitere Studien sollten daher auf eine Mittelung der Blutdruckanstiege und -abfälle verzichten. Insgesamt reagierten die AWB-Teilnehmer sehr unterschiedlich mit ihrem Blutdruck auf den MPH-Einfluss. Es wurden sehr schwache, aber auch sehr starke Blutdruckanstiege und -abfälle beobachtet. Die langfristigen klinischen Konsequenzen der beobachteten Blutdruckveränderungen sind bislang wenig erforscht. Nichtsdestoweniger ist das Potenzial einer hypertensiven Schädigung des Herz-Kreislauf-Systems bzw. hypotensiver Konsequenzen durch MPH ernst zu nehmen. Blutdruckkontrollen mittels der Goldstandardmethode der ABDM sollten während der laufenden MPH-Einnahme erwogen werden, um Blutdruckveränderungen verlässlich detektieren und Maßnahmen ergreifen zu können. Zudem sind größer angelegte, mehrmonatige bis mehrjährige Nachbeobachtungsstudien bei Patienten unter einer ADHS-Therapie mit MPH zu empfehlen, um die hämodynamischen MPH-Effekte auch unter langfristigem MPH-Gebrauch zu untersuchen sowie Subgruppen zu identifizieren, die insbesondere von relevanten Blutdruckveränderungen unter der MPH-Einnahme betroffen sind und die von engmaschigen Blutdruckkontrollen vorrangig profitieren würden. Angesichts der Beobachtung, dass 55,42 % (95 %-KI [44,65 % - 66,19 %]) der Teilnehmer bereits vor Beginn ihrer geplanten Therapie mit MPH prähypertensive und hypertensive Blutdrücke aufwiesen, könnten systematisch erhöhte Blutdruckwerte bei Kindern und Jugendlichen mit einer ADHS vermutet werden. Das reduzierte nächtliche Blutdruck-Dipping bei zwölf der initial hypertensiven AWB-Teilnehmer gibt zudem Hinweis auf eine arterielle Hypertonie sekundärer Genese geben. Dies wirft die Frage nach möglichen Zusammenhängen zwischen neurokognitiven Dysfunktionen wie der ADHS und der arteriellen Hypertonie auf. An dieser Stelle besteht weiterer Forschungsbedarf.

## 6 Anhang

### 6.1 Informationsblatt für Studienteilnehmer und ihre Erziehungsberechtigten

#### Informationsblatt für Jugendliche zu einer geplanten Anwendungsbeobachtung

Liebe,r \_\_\_\_\_

Du kommst heute in unsere kardiologische Praxis, nachdem bei Dir die Diagnose einer Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung, kurz ADHS, gestellt wurde und Du Dich gemeinsam mit Deinen Eltern für eine Medikamentenbehandlung zur Therapie der Symptome entschieden hast.

Der am häufigsten gewählte Wirkstoff in der ADHS-Therapie ist Methylphenidat-Hydrochlorid, abgekürzt MPH. Dieser ist z. B. in den Medikamenten Ritalin®, Concerta®, Equasym®, Medikinet® und TAD® enthalten. All diesen Medikamenten gemeinsam ist eine international einheitliche Gebrauchsinformation, welche vor der ersten Medikamenteneinnahme eine sorgfältige Untersuchung des Patienten auf vorbestehende Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie im weiteren Therapieverlauf regelmäßige kardiologische Kontrolluntersuchungen fordert.

Aus diesem Grund hat Dich der behandelnde Kinder- und Jugendpsychiater heute zu uns geschickt.

Begründet ist diese Vorsichtsmaßnahme zur regelmäßigen kardiologischen Untersuchung durch die aus klinischen Studien belegte Erkenntnis, dass Patienten unter MPH-Behandlung häufig (d. h. in mehr als 1 % und weniger als 10 % der Fälle) eine Erhöhung des diastolischen und systolischen Blutdrucks um über 10 mmHg gegenüber dem Ausgangswert entwickeln!

Unter dem diastolischen Blutdruck versteht man den niedrigsten Druck, der als ‚Basis-Druck‘ in den Blutgefäßen herrscht. Der systolische Blutdruck ist der höchste Druck im Gefäßsystem, er wird bei jedem Herzschlag erreicht.

Da die kurz- und langfristigen Auswirkungen dieser Blutdruckveränderungen bei Kindern und Jugendlichen nicht bekannt sind, ist es uns sehr wichtig, tiefere Erkenntnisse über ihr Auftreten unter der Einnahme von MPH zu erlangen.

So sollen die im Rahmen der ADHS-Therapie routinemäßig gemessenen Blutdruckwerte von ca. 200 Kindern und Jugendlichen hinsichtlich der Häufigkeit und Schwere auftretender Blutdruckerhöhungen wissenschaftlich ausgewertet werden.

Ein solcher Vorgang wird in der Wissenschaft als Anwendungsbeobachtung bezeichnet.

Die Anwendungsbeobachtung, die wir Dir hier vorstellen, wird den Verlauf Deiner ADHS-Therapie nicht beeinflussen. Die Entscheidung zur Teilnahme an der Anwendungsbeobachtung ist natürlich dennoch freiwillig und geschieht nur nach Deiner schriftlichen Zustimmung.

Entschließt Du Dich mit Deinen Eltern für die Teilnahme an der Anwendungsbeobachtung, so bedeutet dies konkret, dass Du – wie in der Medikamentenbehandlung der ADHS üblich – sorgfältig kardiologisch untersucht wirst. Anschließend erfolgt durch uns die Auswertung der dabei anfallenden Blutdruckwerte unter besonderer Beachtung Deines Geschlechts, Deines Alters, Deiner Körperlänge und Deines Körpergewichts sowie die nachfolgende Beurteilung Deines Blutdruckstatus unter Bezugnahme auf erfahrungswissenschaftliche Grenzwerte für den systolischen und diastolischen Blutdruck von Kindern und Jugendlichen unterschiedlichen Geschlechts, Alters und Körpermaßes.

Zur wissenschaftlichen Auswertung der gemessenen Blutdruckdaten sind zudem Deine Herzfrequenz, das von Dir eingenommene Medikamentenpräparat sowie dessen Dosierung von Bedeutung.

Die hier genannten persönlichen Angaben über Deine Gesundheit werden neben ihrer routinemäßigen Erfassung in Deiner persönlichen Krankenakte im Rahmen dieser Anwendungsbeobachtung zusätzlich in pseudonymisierter, d. h. verschlüsselter Form, elektronisch gesammelt. Sie werden zur statistischen Auswertung an autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Leiters dieser Anwendungsbeobachtung, Herrn Dr. med. Martin Hulpke-Wette, weitergeleitet. Nach Abschluss der Anwendungsbeobachtung ist eine anonymisierte Veröffentlichung der Ergebnisse zu wissenschaftlichen Zwecken geplant. Anonymisiert bedeutet, dass die Daten nicht mehr zuordenbar zu Deiner Person sind.

Durch den Vergleich der Blutdruckdaten der ungefähr 200 Kindern und Jugendlichen erhoffen wir uns eine ausreichend große Datenbasis, um mit den Ergebnissen dieser Anwendungsbeobachtung sogar einer noch viel größeren Zahl von Kindern und Jugendlichen helfen zu können, die selbst einmal in einer ähnlichen Behandlungssituation sein werden wie Du.

Haben wir Fragen rund um das Wesen und den Ablauf dieser Anwendungsbeobachtung offen gelassen, so zögere bitte nicht, alle Punkte anzusprechen, die Dir unklar sind. Wir stehen Dir selbstverständlich auch während und nach der Anwendungsbeobachtung weiterhin als Ansprechpartner zur Seite.

Sofern Du oder Deine Eltern nicht möchten, dass Du in die Anwendungsbeobachtung mit einbezogen wirst, oder Du Dich später mündlich oder schriftlich dazu entscheidest, dass Du aus ihr ausscheidest, so erwachsen Dir daraus selbstverständlich keine Nachteile.

Wir bedanken uns sehr für Dein Interesse an dieser Anwendungsbeobachtung und freuen uns über jeden, der sich im Zuge seiner ADHS-Therapie für die Teilnahme daran entscheidet!

(Unterschrift des behandelnden Kinderkardiologen)

## Informationsblatt für Kinder zu einer geplanten Anwendungsbeobachtung

Liebe,r \_\_\_\_\_

Du bist heute mit Deinen Eltern hergekommen, um Dein Herz und Deinen Blutdruck untersuchen zu lassen. Dein Herz kennst Du bestimmt. Du kannst es fühlen, wenn Du Deine rechte Hand auf die linke Hälfte Deiner Brust legst. Den Blutdruck kannst Du Dir vorstellen wie den Wasserdruck, mit dem Wasser aus dem Wasserhahn kommt, wenn man ihn aufdreht.



Das Blut fließt durch den Körper, weil das Herz es durch den Körper pumpt und wenn Du z. B. Sport machst, und Dein Herz schneller pumpt, ist auch Dein Blutdruck höher, weil das Blut mit größerer Kraft durch den Körper fließt.

In Zukunft sollst Du ein Medikament bekommen, das Deinen Blutdruck verändern kann. Damit wir das dann sehr schnell merken und Deinem Herz helfen können, möchten wir Dich ganz genau untersuchen.

Die Werte Deines Blutdrucks, die wir bei diesen Untersuchungen ermitteln, wollen wir dann mit den Ergebnissen von ganz vielen anderen Kindern vergleichen. Dadurch wollen wir mehr darüber erfahren, wie sehr das Medikament, das Du und auch viele andere Kinder in Deinem Alter zu sich nehmen, den Blutdruck verändert. Natürlich vergleichen wir nur die Zahlen, es wird niemand Deinen Namen erfahren.

Insgesamt wollen wir 200 Kinder und Jugendliche fragen, ob sie Lust haben, an diesem großen Projekt, bei dem wir den Blutdruck von allen vergleichen, teilzunehmen. Am Ende kann dadurch sogar noch viel mehr Kindern und Jugendlichen geholfen werden!

Du kannst selber entscheiden, ob Du an diesem Projekt teilnehmen möchtest. Auch wenn Deine Eltern zustimmen, dass Du mitmachen darfst, hast Du die Möglichkeit, Dich dagegen zu entscheiden. Du kannst Dich auch während des Projektes noch einmal um entschließen, wenn es Dir doch nicht gefällt.

Nimm dir ruhig Zeit, um über alles nachzudenken und um mit Deinen Eltern darüber zu sprechen. Alle Fragen, auf die Du und Deine Eltern keine Antwort haben, können sicherlich wir für Dich beantworten.

Wir freuen uns auf Deine Fragen!

(Unterschrift des behandelnden Kinderkardiologen)



## **Informationsblatt für Eltern zu einer geplanten Anwendungsbeobachtung**

Liebe Eltern,

Sie kommen heute in unsere kardiologische Praxis, nachdem bei Ihrem Kind die Diagnose einer Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung, kurz ADHS, gestellt wurde und Sie sich gemeinsam mit Ihrem Kind für eine Medikamentenbehandlung zur Therapie der Symptome entschieden haben.

Der am häufigsten gewählte Wirkstoff in der ADHS-Therapie ist Methylphenidat-Hydrochlorid, abgekürzt MPH. Dieser ist z. B. in den Medikamenten Ritalin®, Concerta®, Equasym®, Medikinet® und TAD® enthalten. All diesen Medikamenten gemeinsam ist eine international einheitliche Gebrauchsinformation, welche vor der ersten Medikamenteneinnahme eine sorgfältige Untersuchung des Patienten auf vorbestehende Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie im weiteren Therapieverlauf regelmäßige kardiologische Kontrolluntersuchungen fordert.

Aus diesem Grund hat der behandelnde Kinder- und Jugendpsychiater Ihres Kindes Sie heute zu uns geschickt.

Begründet ist diese Vorsichtsmaßnahme zur regelmäßigen kardiologischen Untersuchung durch die aus klinischen Studien belegte Erkenntnis, dass Patienten unter MPH-Behandlung ‚häufig‘ (d. h. in mehr als 1 % und weniger als 10 % der Fälle) eine Erhöhung des diastolischen und systolischen Blutdrucks um über 10 mmHg gegenüber dem Ausgangswert entwickeln!

Unter dem diastolischen Blutdruck versteht man den niedrigsten Druck, der als ‚Basis-Druck‘ in den Blutgefäßen herrscht. Der systolische Blutdruck ist der höchste Druck im Gefäßsystem, er wird bei jedem Herzschlag erreicht.

Da die kurz- und langfristigen Auswirkungen dieser Blutdruckveränderungen bei Kindern und Jugendlichen nicht bekannt sind, ist es uns sehr wichtig, tiefere Erkenntnisse über ihr Auftreten unter der Einnahme von MPH zu erlangen.

So sollen die im Rahmen der ADHS-Therapie routinemäßig gemessenen Blutdruckwerte von ca. 200 Kindern und Jugendlichen hinsichtlich der Häufigkeit und Schwere auftretender Blutdruckerhöhungen wissenschaftlich ausgewertet werden. Ein solcher Vorgang wird in der Wissenschaft als Anwendungsbeobachtung bezeichnet.

Die Anwendungsbeobachtung, die wir Ihnen hier vorstellen, wird den Verlauf der ADHS-Therapie Ihres Kindes nicht beeinflussen. Die Entscheidung zur Teilnahme an der Anwendungsbeobachtung ist natürlich dennoch freiwillig und geschieht nur nach schriftlicher Zustimmung.

Entschließen Sie und Ihr Kind sich für die Teilnahme an der Anwendungsbeobachtung, so bedeutet dies konkret, dass Ihr Kind – wie in der Medikamentenbehandlung der ADHS üblich – sorgfältig kardiologisch untersucht wird. Anschließend erfolgt durch uns die Auswertung der dabei anfallenden Blutdruckwerte unter besonderer Beachtung des Geschlechts, des Alters, der Körperlänge und des Körpergewichts Ihres Kindes sowie die nachfolgende Beurteilung des Blutdruckstatus unter Bezugnahme auf erfahrungswissenschaftliche Grenzwerte für den systolischen und diastolischen Blutdruck von Kindern und Jugendlichen unterschiedlichen Geschlechts, Alters und Körpermaßes.

Zur wissenschaftlichen Auswertung der gemessenen Blutdruckdaten sind zudem die Herzfrequenz Ihres Kindes, das von ihm eingenommene Medikamentenpräparat sowie dessen Dosierung von Bedeutung.

Die hier genannten personenbezogenen Angaben Ihres Kindes werden neben ihrer routinemäßigen Erfassung in der persönlichen Krankenakte Ihres Kindes im Rahmen dieser Anwendungsbeobachtung zusätzlich in pseudonymisierter, d. h. verschlüsselter Form elektronisch gesammelt. Sie werden zur statistischen Auswertung an autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Leiters dieser Anwendungsbeobachtung, Herrn Dr. med. Martin Hulpke-Wette, weitergeleitet. Nach Abschluss der Anwendungsbeobachtung ist eine anonymisierte Veröffentlichung der Ergebnisse zu wissenschaftlichen Zwecken geplant. Anonymisiert bedeutet, dass die Daten nicht mehr zuordenbar zur Person Ihres Kindes sind.

Durch den Vergleich der Blutdruckdaten der ungefähr 200 Kinder und Jugendlichen erhoffen wir uns eine ausreichend große Datenbasis, um mit den Ergebnissen dieser Anwendungsbeobachtung sogar einer noch viel größeren Zahl von Kindern und Jugendlichen helfen zu können, die selbst einmal in einer ähnlichen Behandlungssituation sein werden wie Ihr Kind.

Haben Sie Fragen rund um das Wesen und den Ablauf dieser Anwendungsbeobachtung, so zögern Sie bitte nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Wir stehen Ihnen und Ihrem Kind auch während und nach der Anwendungsbeobachtung weiterhin als Ansprechpartner zur Seite.

Sofern Sie nicht möchten, dass Ihr Kind in die Anwendungsbeobachtung mit einbezogen wird, oder Sie sich später mündlich oder schriftlich dazu entscheiden, dass Ihr Kind aus ihr ausscheidet, erwachsen Ihnen und Ihrem Kind daraus selbstverständlich keine Nachteile.

---

Wir freuen uns über jede Familie, welche sich im Zuge der AD(H)S-Therapie Ihres Kindes für die Teilnahme an der Anwendungsbeobachtung entscheidet und danken Ihnen herzlich für Ihr Interesse!

(Unterschrift des behandelnden Kinderkardiologen)

## 6.2 Einverständnis- und Datenschutzerklärung für Studienteilnehmer und ihre Erziehungsberechtigten

### Einverständniserklärung des Kindes zur geplanten Anwendungsbeobachtung

Wenn Du gerne an diesem Projekt mitmachen möchtest und auch Deine Eltern damit einverstanden sind, möchten wir Dich bitten, auf diesem Blatt zu unterschreiben. Du bestätigst damit, dass Deine Teilnahme freiwillig ist und dass Du genügend Zeit hattest, um Dir alle Deine Fragen zu Deiner Zufriedenheit beantworten zu lassen und um über alles nachzudenken. Du kannst auch später zu jeder Zeit sagen, dass Du nicht mehr an dem Projekt teilnehmen möchtest. Du wirst dadurch auf keinen Fall schlechter oder anders behandelt als die anderen Kinder.

Hiermit erkläre ich mich freiwillig bereit, an dem oben beschriebenen Projekt teilzunehmen.

.....  
(Name, Vorname)

.....  
(Ort und Datum)

.....  
(Unterschrift)

---

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Kindes zu seiner Teilnahme daran eingeholt.

.....  
(Ort und Datum)

.....  
(Namen des Prüfarztes)

.....  
(Unterschrift)

### **Einverständniserklärung des Jugendlichen zur geplanten Anwendungsbeobachtung**

Hiermit gebe ich mein freiwilliges Einverständnis an der oben beschriebenen Anwendungsbeobachtung teilzunehmen.

.....

(Name, Vorname)

(Geburtstag)

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch meinen behandelnden Kardiologen ausführlich und verständlich über das Wesen, die Bedeutung und die Tragweite der Anwendungsbeobachtung aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text des Informationsblattes gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit meinem behandelnden Kardiologen über die Durchführung der Anwendungsbeobachtung zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Anwendungsbeobachtung zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile für meine medizinische Behandlung entstehen.

Ein Exemplar des Informationsblattes und der Einverständniserklärung habe ich zur eigenen Aufbewahrung erhalten. Ein Exemplar verbleibt bei meinem behandelnden Kardiologen.

.....

(Ort und Datum)

.....

(Unterschrift der Erziehungsberechtigten)

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung der Erziehungsberechtigten zur Teilnahme Ihres Kindes an der Anwendungsbeobachtung eingeholt.

.....

(Ort und Datum)

.....

(Namen des Prüfarztes)

.....

(Unterschrift)

**Einverständniserklärung der Eltern zur geplanten Anwendungsbeobachtung**

Hiermit gebe ich mein freiwilliges Einverständnis, dass mein Kind

.....

(Name des Kindes bzw. Jugendlichen)

geb. am .....

an der oben beschriebenen Anwendungsbeobachtung teilnimmt.

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den behandelnden Kardiologen meines Kindes ausführlich und verständlich über das Wesen, die Bedeutung und die Tragweite der Anwendungsbeobachtung aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text des Informationsblattes sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem behandelnden Kardiologen meines Kindes über die Durchführung der Anwendungsbeobachtung zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme meines Kindes an der Anwendungsbeobachtung zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass meinem Kind daraus Nachteile für seine medizinische Behandlung entstehen.

Ein Exemplar des Informationsblattes, der Datenschutzerklärung und der Einverständniserklärung habe ich zur eigenen Aufbewahrung erhalten. Ein Exemplar verbleibt bei dem behandelnden Arzt meines Kindes.

.....

(Ort und Datum)

.....

(Unterschrift der Erziehungsberechtigten)

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung der Erziehungsberechtigten zur Teilnahme Ihres Kindes an der Anwendungsbeobachtung eingeholt.

.....

(Ort und Datum)

.....

(Namen des Prüfarztes)

.....

(Unterschrift)

### **Datenschutzerklärung zur geplanten Anwendungsbeobachtung**

Mir ist bekannt, dass bei dieser Anwendungsbeobachtung personenbezogene Daten meines Kindes, insbesondere medizinische Befunde, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über die Gesundheit meines Kindes erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme meines Kindes an der Anwendungsbeobachtung meine folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne meine nachfolgende Einwilligung kann mein Kind nicht an der Anwendungsbeobachtung teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Anwendungsbeobachtung die im Folgenden definierten personenbezogenen Daten meines Kindes erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern aufgezeichnet werden:

- Geschlecht (Angabe als w / m)
- Alter (Angabe des Geburtstages in Form von TT/MM/JJJJ)
- Körperlänge (Angabe in \_\_\_ cm)
- Körpergewicht (Angabe in \_\_\_ kg)
- Medikamentenpräparat
- Medikamentendosierung (Angabe in \_\_\_ mg)
- Blutdruckwerte aus vier ambulanten Blutdruckmessungen über 24 Stunden (Angabe als gemittelter Wert in Form \_\_\_ / \_\_\_ mmHg gesondert für Tag und Nacht)
- Herzfrequenz aus vier ambulanten Blutdruckmessungen über 24 Stunden (Angabe als gemittelter Wert in Form \_\_ Schläge / min gesondert für Tag und Nacht)

Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden. Anonymisiert dürfen die Daten meines Kindes zu wissenschaftlichen Zwecken veröffentlicht werden.

2. Ich entbinde den behandelnden Kinder- und Jugendpsychiater meines Kindes bezüglich der Information über das Präparat und die Dosierung des verordneten Medikamentes seiner ärztlichen Schweigepflicht gegenüber dem Kinderkardiologen meines Kindes.
3. Außerdem entbinde ich den behandelnden Kardiologen meines Kindes seiner ärztlichen Schweigepflicht gegenüber autorisierten und zur Verschwiegenheit verpflichteten Beauftragten des Leiters der Anwendungsbeobachtung sowie gegenüber den zuständigen Überwachungsbehörden, insofern Notwendigkeit zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der AWB besteht.
4. Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung der personenbezogenen Daten meines Kindes, insbesondere der Angaben über seine Gesundheit, ist

unwiderruflich. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme meines Kindes an der Anwendungsbeobachtung beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs dürfen die bis dato erhobenen Daten meines Kindes weiter ausgewertet werden.

5. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass die Daten meines Kindes nach Beendigung oder Abbruch der Anwendungsbeobachtung mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden, wie es sonst die Vorschrift über die klinische Prüfung von Arzneimitteln bestimmt. Danach werden die personenbezogenen Daten meines Kindes gelöscht, soweit nicht gesetzliche oder satzungsmäßige Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.
6. Ich bin über folgende gesetzliche Regelung informiert: Falls ich meine Einwilligung zur Teilnahme meines Kindes an der Anwendungsbeobachtung widerrufe, müssen alle Stellen, die personenbezogene Daten meines Kindes, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten für die in Nr. 3 genannten Zwecke noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.



### **6.3 Erläuterungen zur technischen Durchführung der Anwendungsbeobachtung**

#### **Technische Durchführung der ambulanten Blutdruckmessung über 24 Stunden**

Liebe Eltern,

dieses Informationsblatt macht Sie mit der Durchführung der ambulanten Blutdruckmessung vertraut. Als fester Bestandteil der medikamentösen ADHS-Therapie sollen diese Routinemessungen auch bei Ihrem Kind erfolgen.

Die Verwendung von ambulanten und zeitaufwendigen Blutdruckmessungen über 24 Stunden wird den Einzelmessungen in der Arztpraxis ausdrücklich vorgezogen! Begründen lässt sich dies durch die Erkenntnis, dass der Blutdruck von Kindern und Jugendlichen über einen längeren Zeitraum gesehen variiert und in Abhängigkeit von deren Alter und Körpergröße zunimmt. Nur durch Messungen, die den Therapieverlauf begleiten und sich jeweils über einen langen Zeitraum von 24 Stunden erstrecken, können Blutdruckveränderungen in alltäglichen Situationen (unabhängig von der ungewohnten Atmosphäre in der Arztpraxis) sowie während des Schlafes sicher erkannt und eingeschätzt werden.

Bei Ihrem Kind sind Langzeitblutdruckmessungen an insgesamt vier voneinander unabhängigen Tagen geplant:

Die ersten beiden Messungen finden bereits vor der ersten Gabe des MPH-haltigen Medikaments statt. Ihre Ergebnisse dienen der zuverlässigen kardiovaskulären Beurteilung Ihres Kindes und bilden die für die Folgemessungen wichtigen individuellen Vergleichswerte.

Nach Beginn der Stimulanzien-Therapie erfolgen zwei weitere Langzeitblutdruckmessungen: Eine Messung drei Wochen nach erfolgter Erstgabe des Medikaments sowie eine Messung zwölf Wochen nach erfolgter Erstgabe des Medikaments. Die Ergebnisse dieser Verlaufsmessungen dienen der Kontrolle des Blutdrucks unter der Stimulanzien-Therapie.

Aufgezeichnet werden die Blutdruckmessungen mithilfe eines kleinen Messgerätes, welches wir Ihnen hier in unserer Praxis aushändigen und welches Ihr Kind über den Messzeitraum von insgesamt 4 mal 24-Stunden an seinem Oberarm trägt. Das Messgerät soll Ihr Kind in seinem Alltag begleiten, also sowohl zu Hause als auch in der Schule sowie beim Sport und beim Schlafen. Es wird automatisch im 30min-Takt die Blutdruckmessungen vornehmen und die Messwerte abspeichern. Wenn Ihr Kind zu Bett geht, lässt sich über den Nachtmodus ein 60min-Takt für die Blutdruckmessungen einstellen.

Es ist völlig normal, dass sich der Blutdruck Ihres Kindes unter körperlicher Belastung oder psychischer Anspannung kurzzeitig verändert. Es ist daher sehr wichtig, dass Ihr Kind (ggf. unter Hilfestellung durch Sie oder seine Lehrer) zu jedem Zeitpunkt einer Blutdruckmessung notiert, was es gerade macht. Mithilfe dieses 24-Stunden-Tagebuchs (einen Vordruck erhalten Sie bei uns in der Praxis) können gemessene Blutdruckveränderungen bei Ihrem Kind im Kontext der entsprechenden Tätigkeiten bzw. Situation bewertet und Fehlinterpretationen vermieden werden.

Wenn die jeweilige eintägige Messung vorbei ist, bitte wir Sie, das Gerät zusammen mit dem 24-Stunden-Tagebuch Ihres Kindes schnellstmöglich zu uns in die Praxis zurückzubringen. Mithilfe der gespeicherten Messwerte auf dem Gerät und der zusätzlichen Information über den Tagesablauf Ihres Kindes werden wir sein individuelles Blutdruck-Profil erstellen und seinen Herz-Kreislauf-Zustand beurteilen.

Im Falle vorliegender Blutdruckveränderungen setzen wir Sie und Ihr Kind selbstverständlich umgehend in Kenntnis, um evtl. weitere Schritte einzuleiten.

Mit freundlichen Grüßen,

(Unterschrift des behandelnden Kinderkardiologen)



## 6.5 Full Service-Vertrag der Firma I. E. M. für die ABDM-Geräte

### Full-Service-Vertrag

Zwischen

I. E. M.

Industrielle Entwicklung Medizintechnik und Vertriebsgesellschaft mbH

Cockerillstr. 69

52222 Stolberg

– nachfolgend „**Vermieter**“ genannt –

und

KD-Nr.:

– nachfolgend „**Mieter**“ genannt –

#### § 1 Mietobjekt / Vertragsgegenstand

Gegenstand dieser Vereinbarung ist die Verfügbarkeit, Lieferung Pflege und Wartung der Hypertonie Management Produkte der IEM gegen einen monatlichen Festpreis ohne Folgekosten für den Mieter. Konkret beinhaltet der Full Service -Vertrag:

1. 1 Basis-Set „Hypertonie Management System “ bestehend aus,
  - 1 Mobil-O-Graph® NG – Der ABDM Klassiker inkl. Zubehör,
  - 1 Auswerteeinheit HMS-CS Bluetooth oder Infrarot
2. Austausch des Zubehörs, jährlich (Anforderung mittels Service-Karte)
  - 3 Manschetten Ihrer Wahl
  - 1 Tasche mit Gurt
  - 4 Akkus
3. MTK (messtechnische Kontrolle laut MPG) spätestens jedoch alle zwei Jahre
4. Wartung & Reparatur Service
  - aktuelle SW Updates
  - Leihgerät zur Kontroll- / Reparaturüberbrückung
  - Reparaturen von Verschleißteilen

Zusatzleistung:

- Einrichtung einer ehealth service Datenbank

## **§ 2 Vertragsdauer**

Die Rechte und Pflichten aus diesem Mietvertrag gelten ab dem Zeitpunkt, ab dem der Mieter sie durch Gegenzeichnung akzeptiert hat, bzw. vorrangig ab dem Zeitpunkt ab dem der Mieter den Vertragsgegenstand empfangen hat.

Die gegenseitigen Rechte und Pflichten aus diesem Mietvertrag bleiben solange bestehen, bis der Vermieter wegen seiner sämtlichen bestehenden Forderungen aus dem unter diesem Rahmenmietvertrag abgeschlossenen Einzelmietverhältnis befriedigt ist.

1. Die Mindestmietdauer beträgt 12 Monate. Beim Kauf eines „Hypertonie Management System“-Basis-Set, kann der Mieter den Vertrag jederzeit vor Ende der Mindestvertragslaufzeit kündigen.
2. Das Mietverhältnis kann seitens des Mieters nach der Mindestmietdauer immer 3 Wochen vor Quartalsende gekündigt werden. Bei Rückgabe des Mietobjektes verliert die Service-Karte ihre Gültigkeit
3. Nach Beendigung der Vermietung, gleich aus welchem Grund, hat der Mieter das Mietobjekt auf eigene Kosten und Gefahr an IEM zurückzuführen. Ein Zurückbehaltungsrecht steht dem Mieter nicht zu.

## **§ 3 Mietzins**

Der Mietzins beträgt für den angefangenen Monat € 49,00 je Basis Set zzgl. der jeweils gültigen gesetzlichen Mehrwertsteuer (Brutto: 58,31 €). Der Mietzins wird per Lastschrift jeweils am 1. Arbeitstag des Folgemonats eingezogen s. Anlage 1

## **§ 4 Anrechnung bei Kauf**

Kommt ein Kauf zwischen den Parteien nach Abschluss der Mietvereinbarung zustande wird der gezahlte Mietpreis auf den Kaufpreis angerechnet.

1. Kauf innerhalb von 2 Jahren nach Vertragsabschluss: 80 % der gezahlten Mietpreise werden angerechnet.
2. Kauf nach 2 Jahren bis zum 3 Jahr: 60 % der gezahlten Mietpreise werden angerechnet.
3. Kauf nach 3 Jahren bis zum 4 Jahr: 50 % der gezahlten Mietpreise werden angerechnet.
4. Kauf nach 4 Jahren bis zum 5 Jahr: 40 % der gezahlten Mietpreise werden angerechnet.
5. Kauf nach 5 Jahren bis zum 7 Jahr: 30 % der gezahlten Mietpreise werden angerechnet.

**§ 5 Gewährleistung**

1. Der Vermieter übernimmt für die Dauer der Mietzeit die volle Garantieleistung.
2. Störungen und Schäden an den Mietgegenständen sind dem Vermieter, I. E. M. unverzüglich nach Kenntniserlangung von dem Mieter, unaufgefordert zu melden. Der Vermieter verpflichtet sich Leistungen aus diesem Vertrag auf Begehren des Mieters unverzüglich nachzukommen.
3. Die Haftung für sämtliche Schäden außerhalb des bestimmungsgemäßen Gebrauchs übernimmt der Mieter. Jeder Eingriff in das Gerät durch den Mieter ist untersagt. Sicherheitsverschlüsse dürfen nicht beschädigt sein.

**§ 6 Gefahrtragung, Versicherung**

1. Die Parteien sind sich darüber einig, dass der Mieter das Gerät pfleglich und mit der Sorgfalt eines ordentlichen Kaufmanns zu behandeln hat und das Gerät in einem ordnungsgemäßen Zustand an den Vermieter zurückgeben wird.
2. Wird das Gerät beschädigt oder kommt es abhanden, ist der Mieter – sofern ihn kein Verschulden an der Beschädigung oder dem Abhandenkommen trifft – verpflichtet, den Vermieter über sämtliche Umstände des Schadensfalls, insbesondere einer möglichen Drittbeteiligung unter Benennung des exakten Schadenshergang sowie der Personalien des Drittbeteiligten unverzüglich zu informieren. Liegt ein Verschulden des Mieters vor, so haftet dieser dem Vermieter auf Ersatz des entstandenen Schadens.
3. Das Risiko des zufälligen Untergangs, höherer Gewalt oder Vandalismus etc. trägt der Vermieter.

**§ 7 Schlussbestimmungen**

1. Gerichtsstand für Streitigkeiten aus oder im Zusammenhang mit diesem Vertrag ist Aachen.
2. Änderungen und Ergänzungen dieses Vertrages bedürfen der Schriftform, sie müssen als solche ausdrücklich gekennzeichnet sein.
3. Sollte eine Bestimmung dieses Vertrages nichtig oder unwirksam sein, so bleibt die Wirksamkeit der übrigen Bestimmungen hiervon unberührt.

Stolberg, den

---

Unterschrift und Stempel Vermieter

---

Unterschrift und Stempel Mieter

**Anlage 1****Einzugsermächtigung:**

Hiermit ermächtige ich IEM für die Vertragslaufzeit (mindestens 12 Monate) den Betrag von monatlich 49,00 € zzgl. MwSt. (Brutto 58,31 €) jeweils zum 1. Arbeitstag des Monats von meinem Konto einzuziehen.

Konto Nr. \_\_\_\_\_ BLZ: \_\_\_\_\_

Bank: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_ Unterschrift: \_\_\_\_\_

## 6.6 Kostenaufstellung für die Anwendungsbeobachtung

Im Rahmen der AWB entstanden die folgenden Kosten (siehe Tabelle A.1):

**Tab. A.1: Kostenaufstellung der AWB**

<b>Posten</b>	<b>Erläuterung</b>	<b>Kosten</b>
Mietkosten der ABDM-Geräte	58,31 € pro Messgerät pro Monat bei zehn Geräten und einem Beobachtungszeitraum von 18 Monaten	10.495,80 Euro
Behördliche Registrierungsgebühren	525,00 € BfArM 600,00 € BASG	1.125,00 Euro
Kopierkosten, Versandgebühren, Büromaterial		509,34 Euro
<b>SUMME</b>		<b>12.130,14 Euro</b>

**ABDM** = ambulante Blutdruckmessung; **AWB** = Anwendungsbeobachtung; **BASG** = Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitssystem; **BfArM** = Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte

Die Leihgebühren der ABDM-Messgeräte auch über den eingeplanten Beobachtungszeitraum von zwölf Monaten hinaus übernahm die Gerätefirma IEM. Die Kosten für behördliche Registrierungsvorgänge, Kopierkosten und Ausgaben für Büromaterial trug die ANKK e. V.







(Fortsetzung)

Patientenmerkmale			Ausgangsblooddruck						Blutdruck während der ersten 7 Wochen der MPH-Einnahme						Blutdruck zwischen der 8. Woche und dem 6. Monat der MPH-Einnahme					
Pat	M/W	Alter	Höhe	Gew	SBD_T	DBD_T	SBD_N	DBD_N	SBD_D	DBD_D	SBD_N	DBD_N	SBD_T	DBD_T	SBD_N	DBD_N	SBD_T	DBD_T	SBD_N	DBD_N
		[Jahre]	[cm]	[kg]	[mmHg]	[z-Score]	[mmHg]	[mmHg]	[mmHg]	[z-Score]	[mmHg]	[mmHg]	[mmHg]	[z-Score]	[mmHg]	[mmHg]	[mmHg]	[z-Score]	[mmHg]	[mmHg]
61	M	8.69	129	29.5	118.4	2.230	72.3	1.627	101.5	59.7										
62	F	13.06	163	53.0	115.6	0.538	63.4	-0.456	97.6	52.2										
63	M	8.37	129	25.0	115.8	1.957	69.5	1.242	108.1	61.9										
64	M	8.62	134	27.0	103.7	0.358	66.3	0.646	96.8	52.6	123.4	2.631	75.4	2.030	119.8	66.6	126.8	2.974	75.3	1.998
65	M	10.76	161	58.4	115.7	0.930	73.1	1.192	103.4	58.5										
66	M	16.43	180	75.6	133.5	1.149	70.4	-0.011	106.9	54.2										
67	F	8.73	132	28.1	122.4	2.447	72.8	1.632	101.5	56.3										
68	M	9.43	141	30.0	114.4	1.433	72.3	1.425	91.5	46.5										
69	F	9.02	135	44.2	105.6	0.414	61.6	-0.178	99.3	52.1										
70	M	11.11	167	49.6	122.9	1.507	75.1	1.355	110.1	59.6										
71	M	7.73	122	21.3	115.1	2.076	54.6	-0.950	116.6	47.6	93.0	-0.810	50.7	-1.518	91.2	40.7				
72	M	8.31	144	34.9	119.3	1.988	77.2	2.177	112.6	63.8	121.2	2.172	75.5	1.887	98.6	57.1	122.1	2.254	79.7	2.549
73	F	5.82	123	22.7	118.5	2.260	64.4	0.478	107.6	57.1	109.5	1.243	61.4	0.032	97.9	56.3				
74	M	11.71	153	38.0	114.5	0.865	60.7	-0.660	104.0	48.9	108.5	0.145	65.6	0.088			117.4	1.151	66.3	0.147
75	F	12.82	164	68.5	132.6	2.326	75.3	1.323	118.8	58.6										
76	M	7.09	127	23.5	114.8	1.922	71.4	1.579	99.2	57.5	119.6	2.438	73.0	1.805	104.2	52.8	122.6	2.749	77.0	2.450
77	M	9.61	147	57.0	119.5	1.835	71.2	1.141	118.2	57.8	124.3	2.328	68.9	0.785	107.0	52.8	121.7	2.050	71.2	1.143
78	M	9.84	140	50.0	119.7	2.018	73.4	1.574	105.2	60.9	117.9	1.790	77.3	2.146	103.2	64.8				
79	M	13.85	156	41.0	125.5	1.598	68.2	0.249	106.8	58.9	123.1	1.303	73.6	0.975	107.3	61.7	122.1	1.192	74.4	1.061
80	F	8.49	133	42.5	117.5	1.876	67.3	0.746	108.9	60.7	115.08	1.604	66.92	0.675	121.56	65.56	101.29	-0.072	63.64	0.186
81	M	9.35	142	42.5	108.6	0.728	67.3	0.664	100.2	52.7										
82	M	10.60	137	31.5	122.1	2.262	81.8	2.813	99.8	62.5	116.0	1.608	83.3	3.021	104.3	64.9	108.5	0.717	73.1	1.483
83	F	12.48	164	69.2	104.0	-0.843	66.2	0.003	102.9	60.8	110.9	-0.012	71.3	0.758	109.1	53.0	101.4	-1.194	66.1	-0.028

DBD = diastolischer Blutdruck; Gew = Gewicht; M = männliches Geschlecht; MPH = Methylphenidat-Hydrochlorid; M/W = männliches oder weibliches Geschlecht; N = nachts gemessener Blutdruck; Pat = Patient; SBD = systolischer Blutdruck; T = tags gemessener Blutdruck; W = weibliches Geschlecht; z-Score = standard deviation score

Tab. A.3: Veränderungen der Blutdruckerwerte

Pat	Blutdruckveränderung im Vergleich zum Ausgangsblutdruck, gemessen								Blutdruckveränderung unter der			
	während der ersten				zwischen der 8. Woche und dem				laufenden MPH-Einnahme			
	7 Wochen der MPH-Einnahme				6. Monat der MPH-Einnahme							
	SBD_T	DBD_T	SBD_N	DBD_N	SBD_T	DBD_T	SBD_N	DBD_N	SBD_T	DBD_T	SBD_N	DBD_N
	[mmHg]	[mmHg]	[mmHg]	[mmHg]	[mmHg]	[mmHg]	[mmHg]	[mmHg]	[mmHg]	[mmHg]	[mmHg]	[mmHg]
1												
2												
3												
4	-1.5	-4.0	-6.7	-5.9	-0.3	1.4	-6.3	-4.3	1.2	5.4	0.4	1.5
5	-4.9	3.3	-2.9	0.4	2.0	6.0	3.1	0.2	6.9	2.7	6.0	-0.2
6												
7					6.0	1.6	3.3	1.0				
8												
9												
10					2.7	-2.5	-6.5	0.8				
11												
12												
13												
14												
15	8.3	4.3	7.7	6.6	1.3	1.5	9.9	5.7	-7.0	-2.8	2.2	-0.8
16												
17	2.6	1.3	0.4	7.8	-1.6	7.1	3.6	10.5	-4.2	5.8	3.2	2.7
18	-6.3	2.2	-3.2	-1.2								
19					-0.7	7.3	-5.4	-2.4				
20					0.3	-1.6	-9.1	-9.3				
21	5.2	0.5	-2.1	-1.3	8.0	9.9	-1.1	-1.9	2.9	9.5	1.0	-0.6
22	2.9	6.0	-1.4	0.0								
23	4.4	-11.4	-3.7	-13.8								
24	2.5	2.6	5.0	8.3	5.5	0.2	0.4	5.1	3.0	-2.4	-4.6	-3.1
25												
26	-4.1	-4.6	-8.0	-6.3								
27												
28												
29					0.1	10.7	-1.0	-3.9				
30					8.2	5.2	1.5	6.8				
31					-1.7	2.0	-2.6	-1.3				
32												
33	14.1	5.9	10.2	-5.4								
34					-1.0	-5.7	4.5	4.9				
35					-4.1	-1.8	10.1	6.3				
36	-20.8	-17.0	-26.8	-23.5	-21.4	-14.4	-16.6	-13.7	-0.6	2.7	10.2	9.8
37	6.3	0.2	-0.7	-4.1	7.8	-1.9	2.4	4.0	1.5	-2.1	3.1	8.1
38												
39												
40												
41	0.8	5.1	-7.8	-4.7	-4.3	-2.5	1.0	1.2	-5.1	-7.6	8.7	5.9
42												
43												
44												
45	8.3	-1.0	6.0	-3.5	14.3	4.0	5.1	3.7	6.0	5.0	-0.9	7.2
46	-2.1	-1.5	-6.2	-7.7	3.6	4.0	0.8	-7.9	5.7	5.4	7.0	-0.3

(Fortsetzung)

Pat	Blutdruckveränderung im Vergleich zum Ausgangsblutdruck, gemessen								Blutdruckveränderung unter der			
	während der ersten				zwischen der 8. Woche und dem				laufenden MPH-Einnahme			
	7 Wochen der MPH-Einnahme				6. Monat der MPH-Einnahme							
	SBD T	DBD T	SBD N	DBD N	SBD T	DBD T	SBD N	DBD N	SBD T	DBD T	SBD N	DBD N
	[mmHg]	[mmHg]	[mmHg]	[mmHg]	[mmHg]	[mmHg]	[mmHg]	[mmHg]	[mmHg]	[mmHg]	[mmHg]	[mmHg]
47												
48	1.9	6.5	2.9	5.3	-1.3	1.3	-0.1	-0.2	-3.2	-5.2	-3.0	-5.5
49												
50	-4.8	8.6	-1.2	4.9	-4.2	1.2	0.1	-1.0	0.6	-7.4	1.3	-5.9
51												
52	10.4	4.9	7.3	6.1	8.0	8.7	8.5	5.3	-2.5	3.8	1.2	-0.8
53	3.5	-0.8	-5.5	3.5	1.5	1.7	-0.1	-0.6	-2.1	2.5	5.4	-4.2
54	-1.7	-0.3	-19.9	-8.6	-1.0	-0.1	-9.5	-1.3	0.7	0.2	10.4	7.2
55												
56	8.4	7.7	-3.9	-4.9								
57												
58	4.0	3.7	0.6	7.8	8.6	0.3	-2.9	-2.4	4.5	-3.4	-3.5	-10.2
59												
60												
61												
62												
63												
64	19.6	9.1	23.0	14.0	23.1	8.9	2.6	5.9	3.4	-0.1	-20.4	-8.1
65												
66												
67												
68												
69												
70												
71	-22.1	-3.9	-25.4	-6.9								
72	1.8	-1.7	-14.0	-6.6	2.7	2.6	-1.4	-3.1	0.9	4.3	12.6	3.6
73	-9.1	-3.0	-9.7	-0.8								
74	-6.0	5.0			2.9	5.6	-0.6	2.9	8.9	0.6		
75												
76	4.7	1.6	5.0	-4.7	7.8	5.5	-6.8	-5.0	3.0	3.9	-11.8	-0.3
77	4.8	-2.3	-11.2	-5.0	2.2	0.0	-14.8	-5.7	-2.6	2.3	-3.6	-0.7
78	-1.8	4.0	-2.0	3.9								
79	-2.4	5.4	0.5	2.8	-3.4	6.1	-2.0	-1.1	-0.9	0.8	-2.5	-3.9
80	-2.4	-0.4	12.7	4.9	-16.2	-3.7	8.9	-4.8	-13.8	-3.3	-3.9	-9.7
81												
82	-6.1	1.5	4.5	2.4	-13.6	-8.7	-3.9	-7.9	-7.5	-10.2	-8.4	-10.3
83	6.9	5.1	6.2	-7.8	-2.6	-0.1	2.4	-0.3	-9.5	-5.2	-3.8	7.5

**DBD** = diastolischer Blutdruck; **MPH** = Methylphenidat-Hydrochlorid; **N** = nachts gemessener Blutdruck; **Pat** = Patient; **SBD** = systolischer Blutdruck; **T** = tags gemessener Blutdruck

## 7 Literaturverzeichnis

- AG ADHS (Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e. V.) (Hrsg.) (2009): Leitlinie ADHS bei Kindern und Jugendlichen (Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung): Erstellung 14.2.2001, Überarbeitung 23.1.2007, Aktualisierung des Kapitels Medikamente Januar 2009. URL: <https://www.ag-adhs.de/leitlinie>; Zugriff am 01.10.2016
- Agarwal R, Light RP (2010): The effect of measuring ambulatory blood pressure on nighttime sleep and daytime activity: Implications for dipping. *Clin J Am Soc Nephrol* 5, 281–285
- Arcieri R, Germinario EAP, Bonati M, Masi G, Zuddas A, Vella S, Chiarotti F, Pani P (2012): Cardiovascular measures in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder who are new users of methylphenidate and atomoxetine. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 22, 423–431
- Arnold JM, Fitchett DH, Howlett JG, Lonn EM, Tardif J-C (2008): Resting heart rate: A modifiable prognostic indicator of cardiovascular risk and outcomes? *Can J Cardiol* 24, 3A–8A
- August GJ, Realmuto GM, MacDonald AW, Nugent SM, Crosby R (1996): Prevalence of ADHD and comorbid disorders among elementary school children screened for disruptive behavior. *J Abnorm Child Psychol* 24, 571–595
- Avolio AP, van Bortel LM, Boutouyrie P, Cockcroft JR, McEniery CM, Protogerou AD, Roman MJ, Safar ME, Segers P, Smulyan H (2009): Role of pulse pressure amplification in arterial hypertension: Experts' opinion and review of the Data. *Hypertension* 54, 375–383
- Awudu GAH, Besag FMC (2014): Cardiovascular effects of methylphenidate, amphetamines and atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder: An update. *Drug Saf* 37, 661–676
- Ballard JE (1976): Cardiovascular responses of hyperactive children to methylphenidate. *JAMA* 236, 2870–2874
- Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, Zuddas A, Asherson P, Buitelaar J, Danckaerts M, Döpfner M, Faraone SV, Rothenberger A, et al. (2006): Long-acting medications for the hyperkinetic disorders: A systematic review and European treatment guideline. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 15, 476–495
- Ben-Amor L, Grizenko N, Schwartz G, Lageix P, Baron C, Ter-Stepanian M, Zappitelli M, Mbekou V, Joobar R (2005): Perinatal complications in children with attention-deficit hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *J Psychiatry Neurosci* 30, 120–126

- Berenson GS, Wattigney WA, Tracy RE, Newman III WP, Srinivasan SR, Webber LS, Dalferes ER, Strong JP (1992): Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries and cardiovascular risk factors in persons aged 6 to 30 years and studied at necropsy (The Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol* **70**, 851–858
- BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) (Hrsg.) (2008): Abwehr von Arzneimittelrisiken, Stufe II: Methylphenidat-haltige Arzneimittel (Informationsbrief des BfArM vom 04.03.2008 über die Einleitung eines nationalen Stufenplanverfahrens). URL: [http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RisikoBewVerf/m-r/methylphenidat\\_schreiben.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=3](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RisikoBewVerf/m-r/methylphenidat_schreiben.pdf?__blob=publicationFile&v=3); Zugriff am 17.01.2017
- BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) (Hrsg.) (2011): Methylphenidat auch für Erwachsene: BfArM erweitert Zulassung (Pressemitteilung des BfArM Nr. 02/11 vom 15.04.2011). URL: <http://www.bfarm.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/DE/mitteil2011/pm02-2011.html>; Zugriff am 26.10.2016
- BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte), PEI (Paul-Ehrlich-Institut) (Hrsg.) (2010): Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen vom 7. Juli 2010. URL: [http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/klinPr/nichtInterventPruef/\\_node.html](http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/klinPr/nichtInterventPruef/_node.html); Zugriff am 17.01.2017
- Botting N, Powls A, Cooke RWI, Marlow N (1997): Attention deficit hyperactivity disorders and other psychiatric outcomes in very low birthweight children at 12 years. *J Child Psychol Psychiatry* **38**, 931–941
- Bradley C (1937): The behavior of children receiving benzedrine. *Am J Psychiatry* **94**, 577–585
- Brandes R, Busse R: Kreislauf. In: Schmidt R, Lang F, Heckmann M (Hrsg.): *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. 31. Auflage; Springer Medizin Verlag, Berlin 2010
- Brown RT, Sexson SB (1989): Effects of methylphenidate on cardiovascular responses in attention deficit hyperactivity disorder adolescents. *J Adolesc Health* **10**, 179–183
- Brown RT, Wynne ME, Slimmer LW (1984): Attention deficit disorder and the effect of methylphenidate on attention, behavioral, and cardiovascular functioning. *J Clin Psychiatry* **45**, 473–476
- Brown RT, Freeman WS, Perrin JM, Stein MT, Amler RW, Feldman HM, Pierce K, Wolraich ML (2001): Prevalence and assessment of attention-deficit/hyperactivity disorder in primary care settings. *Pediatrics* **107**, 1–11
- Bundesärztekammer (Hrsg.) (2005): Stellungnahme zur „Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung (ADHS)“: Langfassung vom 26.08.2005. URL: [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/ADHSLang.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/ADHSLang.pdf); Zugriff am 26.06.2019

- Cheon K-A, Ryu YH, Kim Y-K, Namkoong K, Kim C-H, Lee J (2003): Dopamine transporter density in the basal ganglia assessed with [<sup>123</sup>I]IPT SPET in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Eur J Nucl Med* 30, 306–311
- Cho S-C, Kim B-N, Cummins TD, Kim J-W, Bellgrove MA (2012): Norepinephrine transporter-3081(A/T) and alpha-2A-adrenergic receptor MspI polymorphisms are associated with cardiovascular side effects of OROS-methylphenidate treatment. *J Psychopharmacol* 26, 380–389
- Coghill D, Banaschewski T, Lecendreux M, Soutullo C, Johnson M, Zuddas A, Anderson C, Civil R, Higgins N, Lyne A, et al. (2013): European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 23, 1208–1218
- Cole TJ, Green PJ (1992): Smoothing reference centile curves: The LMS method and penalized likelihood. *Stat Med* 11, 1305–1319
- Conners CK, Taylor E (1980): Pemoline, methylphenidate, and placebo in children with minimal brain dysfunction. *Arch Gen Psychiatry* 37, 922–930
- Custodis F, Schirmer SH, Baumhäkel M, Heusch G, Böhm M, Laufs U (2010): Vascular pathophysiology in response to increased heart rate. *J Am Coll Cardiol* 56, 1973–1983
- Dauids E, Zhang K, Tarazi F, Baldessarini R (2002): Stereoselective effects of methylphenidate on motor hyperactivity in juvenile rats induced by neonatal 6-hydroxydopamine lesioning. *Psychopharmacology (Berl)* 160, 92–98
- del Campo N, Chamberlain SR, Sahakian BJ, Robbins TW (2011): The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 69, 145–157
- DESTATIS (Statistisches Bundesamt in Deutschland) (Hrsg.) (2008): Bevölkerung in Altersgruppen in Deutschland 2008. URL: [https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen\\_/lrbev01.html](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen_/lrbev01.html); Zugriff am 22.01.2017
- Deutzmann R: Hormonelle Regulation. In: Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, Hoth M, Kurtz A, Leipziger J, Müller F, et al. (Hrsg.): *Duale Reihe Physiologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2010
- DGKJP (Dt. Ges. f. Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e. V.) u. a. (Hrsg.): *Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter: Hyperkinetische Störungen (F90)*. 3. Auflage; Deutscher Ärzteverlag 2007



- DGKJP (Dt. Ges. f. Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e. V.) u. a. (Hrsg.) (2017): Langfassung der interdisziplinären evidenz- und konsensbasierten (S3) Leitlinie „Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter“. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/028-045.html>; Zugriff am 05.06.2018
- DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) (Hrsg.): Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification, Version 2017: Systematisches Verzeichnis. Deutscher Ärzteverlag, Köln 2016
- Ehmke H: Das Kreislaufsystem. In: Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S (Hrsg.): Physiologie. 8. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2018
- Elia J, Borcharding BG, Potter WZ, Mefford IN, Rapoport JL, Keysor CS (1990): Stimulant drug treatment of hyperactivity: Biochemical correlates. *Clin Pharmacol Ther* 48, 57–66
- Fachinformationsverzeichnis Deutschland (Hrsg.) (2018): Methylphenidat-Hydrochlorid. URL: <http://www.fachinfo.de/suche/stoff/077000>; Zugriff am 29.06.2019
- Findling RL, Short EJ, Manos MJ (2001): Short-term cardiovascular effects of methylphenidate and adderall. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40, 525–529
- Findling RL, Quinn D, Hatch S, Cameron S, DeCory H, McDowell M (2006): Comparison of the clinical efficacy of twice-daily Ritalin® and once-daily Equasymtm XL with placebo in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 15, 450–459
- Findling RL, Short EJ, McNamara NK, Demeter CA, Stansbrey RJ, Gracious BL, Whipkey R, Manos MJ, Calabrese JR (2007): Methylphenidate in the treatment of children and adolescents with bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46, 1445–1453
- Findling RL, Katic A, Rubin R, Moon E, Civil R, Li Y (2010): A 6-month, open-label, extension study of the tolerability and effectiveness of the methylphenidate transdermal system in adolescents diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 20, 365–375
- Flynn JT, Daniels SR, Hayman LL, Maahs DM, McCrindle BW, Mitsnefes M, Zachariah JP, Urbina EM (2014): Update: Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: A scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 63, 1116–1135
- Franssen PML, Imholz BPM (2010): Evaluation of the Mobil-O-Graph new generation ABPM device using the ESH criteria. *Blood Press Monit* 15, 229–231

- Friedemann C, Heneghan C, Mahtani K, Thompson M, Perera R, Ward AM (2012): Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 345, 1–16
- Gadow KD, Sverd J, Sprafkin J, Nolan EE, Grossman S (1999): Long-term methylphenidate therapy in children with comorbid attention-deficit hyperactivity disorder and chronic multiple tic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 56, 330–336
- Garfinkel BD, Wender PH, Sloman L, O'Neil I (1983): Tricyclic antidepressant and methylphenidate treatment of attention deficit disorder in children. *J Am Acad Child Psychiatry* 22, 343–348
- Gau SS-F, Shen H-Y, Soong W-T, Gau C-S (2006): An open-label, randomized, active-controlled equivalent trial of osmotic release oral system methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in Taiwan. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 16, 441–455
- Gerring JP, Brady KD, Chen A, Vasa R, Grados M, Bandeen-Roche KJ, Bryan RN, Denckla MB (1998): Premorbid prevalence of ADHD and development of secondary ADHD after closed head injury. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 37, 647–654
- Gizer I, Ficks C, Waldman I (2009): Candidate gene studies of ADHD: A meta-analytic review. *Hum Genet* 126, 51–90
- Green T, Weinberger R, Diamond A, Berant M, Hirschfeld L, Frisch A, Zarchi O, Weizman A, Gothelf D (2011): The effect of methylphenidate on prefrontal cognitive functioning, inattention, and hyperactivity in velocardiofacial syndrome. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 21, 589–595
- Greenberg LM, Yellin AM (1975): Blood pressure and pulse changes in hyperactive children treated with imipramine and methylphenidate. *Am J Psychiatry* 132, 1325–1326
- Greenhill LL, Findling RL, Swanson JM (2002): A double-blind, placebo-controlled study of modified-release methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 109, E39
- Grissmer S: Blutkreislauf. In: Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, Hoth M, Kurtz A, Leipziger J, Müller F, et al. (Hrsg.): *Duale Reihe Physiologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2010
- Hager A, Wühl E, Bönner G, Hulpke-Wette M, Läger S, Weil J (2015): S2k Leitlinie Pädiatrische Kardiologie, Pädiatrische Nephrologie und Pädiatrie: Arterielle Hypertonie (aktualisierte Version vom 30.06.2015). URL: <http://www.kinderkardiologie.org/leitlinien/>; Zugriff am 26.06.2019

- Hamilton RM, Rosenthal E, Hulpke-Wette M, Graham JGI, Sergeant J (2011): Cardiovascular considerations of attention deficit hyperactivity disorder medications: A report of the European Network on Hyperactivity Disorders work group, European Attention Deficit Hyperactivity Disorder Guidelines Group on attention deficit hyperactivity disorder drug safety meeting. *Cardiol Young* 22, 63–70
- Hammerness P, Wilens T, Mick E, Spencer T, Doyle R, McCreary M, Becker J, Biederman J (2009): Cardiovascular effects of longer-term, high-dose OROS methylphenidate in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *J Pediatr* 155, 84–89
- Hannestad J, Gallezot J-D, Planeta-Wilson B, Lin S-F, Williams WA, van Dyck CH, Malison RT, Carson RE, Ding Y-S (2010): Clinically relevant doses of methylphenidate significantly occupy norepinephrine transporters in humans in vivo. *Biol Psychiatry* 68, 854–860
- Haque IU, Zaritsky AL (2007): Analysis of the evidence for the lower limit of systolic and mean arterial pressure in children. *Pediatr Crit Care Med* 8, 138–144
- Hechtman L, Greenfield B (2003): Long-term use of stimulants in children with attention deficit hyperactivity disorder: Safety, efficacy, and long-term outcome. *Pediatr Drugs* 5, 787–794
- Hechtman L, Abikoff H, Klein RG, Weiss G, Resnitz C, Kouri J, Blum C, Greenfield B, Etcovitch J, Fleiss K, et al. (2004): Academic achievement and emotional status of children with ADHD treated with long-term methylphenidate and multimodal psychosocial treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 43, 812–819
- Heusch G (2008): Heart rate in the pathophysiology of coronary blood flow and myocardial ischaemia: Benefit from selective bradycardic agents. *Br J Pharmacol* 153, 1589–1601
- Hildrum B, Mykletun A, Stordal E, Bjelland I, Dahl AA, Holmen J (2007): Association of low blood pressure with anxiety and depression: The Nord-Trøndelag Health Study. *J Epidemiol Community Health* 61, 53–58
- Hoffmann H: Der Struwwelpeter – ungekürzte Fassung: Der Kinderbuch Klassiker zum Lesen und Vorlesen. Schwager & Steinlein Verlag, Köln 2014
- 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). *Eur Child Adolesc Psychiatry* 17, 52–58
- I. E. M. (Industrielle Entwicklung Medizintechnik und Vertriebsgesellschaft mbH) (Hrsg.): Mobil-O-Graph 24h PWA Monitor: Evaluierung der Hämodynamik über 24h: Einfache klinische Routine. Stolberg 2010

- I. E. M. (Industrielle Entwicklung Medizintechnik und Vertriebsgesellschaft mbH) (Hrsg.): Validation of the Mobil-O-Graph NG®, Mobil-O-Graph PWA®, ABPM 7100 ambulatory blood pressure device according ISO 81060-2:2013. Stolberg 2013
- INCB (International Narcotics Control Board) (Hrsg.): Psychotropic substances 2015: Statistics for 2014: Assessments of annual medical and scientific requirements. United Nations Publication, New York 2016
- Kommission der Europäischen Gemeinschaften (Hrsg.) (2009): Entscheidung der Europäischen Kommission vom 27.5.2009 über die Zulassung von Humanarzneimitteln mit dem Wirkstoff „Methylphenidat“ im Rahmen von Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates: Anhang II: Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung der EMEA für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage. URL: [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RisikoBewVerf/m-r/methylphenidat\\_ke\\_annex.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=3](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RisikoBewVerf/m-r/methylphenidat_ke_annex.pdf?__blob=publicationFile&v=3); Zugriff am 17.01.2017
- Kratochvil CJ, Heiligenstein JH, Dittmann R, Spencer TJ, Biederman J, Wernicke J, Newcorn JH, Casat C, Milton D, Michelson D (2002): Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: A prospective, randomized, open-label trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **41**, 776–784
- Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V, von Hippel A, Jaeger U, Johnsen D, Korte W, et al. (2001): Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr Kinderheilkd* **149**, 807–818
- Kuczenski R, Segal DS (1997): Effects of methylphenidate on extracellular dopamine, serotonin, and norepinephrine: Comparison with amphetamine. *J Neurochem* **68**, 2032–2037
- Kujacic M, Hansson LO, Carlsson A (1995): Acute dopaminergic influence on plasma adrenaline levels in the rat. *Eur J Pharmacol* **273**, 247–257
- Kupferman JC, Lande MB, Adams HR, Pavlakis SG (2013): Primary hypertension and neurocognitive and executive functioning in school-age children. *Pediatr Nephrol* **28**, 401–408
- Kupferman JC, Zafeiriou DI, Lande MB, Kirkham FJ, Pavlakis SG (2017): Stroke and hypertension in children and adolescents. *J Child Neurol* **32**, 408–417
- Kurtz A, Wagner C: Niere und Salz- / Wasser-Haushalt. In: Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, Hoth M, Kurtz A, Leipziger J, Müller F, et al. (Hrsg.): *Duale Reihe Physiologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2010
- Kuschinsky W: Herz-Kreislauf-Funktion. In: Deetjen P, Speckmann E-J, Hescheler J (Hrsg.): *Physiologie*. 4. Auflage; Elsevier Urban & Fischer Verlag, München 2005

- Lakatta EG, Levy D (2003): Arterial and cardiac aging: Major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: Aging arteries: A „set up“ for vascular disease. *Circulation* 107, 139–146
- Lamberti M, Italiano D, Guerriero L, D’Amico G, Siracusano R, Ingrassia M, Germanò E, Calabrò MP, Spina E, Gagliano A (2015): Evaluation of acute cardiovascular effects of immediate-release methylphenidate in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 11, 1169–1174
- Lande MB, Adams H, Falkner B, Waldstein SR, Schwartz GJ, Szilagyi PG, Wang H, Palumbo D (2010): Parental assessment of executive function and internalizing and externalizing behavior in primary hypertension after anti-hypertensive therapy. *J Pediatr* 157, 114–119
- Landgren M, Nasic S, Johnson M, Lövoll T, Holmgren D, Fernell E (2017): Blood pressure and anthropometry in children treated with stimulants: A longitudinal cohort study with an individual approach. *Neuropsychiatr Dis Treat* 13, 499–506
- Laucht M, Schmidt MH (2004): Mütterliches Rauchen in der Schwangerschaft: Risikofaktor für eine ADHS des Kindes? *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 32, 177–185
- Lauer R, Clarke W (1989): Childhood risk factors for high adult blood pressure: The Muscatine Study. *Pediatrics* 84, 633–641
- Leslie LK, Rodday AM, Saunders TS, Cohen JT, Wong JB, Parsons SK (2012): Cardiac screening prior to stimulant treatment of ADHD: A survey of US-based pediatricians. *Pediatrics* 129, 222–230
- Liang EF, Lim SZ, Tam WW, Ho CS, Zhang MW, McIntyre RS, Ho RC (2018): The effect of methylphenidate and atomoxetine on heart rate and systolic blood pressure in young people and adults with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): Systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Int J Environ Res Public Health* 15, E1789
- Liu F, Minami H, Silva RR (2006): Dexamethylphenidate hydrochloride in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2, 467–473
- Lohse MJ, Müller-Oerlinghausen B: Psychopharmaka. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2013: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Springer Medizin Verlag, Berlin 2013
- Lurbe E, Redon J (2016): Isolated systolic hypertension in young people is not spurious and should be treated: Con side of the argument. *Hypertension* 68, 276–280
- Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank J, Dillon M, Ferreira I, Invitti C, Kuznetsova T, Laurent S, Mancia G, Morales-Olivas F, et al. (2009): Management of high blood pressure in children and adolescents: Recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 27, 1719–1742

- Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank J, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, Invitti C, Litwin M, Mancia G, Pall D, et al. (2016): 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens* 34, 1887–1920
- Lyngdoh T, Viswanathan B, Kobrosly R, van Wijngaarden E, Huber B, Davidson PW, Cory-Slechta DA, Strain JJ, Myers GJ, Bovet P (2013): Blood pressure and cognitive function: A prospective analysis among adolescents in Seychelles. *J Hypertens* 31, 1175–1182
- Mancia G, Casadel R, Mutti E, Trazzi S, Parati G (1989): Ambulatory blood pressure monitoring in the evaluation of antihypertensive treatment. *Am J Med* 87, 64S–69S
- Markowitz JS, DeVane CL, Pestreich LK, Patrick KS, Muniz R (2006): A comprehensive in vitro screening of d-, l-, and dl-threo-methylphenidate: An exploratory study. *J Child Adolesc psychopharmacol* 16, 687–698
- Martin CA, Guenther G, Bingcang C, Rayens MK, Kelly TH (2007): Measurement of the subjective effects of methylphenidate in 11- to 15-year-old children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 17, 63–73
- McEniery C, Franklin S, Cockcroft J, Wilkinson I (2016): Isolated systolic hypertension in young people is not spurious and should be treated: Pro side of the argument. *Hypertension* 68, 269–275
- McGill HC, McMahan CA, Gidding SS (2008): Preventing heart disease in the 21st century: Implications of the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Study. *Circulation* 117, 1216–1227
- McGough JJ, McBurnett K, Bukstein O, Wilens TE, Greenhill L, Lerner M, Stein M (2006): Once-daily OROS® methylphenidate is safe and well tolerated in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 16, 351–356
- Meyer T, Becker A, Sundermann J, Rothenberger A, Herrmann-Lingen C (2017): Attention deficit-hyperactivity disorder is associated with reduced blood pressure and serum vitamin D levels: Results from the nationwide German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *Eur Child Adolesc Psychiatry* 26, 165–175
- Mick E, McGough JJ, Middleton FA, Neale B, Faraone SV (2011): Genome-wide association study of blood pressure response to methylphenidate treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 35, 466–472
- Mikkelsen E, Lake CR, Brown GL, Ziegler MG, Ebert MH (1981): The hyperactive child syndrome: Peripheral sympathetic nervous system function and the effect of d-amphetamine. *Psychiatry Res* 4, 157–169
- Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG (1998): Dopamine receptors: From structure to function. *Physiol Rev* 78, 189–225

- Mortensen K, Weber T, Baulmann J (2010): Arterielle Gefäßsteifigkeit: Biomarker des kardiovaskulären Risikos und ihr Zusammenhang zu kardiovaskulären Erkrankungen. *J Hyperton* 14, 31–35
- NCBI (National Center for Biotechnology Information) (Hrsg.) (2016): PubChem Compound Database: CID=9280, methylphenidate-hydrochloride. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9280#section=Top>; Zugriff am 10.11.2016
- Negrao BL, Crafford D, Viljoen M (2009): The effect of sympathomimetic medication on cardiovascular functioning of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Cardiovasc J Afr* 20, 296–299
- Neuhäuser G: Entwicklung und Wachstum. In: Sitzmann FC (Hrsg.): *Duale Reihe Pädiatrie*. 2. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2002
- Neuhauser H, Thamm M (2007): Blutdruckmessung im Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS): Methodik und erste Ergebnisse. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 50, 728–735
- Neuhauser HK, Thamm M, Ellert U, Hense H, Schaffrath Rosario A (2011): Blood pressure percentiles by age and height from nonoverweight children and adolescents in Germany. *Pediatrics* 127, 978–988
- Neuhauser H, Schienkiewitz A, Schaffrath Rosario A, Dortschy R, Kurth BM, Ellert U, Stolzenberg H: Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). 2. Auflage; Robert Koch Institut, Berlin 2013
- Newcorn JH, Nagy P, Childress AC, Frick G, Yan B, Pliszka S (2017): Randomized, double-blind, placebo-controlled acute comparator trials of lisdexamfetamine and extended-release methylphenidate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS Drugs* 31, 999–1014
- NHBPEP (National High Blood Pressure Education Program) Working Group on Children and Adolescents: The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. NIH Publication, Bethesda 2005
- O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, Clement D, de la Sierra A, de Leeuw P, Dolan E, et al. (2013): European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 31, 1731–1768
- Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, Matsubara M, Hashimoto J, Hoshi H, Araki T, et al. (2002): Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: The Ohasama Study. *J Hypertens* 20, 2183–2189
- Ornoy A, Michailovskaya V, Lukashov I, Bar-Hamburger R, Harel S (1996): The developmental outcome of children born to heroin-dependent mothers, raised at home or adopted. *Child Abuse Negl* 20, 385–396

- Ornoy A, Segal J, Bar-Hamburger R, Greenbaum C (2001): Developmental outcome of school-age children born to mothers with heroin dependency: Importance of environmental factors. *Dev Med Child Neurol* 43, 668–675
- Panizzon L (1944): La preparazione di piridil- e piperidil-arilacetoni-trili e di alcuni prodotti di trasformazione (Parte Ia). *Helv Chim Acta* 27, 1748–1756
- Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, Clement D, de la Sierra A, de Leeuw P, Dolan E, et al. (2014): European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 32, 1359–1366
- Patel SS, Daniels SR (2019): Ambulatory blood pressure monitoring in pediatrics. *Curr Hypertens Rep* 21, 71
- Patrick KS, Caldwell RW, Ferris RM, Breese GR (1987): Pharmacology of the enantiomers of threo-methylphenidate. *J Pharmacol Exp Ther* 241, 152–158
- Perrin JM, Stein MT, Amler RW, Blondis TA, Feldman HM, Meyer BP, Shaywitz BA, Wolraich ML (2000): Clinical practice guideline: Diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 105, 1158–1170
- Perrin JM, Stein MT, Amler RW, Blondis TA, Feldman HM, Meyer BP, Shaywitz BA, Wolraich ML (2001): Clinical practice guideline: Treatment of the school-aged child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 108, 1033–1044
- Pivonello R, Ferone D, Lombardi G, Colao A, Lamberts SWJ, Hofland LJ (2007): Novel insights in dopamine receptor physiology. *Eur J Endocrinol* 156, S13–S21
- Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA (2015): Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry* 56, 345–365
- Rappoport MD, Moffitt C (2002): Attention deficit/hyperactivity disorder and methylphenidate: A review of height/weight, cardiovascular, and somatic complaint side effects. *Clin Psychol Rev* 22, 1107–1131
- Rosengren A, Tibblin G, Wilhelmsen L (1993): Low systolic blood pressure and self perceived wellbeing in middle aged men. *BMJ* 306, 243–246
- Salviano L, Linhares M, de Lima K, de Souza A, Lima D, Jorge A, da Costa M, Filho A, Martins A, Monteiro H, et al. (2015): Study of the safety of methylphenidate: Focus on nephrotoxicity aspects. *Life Sci* 141, 137–142
- Samuels JA, Franco K, Wan F, Sorof JM (2006): Effect of stimulants on 24-h ambulatory blood pressure in children with ADHD: A double-blind, randomized, cross-over trial. *Pediatr Nephrol* 21, 92–95
- Satterfield JH, Schell AM, Barb SD (1980): Potential risk of prolonged administration of stimulant medication for hyperactive children. *J Dev Behav Pediatr* 1, 102–107



- Sayer GR, McGough JJ, Levitt J, Cowen J, Sturm A, Castelo E, McCracken JT (2016): Acute and long-term cardiovascular effects of stimulant, guanfacine, and combination therapy for attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 26, 882–888
- Schmutz SD: Die Amphetaminbehandlung verhaltensauffälliger Kinder von 1937 bis in die 70er Jahre in Amerika unter besonderer Berücksichtigung der Substanz Methylphenidat (Ritalin®). Med. Diss. Freiburg i. Br. 2004
- Scott N, Blair PS, Emond AM, Fleming PJ, Humphreys JS, Henderson J, Gringras P (2013): Sleep patterns in children with ADHD: A population-based cohort study from birth to 11 years. *J Sleep Res* 22, 121–128
- Seeman T, Palyzová D, Dusek J, Janda J (2005): Reduced nocturnal blood pressure dip and sustained nighttime hypertension are specific markers of secondary hypertension. *J Pediatr* 147, 366–371
- Seeman T, Hamdani G, Mitsnefes M (2019): Hypertensive crisis in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 34, 2523–2537
- Seidler E (2004): „Zappelphilipp“ und ADHS: Von der Unart zur Krankheit. *Dtsch Arztebl* 101, A239–A243
- Seixas M, Weiss M, Müller U (2012): Systematic review of national and international guidelines on attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychopharmacol* 26, 753–765
- Shieh HH, Barreira ER, Bousso A, Ventura AC, Troster EJ (2013): Update of the pediatric hypotension graphic adjusted for gender and height percentiles: Systolic and diastolic blood pressure for boys and girls, 1 to 17 years old. *Crit Care* 17, Suppl 3
- Silva R, Muniz R, Pestreich LK, Brams M, Childress A, Lopez FA (2005): Efficacy of two long-acting methylphenidate formulations in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in a laboratory classroom setting. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 15, 637–654
- Solberg LA, Strong JP (1983): Risk factors and atherosclerotic lesions: A review of autopsy studies. *Arteriosclerosis* 3, 187–198
- St. Amour MD, O’Leary DD, Cairney J, Wade TJ (2018): What is the effect of ADHD stimulant medication on heart rate and blood pressure in a community sample of children? *Can J Public Health* 109, 395–400
- Stein MA, Sarampote CS, Waldman ID, Robb AS, Conlon C, Pearl PL, Black DO, Seymour KE, Newcorn JH (2003): A dose-response study of OROS methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 112, e404–e413
- Stergiou GS, Alamara CV, Salgami EV, Vaindirlis IN, Dacou-Voutetakis C, Mountokalakis TD (2005): Reproducibility of home and ambulatory blood pressure in children and adolescents. *Blood Press Monit* 10, 143–147

- Stiefel G, Besag FMC (2010): Cardiovascular effects of methylphenidate, amphetamines and atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *Drug Saf* 33, 821–842
- Stowe CD, Gardner SF, Gist CC, Schulz EG, Wells TG (2002): 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in male children receiving stimulant therapy. *Ann Pharmacother* 36, 1142–1149
- Strong JP, McGill HC (1969): The pediatric aspects of atherosclerosis. *J Atheroscler Res* 9, 251–265
- Sundström J, Neovius M, Tynelius P, Rasmussen F (2011): Association of blood pressure in late adolescence with subsequent mortality: Cohort study of Swedish male conscripts. *BMJ* 342, d643
- Szabadi E (2013): Functional neuroanatomy of the central noradrenergic system. *J Psychopharmacol* 27, 659–693
- Szporony L, Görög P (1961): Investigations into the correlations between monoamine oxidase inhibition and other effects due to methylphenidate and its stereoisomers. *Biochem Pharmacol* 8, 263–268
- Tannock R, Schachar RJ, Carr RP, Logan GD (1989): Dose-response effects of methylphenidate on academic performance and overt behavior in hyperactive children. *Pediatrics* 84, 648–657
- Taylor E, Döpfner M, Sergeant J, Asherson P, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, Rothenberger A, Sonuga-Barke E, et al. (2004): European clinical guidelines for hyperkinetic disorder: First upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 13, 7–30
- Tella SR (1996): Possible novel pharmacodynamic action of cocaine: Cardiovascular and behavioral evidence. *Pharmacol Biochem Behav* 54, 343–354
- The MTA (Multimodal Treatment Study of Children With ADHD) Cooperative Group (1999): A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 56, 1073–1086
- Tracy RE, Newman III WP, Wattigney WA, Srinivasan SR, Strong JP, Berenson GS (1995): Histologic features of atherosclerosis and hypertension from autopsies of young individuals in a defined geographic population: The Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis* 116, 163–179
- Tyner E, Oropeza M, Figueroa J, dela Peña IC (2019): Childhood hypertension and effects on cognitive functions: Mechanisms and future perspectives. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 18, 677–686
- UNODC (United Nations Office on Drugs and Crime): The International Drug Control Conventions: Part Two: Convention on Psychotropic Substances of 1971. United Nations, New York 2013

- Urbina E, Alpert B, Flynn J, Hayman L, Harshfield GA, Jacobson M, Mahoney L, McCrindle B, Mietus-Snyder M, Steinberger J, et al. (2008): Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: Recommendations for standard assessment. *Hypertension* 52, 433–451
- van den Buuse M, Catanzariti R (2000): Stimulation of the ventral tegmental area enhances the effect of vasopressin on blood pressure in conscious rats. *Br J Pharmacol* 129, 29–36
- Vitiello B, Elliott GR, Swanson JM, Arnold LE, Hechtman L, Abikoff H, Molina BSG, Wells K, Wigal T, Jensen PS, et al. (2012): Blood pressure and heart rate over 10 years in the multimodal treatment study of children with ADHD. *Am J Psychiatry* 169, 167–177
- Volkow ND, Ding Y-S, Fowler JS, Wang G-J, Logan J, Gatley JS, Dewey S, Ashby C, Liebermann J, Hitzemann R, et al. (1995): Is methylphenidate like cocaine? Studies on their pharmacokinetics and distribution in the human brain. *Arch Gen Psychiatry* 52, 456–463
- Volkow ND, Wang G-J, Fowler JS, Molina PE, Logan J, Gatley SJ, Gifford A, Ding Y-S, Wong C, Pappas NR, et al. (2003): Cardiovascular effects of methylphenidate in humans are associated with increases of dopamine in brain and of epinephrine in plasma. *Psychopharmacology (Berl)* 166, 264–270
- Weber T (2010): Grundlagen: Zentraler Blutdruck, Pulswellenreflexion, Pulswellengeschwindigkeit. *J Hyperton* 14, 9–13
- Weber T, Eber B, Zweiker R, Horn S, Sock S, Grüner P, Pichler M, Mayer G, Eisserer G, Magometchnigg D, et al. (2008): Pulswellengeschwindigkeit, zentraler Blutdruck und Augmentationsindex: „Neue“ Parameter zur Beschreibung eines Endorganschadens der arteriellen Strombahn bei Hypertonie: Pathophysiologie, Methodik, prognostische Bedeutung, Empfehlungen. *J Hyperton* 12, 7–13
- Weiß W, Tölle M, Zidek W, van der Giet M (2010): Validation of the Mobil-O-Graph: 24 h-blood pressure measurement device. *Blood Press Monit* 15, 225–228
- Westhoff TH, Straub-Hohenbleicher H, Schmidt S, Tölle M, Zidek W, van der Giet M (2005): Convenience of ambulatory blood pressure monitoring: Comparison of different devices. *Blood Press Monit* 10, 239–242
- Westover AN, Halm EA (2012): Do prescription stimulants increase the risk of adverse cardiovascular events? A systematic review. *BMC Cardiovasc Disord* 12, 1–10
- Wharton W, Hirshman E, Merritt P, Stangl B, Scanlin K, Krieger L (2006): Lower blood pressure correlates with poorer performance on visuospatial attention tasks in younger individuals. *Biol Psychol* 73, 227–234

- Wilens TE, Biederman J, Lerner M, Concerta Study Group (2004): Effects of once-daily osmotic-release methylphenidate on blood pressure and heart rate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: Results from a one-year follow-up study. *J Clin Psychopharmacol* 24, 36–41
- Wilens TE, McBurnett K, Stein M, Lerner M, Spencer T, Wolraich M (2005): ADHD treatment with once-daily OROS methylphenidate: Final results from a long-term open-label study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 44, 1015–1023
- Wilens TE, McBurnett K, Bukstein O, McGough J, Greenhill L, Lerner M, Stein MA, Conners CK, Duby J, Newcorn J, et al. (2006): Multisite controlled study of OROS methylphenidate in the treatment of adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med* 160, 82–90
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement D, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, et al. (2018): 2018 ESC / ESH guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 36, 1953–2041
- Winsberg BG, Kupietz SS, Sverd J, Hungund BL, Young NL (1982): Methylphenidate oral dose plasma concentrations and behavioral response in children. *Psychopharmacol* 76, 329–332
- Wolraich ML, Greenhill LL, Pelham W, Swanson J, Wilens T, Palumbo D, Atkins M, McBurnett K, Bukstein O, August G (2001): Randomized, controlled trial of OROS methylphenidate once a day in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 108, 883–892
- World Medical Association (2013): World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 310, 2191–2194
- Yildiz O, Sismanlar SG, Memik NC, Karakaya I, Agaoglu B (2011): Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: The efficacy, tolerability and effects on executive functions. *Child Psychiatry Hum Dev* 42, 257–269
- Zeiner P (1995): Body growth and cardiovascular function after extended treatment (1.75 years) with methylphenidate in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 5, 129–138

## Danksagung

Ich bin dankbar. Nicht weil es vorteilhaft ist, sondern weil es Freude macht.

*Lucius Annaeus Seneca, 4 v. Chr. bis 65 n. Chr.*

Meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. Thomas Paul, danke ich für die so selbstverständliche Übernahme meiner Betreuung während der Planung und Durchführung dieser Arbeit. Mit seinem aufmerksamen Blick fürs Detail und seinen prägnanten Anmerkungen und Lösungsvorschlägen war er ein wertvoller Ratgeber und Kritiker.

Mein größter Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. med. Martin Hulpke-Wette: Von ihm stammt die Idee zur Durchführung der vorliegenden Arbeit. Neben seinem vollen Wartezimmer hat er sich in bemerkenswerter Ruhe immer wieder die Zeit genommen, um mit mir die nächsten Schritte der AWB durchzusprechen. Ihm und seinem mitreißenden Engagement für die Gesundheit seiner jungen Patienten ist das Gelingen der AWB zu verdanken – und zugleich die große Freude, die ich dabei hatte, das Projekt selbstverantwortlich mitgestalten zu dürfen.

Herrn Professor Dr. rer. nat. Dr. med. habil. Reinhard Hilgers gebührt Dank für seine wertvollen Ideen und Ratschläge zur Entwicklung des Beobachtungsplanes, für die humorvollen Gespräche und seine stets motivierenden Worte.

Auch möchte ich mich bei den kinder-kardiologischen Beobachtungszentren bedanken, welche mit großer Mühe die Teilnehmer für die AWB rekrutiert haben: Dr. med. Christoph Irtel von Brenndorff, Dr. med. Jens Bahlmann, PD Dr. med. Evelyn Lechner, Dr. med. Rainer Leitzig, Dr. med. Ludger Potthoff, Prof. Dr. med. Michael Vogel, Dr. med. Hagen Reichert, Dr. med. Katrin Schirmer, Dr. med. Uwe Büsscher, Dr. med. Christine große Darrelmann und ihren Praxisteams sowie dem Praxisteam von Herrn Dr. med. Martin Hulpke-Wette.

Frau Dr. med. Julia Elmenhorst danke ich für ihre vielfältigen Anregungen zum Vorgehen bei der AWB-Auswertung und für die bereichernden Gespräche.

Ein besonderer Dank gilt Matthias Meller, der mich mit unerschöpflicher Geduld bei der Datenstrukturierung unterstützt hat. Sein Spaß an der Arbeit war sehr motivierend, als sich die Datenauswertung gefühlt endlos in die Länge zog.

Der ANKK e. V. danke ich für ihre finanzielle Unterstützung der AWB. Namentlich sei Herr Dr. med. Hermann Josef Kahl genannt, der für eine zuverlässige und reibungslose Zusammenarbeit mit der ANKK e. V. gesorgt hat.

Auch möchte ich der Firma IEM meinen Dank aussprechen: Sie hat den Beobachtungszentren die ABDM-Messgeräte großzügigerweise kostenfrei zur Verfügung gestellt und eigens für die AWB eine Online-Kommunikationsplattform eingerichtet, wodurch die Durchführung der AWB erheblich erleichtert wurde. Frau Ingrid Schnitzler und Herr Alexander Wolf haben mit ihrem großen persönlichen Engagement und ihrer fröhlichen Art ganz besonders dazu beigetragen, dass mir die Organisationsarbeit im Rahmen der AWB jede Menge Spaß bereitet hat.