

Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie der
Universitätsklinik Ulm

Direktor: Prof. Dr. Jörg M. Fegert

**Auswirkungen von Methylphenidat auf Größe und Gewicht bei Kindern und
Jugendlichen mit ADHS**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen
Fakultät der Universität Ulm

Vorgelegt von

Katrin Alexandra Böckmann

Baden-Baden

2012

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Andrea Ludolph

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Harald Bode

Tag der Promotion: 11.07.2013

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
1. Einleitung.....	1
1.1. Symptomatologie und Diagnostik	1
1.2. Pathophysiologie und Ätiologie der ADHS.....	3
1.3. Komorbiditäten.....	5
1.4. Therapie.....	6
1.4.1. Methylphenidat: Wirkmechanismus.....	6
1.4.2. Methylphenidat: Nebenwirkungen	7
1.4.2.1. Effekte von Methylphenidat auf das Wachstum	8
1.5. Fragestellung	13
2. Material und Methoden.....	14
2.1. Stichprobe.....	14
2.1.1. Einschlusskriterien	14
2.1.2. Ausschlusskriterien	15
2.2. Datenerhebung	15
2.3. Ermittlung der Daten	15
2.3.1 Größe und Gewicht	15
2.3.2 Diagnosen	16
2.4. Auswertung.....	16
2.4.1. Darstellung der Verläufe.....	17
2.4.2. Statistik.....	17
3. Ergebnisse	22
3.1. Charakteristik der Stichprobe.....	22
3.2. Entwicklung von Größe, Gewicht und BMI.....	27
3.2.1. Gewicht	31
3.2.2. Größe	37
3.2.3. Body mass index	42
3.3. Medikamentendosis	47
3.3.1. Mittelwerte der Z-Werte.....	48
3.3.2. Gewicht/Dosis	50
3.3.3. Größe/Dosis	54

3.3.4. BMI/Dosis	58
3.4 Komedikation	62
3.5. Übergewicht	63
4. Diskussion	64
4.1. Stichprobe	64
4.2. Statistik	66
4.3. Gewicht	68
4.4. Größe	71
4.5. BMI	73
4.6. Mögliche pathophysiologische Mechanismen der Effekte von MPH auf das Wachstum	74
4.7 Limitationen	78
4.8. Ausblick	81
4.9. Klinische Empfehlung	82
5. Zusammenfassung	83
6. Literaturverzeichnis	85
Abbildungsverzeichnis	97
Tabellenverzeichnis	97
Danksagung	100
Lebenslauf	101

Abkürzungsverzeichnis

ACNP	American College of Neuropsychopharmacology
ADHD	Attention Deficit Hyperactivity Disorder
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit- Hyperaktivitätsstörung
BDNF	Brain Derived Neurotropic Factor
BIC	Bayesian Information Criterion
BMI	Body mass index
CBCL	Deutsche Child Behavior Checkliste
CDC	Centers for Disease Control
DAT 1	Dopaminrezeptor 1
DISYPS-II	Diagnostik-System für psychische Störungen
DSM IV	Diagnostic and Statistical Manual of the American Psychiatric Association, 4th Edition
FBB-ADHS	Fremdbeurteilungsbogen ADHS
HAWIK-IV	Hamburger-Wechsler-Intelligenztest für Kinder und Jugendliche
HTR1B	Serotoninrezeptor
ICD 10	International Classification of Diseases, 10th Edition
IQ	Intelligenzquotient
KJPP	Kinder- und Jugendpsychiatrie/Psychotherapie
MPH	Methylphenidat
MRT	Magnetresonanztomographie
MTA	Multimodal Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder Study
PAT	Preschool ADHD Treatment Study

SGA.....Small for Gestational Age (klein bezogen auf das Reifealter)

YSR.....Youth self report

ZNS.....Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

Die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS, engl. Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD) ist eine der am intensivsten untersuchten und am heftigsten diskutierten kinder- und jugendpsychiatrischen Störungen (Banaschewski et al. 2009). Charakteristisch sind die Hauptmerkmale Unaufmerksamkeit, Impulsivität und Hyperaktivität (Skounti et al. 2007).

Da die Störung bis ins Erwachsenenalter andauern kann, eine hohe Prävalenz aufweist und Kinder in ihrer Entwicklung deutlich negativ beeinflussen kann, ist dieses Störungsbild als hoch relevant anzusehen (Biederman et al. 2004). In einem systematischen Review (Polanczyk et al. 2007) wurde eine weltweite Prävalenz von 5% berechnet. Die Prävalenzangaben unterscheiden sich häufig, da differente diagnostische Verfahren und Klassifikationen verwendet werden (Skounti et al. 2007, Döpfner et al. 2008b). Bei Jungen wird die Störung allgemein häufiger diagnostiziert als bei Mädchen (3:1- 9:1) (Skounti et al. 2007), möglicherweise fallen sie durch externalisierende Verhaltensweisen eher auf (Smoot et al. 2007). Im Erwachsenenalter ist der Geschlechtsunterschied (Simon et al. 2009) und die Prävalenz deutlich geringer (Konrad et al. 2009).

1.1. Symptomatologie und Diagnostik

Die Unfähigkeit, Aufmerksamkeit, Aktivität und Emotionen zu regulieren ist charakteristisch für die ADHS. Die Diagnose wird rein klinisch mittels Beobachtung, Interview, anamnestischen und fremdanamnestischen Angaben gestellt. Standardisierte Fragebögen und Checklisten, die von Eltern, Lehrern und den betroffenen Kindern ausgefüllt werden, helfen die Diagnose zu sichern und die Symptomatik zu quantifizieren (Marsha D. Rappley 2005). Bei der Anamnese ist insbesondere auf die Familien- und Entwicklungsanamnese zur Erfassung von genetischen und prä-, peri- und postpartalen Risikofaktoren zu achten. Mittels klinischer Untersuchung, apparativer Diagnostik, Blutuntersuchungen, psychologischer Tests und Rating Scales können mögliche Differentialdiagnosen abgegrenzt und Komorbiditäten erfasst werden (Biederman et al. 2005, Nahlik 2004, Pliszka et al. 2007). Eine diagnostische Gesamtbeurteilung erfolgt anhand des multiaxialen Systems nach Remschmidt/Schmidt/Poustka. Folgende Achsen werden beurteilt: Achse 1: klinisch psychiatrisches Syndrom,

Achse 2: umschriebene Entwicklungsstörungen, Achse 3: Intelligenzniveau, Achse 4: körperliche Symptomatik, Achse 5: aktuelle abnorme psychosoziale Umstände, Achse 6: Globalbeurteilung der psychosozialen Anpassung (Remschmidt H. 2004).

In der ICD-10 finden sich folgende Diagnosen für hyperkinetische Störungen (F 90): Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörungen (F 90.0), Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens (F 90.1) und sonstige hyperkinetische Störungen (F 90.8) (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie 2007).

Das DSM-IV unterteilt die Störung in 3 Subtypen, den vorwiegend hyperaktiven-impulsiven Typ, den vorwiegend unaufmerksamen Typ und den kombinierten Typ (American Psychiatric Association 1994).

Nach ICD-10 sind die Kriterien zur Diagnose einer ADHS etwas strenger als nach DSM IV, dies kann, wie oben erwähnt, zu den unterschiedlichen Prävalenz-Angaben führen. Die ICD-10 Kriterien verlangen Symptome der Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität (Biederman et al. 2005), wohingegen nach DSM-IV Subtypen klassifiziert werden können, die ausschließlich Symptome der Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität oder Impulsivität umfassen (Marsha D. Rappley 2005). In beiden Klassifikationssystemen ist Bedingung, dass die Symptome bereits im frühen Kindesalter (vor dem 7. Lebensjahr) auftreten und sich situationsübergreifend auf Schulleistungen, intellektuelle und soziale Fähigkeiten auswirken (Pervasivitätskriterium) (Konrad et al. 2009, Biederman et al. 2005). ICD-10 fordert zusätzlich, dass die Kriterien „settingübergreifend“ mindestens in zwei Kontexten, z.B. zu Hause und in der Schule, auftreten (Konrad et al. 2009).

Zu den Subgruppen, die besonders schwer zu diagnostizieren sind, da sie mitunter weniger auffällige Symptome zeigen, zählen Mädchen, die häufig weniger hyperaktive Symptome aufweisen, Patienten mit deutlich gesteigerter innerer Unruhe, aber wenig körperlicher Hyperaktivität und Patienten mit hohem IQ (Nahlik 2004).

Beispiele für Symptome der Unaufmerksamkeit:

- Verliert oft Dinge
- Wird oft durch unwesentliche Reize abgelenkt

Beispiele für Symptome der Hyperaktivität:

- Zappelt oft mit Händen oder Füßen oder windet sich auf dem Stuhl
- Rennt oft herum oder klettert überall hoch in unpassenden Situationen

Beispiele für Symptome der Impulsivität:

- Platzt oft mit Antworten heraus, bevor Frage vollständig gestellt ist
- Hat oft Mühe zu warten

(Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie 2007).

Es ist zu betonen, dass diese Symptome stets übermäßig gesteigert sind, über das alterstypische Maß hinausgehen und tatsächlich mit einer deutlichen Beeinträchtigung des psychosozialen Funktionsniveaus einhergehen sollten (Konrad et al. 2009, Romanos et al. 2008).

1.2. Pathophysiologie und Ätiologie der ADHS

Die Pathophysiologie des ADHS ist bis jetzt nicht geklärt. Es handelt sich um eine Erkrankung multifaktorieller Genese. Bislang standen vor allem Dysregulationen im dopaminergen System im Zentrum der Forschung, weil hier auch die seit langem für die Behandlung zugelassenen Psychostimulanzen ansetzen (Ludolph et al. 2006). Heute geht man aufgrund neuerer Bildgebungsstudien und tierexperimenteller Befunde von einer neuronalen Entwicklungsstörung aus.

In den Untersuchungen von Shaw et al. zeigte sich, dass Kinder mit ADHS eine Verzögerung der kortikalen Maturierungsprozesse aufweisen (Shaw et al. 2007, Shaw et al. 2009, Shaw et al. 2011). Poelmans et al. fanden anhand von bioinformatischen Netzwerk-Analysen und systematischen Literaturanalysen heraus, dass 45 von 85 ADHS-assoziierten Genen in einem neuronalen Entwicklungsnetzwerk involviert sind, das wesentlich am Neuritenwachstum beteiligt ist (Poelmans et al. 2011).

Veränderungen in der Dichte von präsynaptischen Dopamintransportern und postsynaptischen Dopaminrezeptoren sowie der präsynaptische Dopaminmetabolismus scheinen einen Einfluss zu haben. Außerdem fanden sich ein alterierter dopaminerges Metabolismus im Bereich des Hippocampus und der Amygdala, der auf eine Beteiligung mesolimbischer und amygdalostriataler Strukturen hinweist (Ludolph et al. 2008).

Casey et al. (2007) und Makris et al. (2009) fassten Ergebnisse bildgebender Studien zusammen. Bei Kindern mit ADHS konnte eine Reduktion des gesamten Hirnvolumens gezeigt werden, regionsspezifisch waren insbesondere die Basalganglien betroffen. Ein vermehrtes Hirnvolumen konnte in posterioren Hirnregionen festgestellt werden (Casey et al. 2007). Vor allem Dysfunktionen in Hirnarealen, die für exekutive Funktionen und Aufmerksamkeit aktiviert werden, scheinen eine Rolle zu spielen (Makris et al. 2009). Eine Minderaktivierung betroffener Regionen scheint sich unter Stimulanzien-Therapie zu normalisieren (Casey et al. 2007).

Ursächlich geht man bei dem Störungsbild ADHS wie bei allen neuropsychiatrischen Erkrankungen von einer komplexen, multifaktoriell bedingten Genese aus. Die Interaktion zwischen genetisch bedingter Vulnerabilität und prä- peri- und postnatalen (hier insbesondere auch psychosozialen) Risikofaktoren, scheint eine wesentliche Rolle zu spielen.

Die Heritabilität scheint bei der ADHS ca. 70% zu betragen (Steinhausen 2009). In Kandidatengenuntersuchungen konnten für folgende Gene Befunde mehrfach repliziert werden, ohne dass bis dato genomweite Assoziationsstudien einen Nachweis erbracht hätten: Dopamintransporter-Gen (DAT1), die Dopamin-Rezeptor-Gene 4 und 5, das Serotoninrezeptor-Gen (HTR1B) und das synaptosomal-associated Protein 25 (SNAP25) (Casey et al. 2007, Steinhausen 2009). Es zeigten sich außerdem Assoziationen mit verschiedenen Chromosomenanomalien (Klinefelter, fragiles X, velokardiofaziales, Williams, Turner, Prader-Willi Syndrom, Neurofibromatose Typ 1) (Millichap 2008).

Die Umwelteinflüsse lassen sich in drei Kategorien einteilen: pränatal, perinatal und postnatal. Zu den pränatalen Faktoren zählen Störungen der zerebralen Entwicklung, intrauterine Virusinfektionen, Alkohol-, Nikotin-, Medikamenten- und

Drogenkonsum der Mutter während der Schwangerschaft, Bleibelastung (Braun et al. 2006), Hypothyreose, Iodmangel, Anämie und psychosozialer Stress der Mutter. Perinatale Risikofaktoren sind Frühgeburtlichkeit, niedriges Geburtsgewicht (SGA), hypoxisch-ischämische Enzephalopathie, auch leichtere fetale hypoxische Geburtsumstände. Postnatal können in der frühkindlichen Entwicklung virale Meningitiden, Enzephalitiden und cerebrale Traumata Risikofaktoren für eine ADHS sein (Millichap 2008).

Auch psychosoziale Probleme wie niedriger sozialer Status, psychische Erkrankungen der Mutter oder Eheprobleme der Eltern wurden als Risikofaktoren beschrieben (Biederman et al. 2005). Diese multiplen Umweltfaktoren scheinen mit bestimmten Genotypen zu interagieren, so dass es bei vulnerablen Kindern zu einer ADHS kommen kann (bio-psychosoziales Vulnerabilitäts-Konzept oder Gen-Umwelt-Interaktion) (Konrad et al. 2009, Casey et al. 2007). Der multifaktorielle Ansatz mit dem Einfluss genetischer, umweltbedingter und psychosozialer Faktoren ist vereinbar mit der klinischen Variabilität der Störung (Biederman et al. 2005). Jeder ADHS-Patient hat somit seine eigene Risikokonstellation, die zu der Störung ADHS geführt hat, und kann sich somit in der Symptomatik erheblich von anderen ADHS-Patienten unterscheiden.

1.3. Komorbiditäten

ADHS ist häufig mit weiteren psychiatrischen Erkrankungen vergesellschaftet. Besonders häufig sind insbesondere Verhaltensstörungen wie oppositionelle Störungen und Störungen des Sozialverhaltens, Substanzmissbrauch, Angststörungen, depressive Störungen, Zwangsstörungen, Tic-Störungen und umschriebene Entwicklungsstörungen wie Lese-Rechtschreibstörung, Dyskalkulie, motorische Entwicklungsstörungen und Sprach- und Sprechprobleme. Die Angaben der Prävalenz von affektiven Störungen schwanken zwischen 0 und 33% (Pliszka et al. 2007).

Auch Enuresis und Enkopresis sind überzufällig häufig mit ADHS vergesellschaftet (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie 2007, Romanos et al. 2008).

Konzentrationsstörung/Aufmerksamkeitsdefizit - eins der drei Kardinalsymptome der ADHS - ist ein unspezifisches Symptom vieler somatischer und psychiatrischer Erkrankungen. Phänokopien (= Erkrankungen, die ADHS imitieren) müssen differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden. Dies wird dadurch kompliziert, dass viele dieser Phänokopien auch als Komorbiditäten auftreten (Romanos et al. 2008).

1.4. Therapie

Das Behandlungskonzept der ADHS beruht auf einem multimodalen Therapieansatz (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie 2007, Jans et al. 2008, Taylor et al. 2004). Dieser beinhaltet Psychoedukation (Montoya et al. 2011), Verhaltenstherapie, Elterntraining (Pelham et al. 1998, Pelham et al. 2008) und Pharmakotherapie (Murray et al. 2011, Santosh et al. 2000). Eine medikamentöse Therapie ist indiziert, wenn mit den oben genannten psychotherapeutischen Maßnahmen innerhalb von einigen Monaten keine Besserung erzielt werden kann. Stimulanzien wie Methylphenidat und Amphetamin-Präparate sind Mittel der ersten Wahl (seit Dezember 2011 ist **Attentin®** ein Dexamphetamin-haltiges Fertigpräparat auf dem deutschen Markt). In Deutschland steht für die Behandlung der ADHS neben MPH der Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Atomoxetin zur Verfügung (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie 2007).

1.4.1. Methylphenidat: Wirkmechanismus

Der genaue Wirkmechanismus von MPH ist bis jetzt nicht bekannt. Heute werden nach Möglichkeit langwirksame Retard-Präparate eingesetzt, so dass eine zweite vormittägliche Gabe entfallen kann und somit mögliche Probleme wie Stigmatisierung und mangelnde Compliance entfallen (Coghill et al. 2006).

Methylphenidat blockiert den präsynaptischen Dopamintransporter und verhindert so eine Wiederaufnahme des Neurotransmitters Dopamin in die Zelle. Somit wird möglicherweise der Dopaminspiegel im synaptischen Spalt und die Wirksamkeit am postsynaptischen Rezeptor erhöht (Ludolph et al. 2006). Möglicherweise wird durch Methylphenidat auch die Expression des Dopamintransporters beeinflusst. Ein neurotoxischer Effekt erscheint auch in sehr hohen Konzentrationen

unwahrscheinlich (Ludolph et al. 2006). Moll et al. (2001) untersuchten in einer experimentellen Tierstudie die Effekte von MPH auf die Dichte der Dopamin-, Serotonin- und Noradrenalintransporter im Striatum und Mittelhirn. Es wurde eine Abnahme der Dopamintransporterdichte im Striatum beobachtet. Die Langzeiteffekte auf Zellebene sind jedoch nur unzureichend untersucht (Moll et al. 2001).

1.4.2. Methylphenidat: Nebenwirkungen

Generell ist die Stimulanzien-Therapie als effektiv und sicher anzusehen (Wolraich et al. 2007). Da die ADHS jedoch eine anhaltende Störung ist und die Medikation oft über Jahre gegeben wird, sind vor allem Eltern betroffener Kinder und ihre behandelnden Ärzte über mögliche Langzeiteffekte besorgt (Spencer et al. 2006). Leitlinien empfehlen regelmäßige Kontrollen von Größe, Gewicht und Blutdruck, da Veränderungen dieser Parameter als Nebenwirkung von MPH beschrieben sind (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie 2007, Wolraich et al. 2007, Graham et al. 2011). Laboruntersuchungen (Blutbild, Leberwerte) sind indiziert bei Auftreten von Nebenwirkungen wie starkem Gewichtsverlust und/oder Symptomen mit Hinweis auf Blut-, Leber oder Darmerkrankungen. Unabhängig von Symptomen sollten Blutuntersuchungen einmal jährlich durchgeführt werden (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie 2007, Wigal et al. 2007). Die häufigsten akuten Nebenwirkungen sind Appetitverlust, Schlafstörungen, Kopfschmerzen und Nervosität und insbesondere bei jüngeren Kindern Weinerlichkeit und emotionale Instabilität (Wigal et al. 2006). Diese treten vor allem zu Beginn auf und sind häufig rückläufig, weshalb die Therapie meist fortgesetzt werden kann (Wolraich et al. 2007). Weniger häufig treten Beschwerden wie Übelkeit, erhöhte Herzfrequenz, erhöhter Blutdruck und Schwindel auf. Tics, Dyskinesien oder Halluzinationen zählen zu den sehr seltenen Nebenwirkungen (Wolraich et al. 2007). In die Diskussion gerieten Psychostimulanzien, da unter der Therapie Fälle von plötzlichem Herztod auftraten (Gould et al. 2009). In weiteren Studien konnte jedoch keine Assoziation von erhöhtem kardiovaskulärem Risiko und Methylphenidat gefunden werden (Cooper et al. 2011, Habel et al. 2011). Bei den beschriebenen plötzlichen

Herztoden handelt es sich vermutlich um die Rate (1,3 - 8,5/100 000) (Berger et al. 2004), die in der Normalbevölkerung zu erwarten ist.

Besteht ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, z.B. bei angeborenen Herzfehlern oder Long-QT Syndrom, sollte eine Mitbeurteilung durch einen Kinderkardiologen erfolgen (Graham et al. 2011). Kinder mit angeborenen Herzfehlern scheinen eine leicht erhöhte Inzidenz von ADHS zu haben (Shillingford et al. 2008). Auch bei positiver kardiovaskulärer Familienanamnese wird im Universitätsklinikum Ulm stets Rücksprache mit den Kinderkardiologen gehalten.

1.4.2.1. Effekte von Methylphenidat auf das Wachstum

Zum ersten Mal berichteten Safer et al. 1972 von Einflüssen einer Psycho-stimulanzientherapie auf das Wachstum (Safer et al. 1972). Anlass waren mehrere Studien, die als Nebenwirkung von MPH einen initialen Gewichtsverlust beobachtet hatten (Knights et al. 1969). Aufgrund der geringen Fallzahl seiner ersten Studie von 1972 (29 Kinder) und der somit unzureichenden Aussagekraft untersuchten Safer et al. 1975 über drei Jahre 66 Schulkinder im Alter von 8 bis 13 Jahren, die mit Stimulanzien behandelt wurden. 50 dieser Kinder nahmen in den Sommerferien keine Medikation ein. Die Wachstumsparameter wurden jeweils am Ende und zu Beginn des Schuljahres gemessen. Verglichen mit den Normwerten waren die Wachstumsraten geringer als erwartet. Die Autoren sahen einen Rebound-Effekt bei Kindern, die in den Sommerferien nicht mit MPH mediziert wurden (Safer et al. 1975).

1979 untersuchten Satterfield et al. 72 hyperaktive Jungen im Alter von 6 bis 12 Jahren, die mit MPH (mittlere Dosis im 1. Jahr = 0,52 mg/kg/d) behandelt wurden. Alle Jungen wurden mindestens ein Jahr lang behandelt, 48 dieser Jungen wurden ein weiteres Jahr therapiert. Größe und Gewicht wurden vor Therapiebeginn und daraufhin monatlich gemessen. Eine signifikante Wachstumsminde rung (Gewichtszunahme/Jahr 0,85 kg unter dem Erwartungswert, Größenzunahme/Jahr 1,01 cm unter dem Erwartungswert) trat lediglich innerhalb des ersten Behandlungsjahres auf, danach kam es zu einem Rebound unabhängig davon, ob die Medikation abgesetzt worden war oder nicht (Satterfield et al. 1979).

Wachstumsminderungen über den gesamten Zeitraum der Behandlung wurden 1983 von Mattes et al. beobachtet. Größen- und Gewichtswerte von 86 Kindern mit ADHS unter Methylphenidatmedikation (durchschnittliche Dosis 40 mg/d) wurden über vier Jahre gemessen und mit Normwerten verglichen. Die Wachstumsminderung (durchschnittliche Abnahme auf den Wachstumspercentilen nach 4 Jahren: Gewicht -20,8, Größe -18,1) bestand auch nach vier Jahren (Mattes et al. 1983).

Spencer et al. (1996) stellten die Hypothese auf, dass ein Wachstumsdefizit aufgrund der Störung ADHS selbst auftrete und es keinen Zusammenhang mit der Stimulanzientherapie gebe. Die Autoren verglichen in einer Verlaufsstudie (Biederman et al. 1996) nach 4 Jahren das Wachstum von 124 Jungen mit ADHS mit 109 Jungen ohne ADHS. Alle Kinder waren zwischen 6 und 17 Jahre alt. Die Kinder mit ADHS waren im Durchschnitt primär kleiner als die Kontrollgruppe (Z-Werte 0,21 vs. 0,47). Diese Wachstumsminderung schien sich bis zur späten Adoleszenz zu normalisieren. Innerhalb der Gruppe der Kinder mit ADHS zeigte sich, dass es keinen signifikanten Unterschied in Größe und Gewicht zwischen medizierten und nichtmedizierten Kindern gab. Es konnte keine Assoziation von Größe und Dosis oder Dauer der Medikation festgestellt werden (Spencer et al. 1996). 2006 untersuchten Spencer et al. erneut das Wachstum bei Kindern mit ADHS unter Psychostimulanzientherapie. Sie untersuchten 178 Kinder im Alter zwischen 6 und 13 Jahren, welche mindestens 21 Monate mit MPH behandelt wurden. Größe und Gewicht wurden im ersten Jahr monatlich, daraufhin alle drei Monate gemessen. Nach 21 Monaten waren die Kinder im Durchschnitt 0,23 cm kleiner und 1,23 kg leichter als zu erwarten. Das Alter wurde als möglicher Einflussfaktor ebenfalls analysiert, wobei sich zeigte, dass die Wachstumsminderung bei jüngeren Patienten stärker war. Aufgrund ihrer Ergebnisse bewerteten Spencer et al. den wachstumsmindernden Effekt als klinisch nicht relevant (Spencer et al. 2006).

Die Multimodal Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder Study (MTA) wurde primär zur Therapieevaluation durchgeführt. 579 Kinder, davon 80% Jungen, mit ADHS im Alter zwischen 7 und 9,9 Jahren wurden untersucht. Die MTA ist eine prospektive Studie über 14 Monate, in der die Kinder randomisiert in vier verschiedenen Therapiegruppen (kontrollierte Medikation, Verhaltenstherapie,

kombinierte Therapie mit Medikation und Verhaltenstherapie oder „treatment as usual“) eingeteilt wurden. Medikation und die kombinierte Therapie erzielten die besten Ergebnisse (MTA Cooperative Group 1999). Es folgten regelmäßige Nachuntersuchungen (MTA Cooperative 2004b, MTA Cooperative 2004a, Molina et al. 2007, Molina et al. 2009). 2007 erfolgte eine erneute Datenerhebung der Studienpopulation, in der die Effekte der Stimulanzien auf die Wachstumsraten nach drei Jahren medikamentöser Therapie untersucht wurden. Neue Subgruppen (ohne Medikamente, neue Medikation, kontinuierliche Medikation, unregelmäßige Medikation) wurden gebildet. Die Wachstumsparameter wurden zu Beginn, nach 14, 24 und 36 Monaten erhoben. Kinder ohne Medikament hatten ein höher als erwartetes jährliches Wachstum, wohingegen Kinder mit kontinuierlicher Medikation langsamer wuchsen als erwartet. Auch drei Jahre nach Medikationsbeginn bestand dieser Unterschied (Swanson et al. 2007).

Die Preschool ADHD Treatment Study (PATS) wurde initiiert, um Informationen über ADHS und die Behandlungsoptionen mit MPH bei Kindern unter 5 Jahren zu gewinnen (auch in den USA ist MPH erst ab dem 6. Lebensjahr zugelassen). 303 Vorschulkinder zwischen 3 und 5,5 Jahren wurden untersucht. Die Studie wurde in 8 Phasen unterteilt und dauerte über 70 Wochen an, sie beinhaltete Screening, Elternterapie, Basisbeurteilungen und verschiedene placebokontrollierte Doppelblindstudien, die Kurzzeit- (5 Wochen) und Langzeiteffekte (40 Wochen) von MPH untersuchen (Kollins et al. 2006). 2006 beschrieben Swanson et al. die Stimulanzien-assoziierte Reduktion der Wachstumsraten bei Kindern der PATS Studie. Vor Therapiebeginn waren die Vorschulkinder ohne MPH (n=140) größer als erwartet, verglichen mit CDC Normwerten (durchschnittlich 2,04 cm größer und 1,78 kg schwerer). Unter Medikation verlangsamte sich das jährliche Wachstum. Für die Kinder, die bis zum Ende der Studie MPH einnahmen (n=95), bedeutete dies ein 20% geringeres Längenwachstum und eine 55% geringere Gewichtszunahme als erwartet (Swanson et al. 2006).

In einer systematischen Übersichtsarbeit erfassten Poulton et al. (2005) 21 Studien, die sich mit Wachstum bei Kindern unter MPH Medikation befassten. Neun dieser Studien zeigten verminderte Wachstumsraten unter MPH, in 12 Studien zeigte sich kein Effekt. Weitere Studien von Safer et al. (Safer et al. 1975)

und Klein et al. (Klein et al. 1988) zeigten Rebound Effekte, entsprechend einem verstärkten Wachstum nach Absetzen der Medikation (Poulton 2005).

Faraone et al. beschrieben in einer Metaanalyse von 2008, dass die Effekte auf das Wachstum bei schwereren und größeren Kindern stärker zu sein scheinen (Faraone et al. 2008).

Spencer et al. (2006) untersuchten zusätzlich den Effekt der MPH-Dosis auf das Wachstum. Die Studienpopulation wurde nach Höhe der erhaltenen Dosis in Gruppen eingeteilt (Gruppe 1: 0,3 bis 0,73 mg/kg, Gruppe 2: 0,74 bis 1,07 mg/kg, Gruppe 3: 1,08 bis 1,52 mg/kg, Gruppe 4: 1,53 bis 2,54 mg/kg). Der Effekt der Dosis auf die Z-Werte (Größe, Gewicht und BMI) war für die beiden Gruppen mit hohen Dosen stärker als für die beiden Gruppen, die niedrigere Dosen erhielten. Diese Beobachtung war jedoch nur für die Größe statistisch signifikant (Spencer et al. 2006).

Zusammenfassend ist die Befundlage zu wachstumsmindernden Effekten bei Kindern mit ADHS unter Methylphenidatmedikation uneinheitlich zu bewerten. Unklar erscheint, ob die Wachstumseffekte altersabhängig oder dosisabhängig sind, ob sie von der Dauer der Medikation abhängen, ob es einen Reboundeffekt gibt oder ob sie durch die Störung ADHS selbst bedingt sind (Swanson et al. 2007).

Studien, die Effekte auf das Wachstum unter MPH-Medikation untersuchen, stammen überwiegend aus den USA (Murray et al. 2011, Spencer et al. 2006, Satterfield et al. 1979, Swanson et al. 2007, Swanson et al. 2006, Charach et al. 2006). Aus dem deutschsprachigen Raum gibt es keine veröffentlichten Studien, die sich explizit mit diesem Thema auseinandersetzen. Publiziert wurden lediglich Studien die am Rande die Effekte von MPH auf das Wachstum mit erfassten (Niederkirchner et al. 2011, Wolff et al. 2011).

In einer prospektiven Studie untersuchten Niederkirchner et al. (2011) 42 Kinder mit ADHS, die zunächst mit Atomoxetin behandelt worden waren und deren Medikation auf MPH umgestellt wurde. Die Kinder waren zwischen 6 und 18 Jahre alt und wurden 12 Wochen lang nach Beginn der MPH-Medikation beobachtet. Untersucht wurden die ADHS-Symptome, Lebensqualität und Verträglichkeit.

62% der Kinder waren zufriedener mit der neuen Medikation. Es wurden keine klinisch relevanten Veränderungen des Körpergewichtes oder der Vitalparameter beobachtet (Niederkirchner et al. 2011).

Wolff et al. (2011) beobachteten in einer prospektiven Studie Kinder mit ADHS, die zunächst MPH-Präparate mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (Medikinet Retard®) erhielten und dann zu MPH-Präparaten mit osmotischer Wirkstofffreisetzung (Concerta®) wechselten. Die 180 Patienten waren ebenfalls zwischen 6 und 18 Jahre alt und waren mit ihrem ersten Medikament unzufrieden. Nach Beginn der Therapie mit Concerta® wurden sie 12 Wochen lang beobachtet. Zielgrößen entsprachen der oben genannten Studie. 72,8% der Kinder und Jugendlichen waren mit ihrem neuen Medikament zufriedener als mit dem zuvor eingenommenen Medikament. Auch hier gab es keine klinisch relevanten Veränderungen des Körpergewichtes oder der Vitalparameter (Wolff et al. 2011).

Die vorliegende Studie ist somit nach unserer Kenntnis die erste Studie aus dem deutschen Sprachraum, die Wachstum bei Kindern mit ADHS unter Stimulanzientherapie über einen längeren Zeitraum untersucht.

1.5. Fragestellung

Wir untersuchten folgende Fragen:

1. Lässt sich retrospektiv an einer klinischen Stichprobe ein Effekt von Methylphenidat auf Größe, Gewicht und BMI finden?
2. Tritt dieser Effekt nur zu Beginn der Behandlung oder während des gesamten Behandlungszeitraumes auf?
3. Lässt sich ein dosisabhängiger Effekt darstellen?

2. Material und Methoden

2.1. Stichprobe

Die Studie ist eine retrospektive Datenerhebung in der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie/Psychotherapie (KJPP) des Universitätsklinikums Ulm. Es wurden Daten von Kindern und Jugendlichen mit ADHS ausgewertet, die nach ICD-10-Kriterien diagnostiziert wurden.

Es wurden Daten von Patienten ausgewählt, die im Zeitraum vom 01.01.2006 bis 09.05.2009 in der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie Ulm behandelt wurden. Falls bei Kindern, die in diesem Zeitraum behandelt wurden, weitere Messdaten vorlagen, so wurden diese ebenfalls berücksichtigt. Dadurch ergab sich eine Zeitspanne vom 28.11.2002 bis zum 16.09.2010.

1048 Patienten wurden im oben genannten Zeitraum mit ADHS diagnostiziert und behandelt. Die Anzahl von 111 Patienten, deren Daten in die endgültige Auswertung eingingen, ergibt sich aus den unten genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Viele Patienten stellten sich lediglich einmal in der Institutsambulanz der Universitätsklinik vor und wurden daraufhin von einem niedergelassenen Kinderarzt, Kinder- und Jugendpsychiater oder ihrem Hausarzt weiterbehandelt. Häufig wurde, v.a. bei jüngeren Kindern und Erstdiagnosen, keine medikamentöse Therapie initiiert, sondern primär Psychoedukation, Elternteraining und Marburger Konzentrationstraining veranlasst.

2.1.1. Einschlusskriterien:

- Behandlung in der Institutsambulanz der KJPP Ulm im Zeitraum vom 01.01.2006 bis zum 09.05.2009
- Diagnose: Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung (F 90.0), Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens (F 90.1), Aufmerksamkeitsstörung ohne Hyperaktivität (F 98.8)
- Medikation mit Methylphenidat (Medikinet, Medikinet retard, Equasym, Equasym retard, Concerta, Ritalin, Ritalin LA)

- Mindestens zwei Messungen von Körperlänge und Gewicht im Abstand von mindestens zwei Monaten
- Eine Messung zu Beginn der Behandlung
- Beobachtungszeit über einen Zeitraum von mindestens zwei Quartalen

2.1.2. Ausschlusskriterien:

- Behandlung mit Atomoxetin (Strattera®)
- Methylphenidateinnahme über einen kurzen Zeitraum (unter zwei Quartalen), wenn die Behandlung selbst oder vom behandelnden Arzt beendet wurde
- Somatische Diagnose, die das Wachstum beeinflusst (z.B. fetales Alkoholsyndrom)

2.2. Datenerhebung

Den Akten wurden folgende Parameter entnommen, diese wurden im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung und bei den Verlaufskontrollen erhoben:

- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Diagnosen
- Medikamente
- Medikamentendosis
- Gewicht mit Datum der Messung
- Körperlänge mit Datum der Messung

2.3. Ermittlung der Daten

2.3.1 Größe und Gewicht

Die für diese Studie relevanten Parameter Größe und Gewicht wurden in der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie mit standardisierten Geräten gemessen. Bei dem Messgerät für die Größe handelt es sich um einen mechanischen Messstab (Seca 240), welcher an der Wand befestigt ist. Alle Kinder wurden mit diesem Messgerät im Stehen ohne Schuhe gemessen. Das Gewicht der Kinder wurde mit

einer elektronischen Säulenwaage (Seca 701) gemessen. Diese Geräte werden regelmäßig von der Eichbehörde Baden-Württemberg abgenommen.

2.3.2 Diagnosen

Die Diagnosen wurden mittels Verhaltensbeobachtung des Kindes, Interview mit dem Kind und durch ein Eltern-Interview gesichert. Zusätzlich wurden Fremdbeurteilungen mit Hilfe von Fragebögen eingeholt. Standardisiert werden hierfür folgende Fragebögen verwendet:

- Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen, Child Behavior Checklist für 4- bis 18-Jährige (CBCL 4-18) (Arbeitsgruppe Deutsche Child Behavior Checklist 1998a)
- Fragebogen für Jugendliche, Youth Self Report (YSR) für 11- bis 18-Jährige (Arbeitsgruppe Deutsche Child Behavior Checklist 1998b)
- Eltern/Lehrer-Fragebogen, ADHD Rating Scale-IV 1998 (DuPaul et al. 1998)
- Diagnostik-System für psychische Störungen (DISYPS-II): Fremdbeurteilungsbogen für Eltern, Lehrer und Erzieher (FBB-ADHS) (Döpfner et al. 2008a)

2.4. Auswertung

Aus den erhobenen Daten wurden folgende aus dem Excel Programm in das Statistik Programm SAS übertragen: Alter der Kinder in Monaten, Geschlecht, Größe in Zentimetern und Gewicht in Kilogramm zu Beginn und im Verlauf der Therapie. Aus diesen Daten wurde mit Hilfe der Syntax, welche der Homepage des CDC (Center for Disease Control) entnommen wurde, folgendes berechnet: Perzentile für Länge-für-Alter, Z-Score für Länge-für-Alter, Perzentile für Gewicht-für-Alter, Z-Score für Gewicht-für-Alter, Perzentile für Gewicht-für-Länge, Z-Score für Gewicht-für-Länge, Perzentile für BMI-für-Alter, Z-Score für BMI-für-Alter. Die Formeln für BMI und Z-Werte sind in Tabelle 1 dargestellt.

Die verwendete Syntax basiert auf den „2000 CDC growth charts“ des Center for Disease Control and Prevention in Atlanta (<http://www.cdc.gov/growthcharts/>).

Die Auswertung anhand der „CDC growth charts“ und Darstellung in Z-Werten macht unsere Arbeit mit Studien aus dem englischen Sprachraum vergleichbar.

Tabelle 1 Formeln: BMI und Z-Wert

X=Messwert (Größe, Gewicht, BMI), M=Median, S=generalisierter Koeffizient der Variation, L=Power in der Box-Cox Transformation, M, S und L werden entsprechenden Tabellen des Centers for Disease Control and Prevention entnommen. BMI=Body mass index

Parameter	Formel
BMI	Gewicht in kg/Größe in m ²
Z-Wert	$Z = ((X/M)^{L}) - 1 \div LS, L \neq 0$

2.4.1. Darstellung der Verläufe

Die Perzentilenverläufe der einzelnen Personen wurden mithilfe des SAS-Programms in Graphiken dargestellt. Außerdem wurden die Mittelwerte der Werte, die in einem Quartal vorlagen, berechnet und in einer Graphik dargestellt. Diese Graphiken dienen dazu, den Verlauf abzuschätzen.

2.4.2. Statistik

Für die Auswertung der Daten wurden hierarchische Modelle herangezogen. Es wurde das Programm SAS mit der Auswertungsprozedur „Procedure mixed“ verwendet (Keller 2003, Littell et al. 1998, Sullivan et al. 1999). Mittels dieser Methode ist es möglich, Personen mit unterschiedlich langen Verläufen, verschiedenen Messpunkten und verschiedener Anzahl an Messungen in die Auswertung einzuschließen. Dieses Modell schätzt die Regressionsparameter im Verlauf der Studie. Folgende Gleichungen beschreiben das oben genannte Modell für die in dieser Studie relevanten Parameter.

$$\text{Größe} = \text{Intercept} + \beta * \text{Zeit} + e$$

$$\text{Gewicht} = \text{Intercept} + \beta * \text{Zeit} + e$$

$$\text{BMI} = \text{Intercept} + \beta * \text{Zeit} + e$$

Intercept beschreibt hier den Wert auf der y-Achse zum Zeitpunkt Null (Z-Wert Größe/Gewicht/BMI). Der Steigungskoeffizient der Regressionsgerade wird durch β beschrieben und Zeit steht für die Anzahl an Quartalen, die seit dem ersten Messzeitpunkt vergangen sind. Die Regressionsgerade für die Parameter (Gewicht, Größe und BMI) wurde jeweils über den gesamten Zeitraum von 22 Quartalen bestimmt. Der Term e steht für zusätzliche Effekte, die durch unbekannte und situative Effekte auftreten („Fehlerterm“).

Zunächst wurden die personenspezifischen Regressionsgeraden bestimmt. Daraufhin wurden in dem verwendeten Random Regression Modell die personenspezifischen Verläufe ihrerseits als Variable aufgefasst, deren Unterschiedlichkeit durch die Ausprägung von übergeordneten Variablen erklärt werden kann; dadurch wird eine generelle gruppenspezifische Änderung bestimmt (Keller 2003).

Fixed effects

Die „fixed effects“ beschreiben die gruppenspezifischen Unterschiede, die für alle Personen innerhalb der Gruppe gleich sind.

Random effects

Da der Mittelwertverlauf der gesamten Gruppe keine Aussage über den Verlauf der einzelnen Person macht, wurde für jede Person eine eigene Regressionsgerade bestimmt. Jede personenspezifische Gerade ist durch den Achsenabschnitt und die Steigung definiert. Nun wurde berechnet, ob es einen signifikanten Unterschied zwischen den Personen, bezogen auf den Achsenabschnitt und den Steigungskoeffizient, gab. Dies sagt etwas über die Heterogenität der Gruppe aus. Außerdem wurde die Korrelation dieser beiden Variablen bestimmt (Keller 2003).

Einteilung in Zeiträume

Aufgrund früherer Studien galt zu klären, ob sich Veränderungen bzw. Auswirkungen der Medikation zu einem bestimmten Zeitpunkt der Behandlung zeigten. Deshalb wurden die Beobachtungszeiträume in drei Teile gegliedert.

Es wurden Regressionsgeraden jeweils für das erste und das zweite Jahr der Behandlung bestimmt und eine Regressionsgerade für den Zeitraum ab zwei Jahren bis zum Ende der Beobachtungszeit.

Die Regressionsgeraden über den gesamten Zeitraum sowie die Regressionsgeraden der gewählten Zeiträume wurden mit Hilfe des SAS-Programms in Graphiken dargestellt.

Quadratische Regression

In dem oben beschriebenen Modell gingen wir von einer linearen Regressionsgerade aus. Nach der Aufteilung in drei Abschnitte ließ sich kein strikt linearer Verlauf erkennen. Deshalb überprüften wir die Z-Wert-Verläufe der drei Variablen mit Hilfe der Anwendung „proc mixed“ des SAS-Programms auf eine quadratische Regression.

Um festzustellen, ob die quadratische oder die lineare Funktion den Verlauf der jeweiligen Variablen besser darstellt, wurde das Bayesian Information Criterion (BIC) (Schwarz 1978) bestimmt. Der BIC-Wert wird dazu verwendet, verschiedene Modelle miteinander zu vergleichen. Je niedriger der Wert, desto besser das Modell.

Auswirkungen der Medikation

Es wurden die durchschnittlichen Dosierungen absolut sowie die durchschnittlichen Dosierungen pro Kilogramm Körpergewicht ermittelt.

Daraufhin wurden die Kinder jeweils einer Gruppe mit hoher Dosis oder einer Gruppe mit niedriger Dosis zugeteilt. Für die Einteilung wurde jeweils die höchste Dosis eines Methylphenidatpräparates, die das Kind während der gesamten Beobachtungszeit bekam, verwendet. Die Gruppen wurden definiert, wie in Tabelle 2 dargestellt. Die Empfehlungen für die Dosierung der deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie sind ebenfalls Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2 Einteilung in Gruppen nach Dosis

Einteilung der 111 an der Universitätsklinik Ulm untersuchten Kindern mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung in zwei Gruppen, nach der jeweils höchsten verabreichten Dosis MPH=Methylphenidat. Außerdem ist die von der deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie empfohlene Dosis für MPH aufgeführt.

	Gruppe 1 niedrige Dosis (mg/kg)	Gruppe 2 hohe Dosis (mg/kg)	Empfehlung Dosis (mg/kg)
MPH	<0,65	>0,65	0,3-1

Im nächsten Schritt wurde eine lineare Regressionsgerade mit Hilfe der Anwendung „proc mixed“ geschätzt. Die Dosis wurde hier als zusätzliche Variable eingesetzt, um eine Dosisabhängigkeit eines eventuellen Wachstumseffekts darzustellen. Die folgenden Gleichungen beschreiben das Modell der durchgeführten Schätzung:

$$\text{Größe} = \text{Intercept} + (\beta_1 * \text{Zeit}) + (\beta_2 * \text{Dosis}) + (\beta_3 * \text{Dosis} * \text{Zeit}) + e$$

$$\text{Gewicht} = \text{Intercept} + (\beta_1 * \text{Zeit}) + (\beta_2 * \text{Dosis}) + (\beta_3 * \text{Dosis} * \text{Zeit}) + e$$

$$\text{BMI} = \text{Intercept} + (\beta_1 * \text{Zeit}) + (\beta_2 * \text{Dosis}) + (\beta_3 * \text{Dosis} * \text{Zeit}) + e$$

(Erklärung der Variablen s.o.)

Auch hier wurde die Analyse erneut für die oben genannten Zeitabschnitte einzeln bestimmt und anschließend eine quadratische Regression geprüft. Mittels des BIC-Wertes wurde das lineare mit dem quadratischen Modell verglichen.

Komedikation

Da mehrere Kinder zusätzliche Medikamente bekamen, wurde überprüft, ob diese einen zusätzlichen Einfluss auf das Wachstum haben. Erneut wurden für die Variablen Größe und Gewicht Regressionsgerade geschätzt, wobei das Vorhandensein einer Komedikation als eine zusätzliche Variable eingesetzt wurde.

Übergewicht

Um stichprobenhaft eine Korrelation zwischen aktuellem Übergewicht und einem niedrigen Geburtsgewicht zu untersuchen, wurden die 20 schwersten Kinder ausgewählt und ihr Geburtsgewicht ermittelt. Für die Geburtsgewichte wurde jeweils der entsprechende Perzentilen-Wert aus Graphiken des CDC abgelesen.

Signifikanzniveau

Für die gesamte statistische Auswertung wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,01$ gewählt.

3. Ergebnisse

3.1. Charakteristik der Stichprobe

In der Stichprobe von 111 Patienten waren die Kinder und Jugendlichen im Durchschnitt bei Behandlungsbeginn (=Datum der ersten Medikation) 9,78 Jahre alt (SD=2,45). Das jüngste Kind war zu diesem Zeitpunkt 5 Jahre alt, das älteste 16. Wie die Altersverteilung zu Beginn der Beobachtungszeit war, ist Abbildung 1 zu entnehmen.

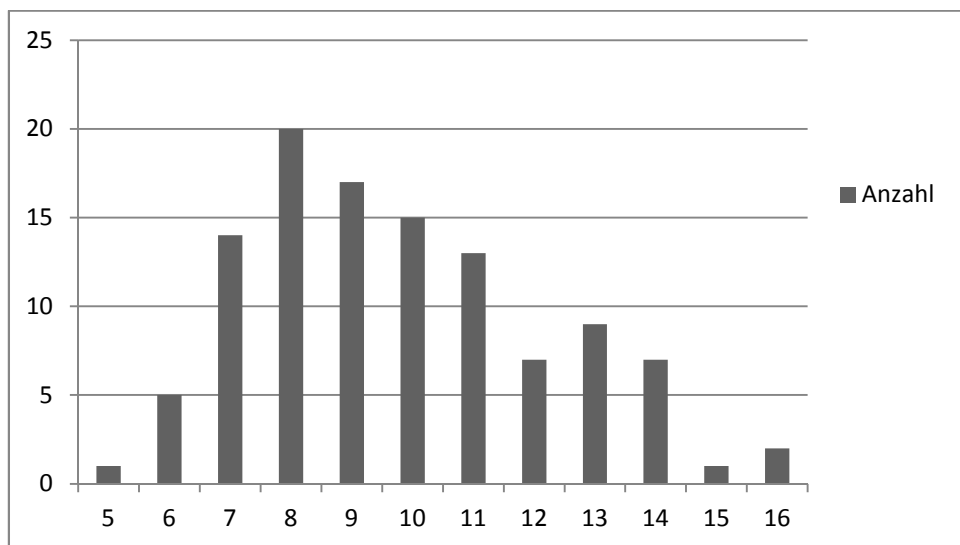


Abbildung 1 Altersverteilung bei Beobachtungsbeginn

Abgebildet sind 111 an der Universitätsklinik Ulm untersuchte Kinder und Jugendliche (y-Achse) mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung unter Methylphenidatmedikation und deren Altersverteilung (x-Achse) zu Beginn der Beobachtung.

Zu Beginn der Studie waren die Kinder im Durchschnitt 140 cm groß (SD=14,2, z-Score=0,37) und 37,6 kg schwer (SD=15,5, z-Score=0,5). Der BMI lag im Mittel bei 18,63 (SD=4,26, z-Score=0,39).

Die Charakteristik der Stichprobe wird in Tabelle 3 dargestellt.

Viele Kinder, die in der Kinder- und Jugendpsychiatrie auf Grund einer ADHS behandelt werden, leiden an weiteren komorbiden Störungen. Nur 63 (56,8%) Kinder unserer Stichprobe hatten ausschließlich eine der drei Diagnosen (F 90.0, F 90.1, F 98.8). Zusätzliche psychiatrische Störungen (Achse I) und zusätzliche Entwicklungsstörungen (Achse II) sind Tabelle 3 zu entnehmen. Die häufigsten psychiatrischen Störungen waren „sonstige emotionale Störung des Kindesalters“

(F 93.8) bei acht Kindern und „nicht organische Enuresis“ (F 98.0) bei sechs Kindern. Die häufigsten Entwicklungsstörungen waren „expressive Sprachstörung“ (F 80.1) bei vier Kindern und Lese- und Rechtschreibstörung (F 81.0), welche bei 16 Kindern (14,4%) diagnostiziert wurde.

Tabelle 3 Charakteristik der Stichprobe von 111 an der Universitätsklinik Ulm untersuchten Kindern mit ADHS und Methylphenidatbehandlung.

ADHS=Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung, n=Anzahl, IQ=Intelligenz-Quotient, F 90.0=Hyperkinetische Störung, F 90.1=Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens, F 98.8=Aufmerksamkeitsstörung ohne Hyperaktivität, Achse I Störung=aktuelle psychische Störung, Achse II Störung=andauernde Störung (z.B. Entwicklungsstörung)

	Patienten (n)	Prozent (%)
Gesamt	111	100
Geschlecht:		
Weiblich	13	11,7
Männlich	98	88,3
IQ:		
Unterdurchschnittliche Intelligenz	19	17,1
Durchschnittliche Intelligenz	87	78,4
Überdurchschnittliche Intelligenz	5	4,5
Diagnosen:		
F 90.0	37	33,3
F 90.1	70	63,1
F 98.8	4	3,6
Einzeldiagnose F 90.0, F 90.1 oder F 98.8	63	56,8
davon:		
F 90.0	21	
F 90.1	41	
F 98.8	1	
+ 1 Achse I Störung	15	13,5
+ 2 Achse I Störungen	3	2,7
+ 1 Entwicklungsstörung	16	14,4
+ 2 Entwicklungsstörungen	2	1,8
+ Achse I und II	12	10,8
Lese-Rechtschreibstörung	16	14,4

	Patienten (n)	Prozent (%)
Erstes Methylphenidatpräparat		
Medikinet	80	72,1
Medikinet retard	19	17,1
Concerta	5	4,5
Equasym	3	2,7
Equasym retard	2	1,8
Ritalin	2	1,8
Zusätzliches Medikament	19	17,0
davon Risperidon	12	10,8
Auslassversuch	11	9,9

Die Beobachtungszeiträume liegen zwischen 70 Tagen und 1985 Tagen, letzteres ca. 5,5 Jahren entsprechend. Im Mittel wurden die Kinder und Jugendlichen 724,75 Tage lang beobachtet (SD 431,83). Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, wurden die Kinder nicht zu einem bestimmten Zeitpunkt zu den Messungen einbestellt. Daraus ergibt sich, dass jedes Kind in unterschiedlichen Abständen zur Kontrolle einbestellt wurde. Um den Verlauf darzustellen, wurden für die zeitlichen Abstände Quartale gewählt. Der Quartalswert gibt jeweils an wie viele Quartale seit Beobachtungsbeginn vergangen sind. So steht 0 für die erste Messung eines jeweiligen Patienten. Wie viele Patientendaten in den jeweiligen Quartalen gemessen wurden und in die Auswertung eingingen, ist Abbildung 2 zu entnehmen.

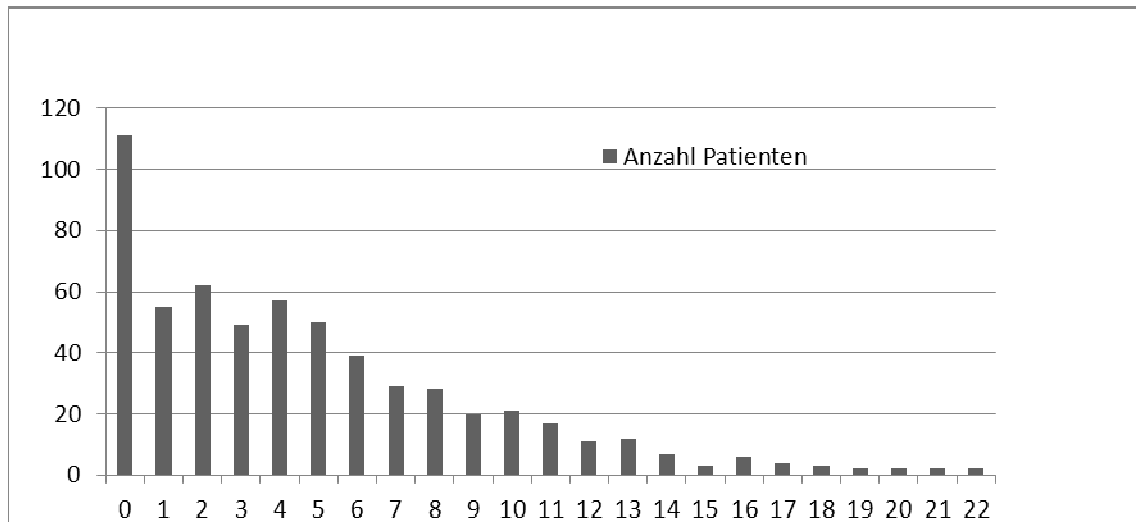


Abbildung 2 Anzahl der Patienten im Quartal

Abgebildet ist die Anzahl der Patienten der Universitätsklinik Ulm mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (y-Achse), bei denen im jeweiligen Quartal (x-Achse) eine Messung der Wachstumsparameter durchgeführt wurde.

In unserer Stichprobe hatten 26 von 111 Kindern (23,4%) somatische Erkrankungen, diese sind in Tabelle 4 aufgeführt. Es ist davon auszugehen, dass diese Diagnosen keinen Einfluss auf das Wachstum hatten. Kinder, die Diagnosen hatten, welche das Wachstum beeinflussen könnten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Am häufigsten war die Diagnose Adipositas (E 66), bei 13 von 111 Kindern (11,7%).

Tabelle 4 somatische Erkrankungen der 111 an der Universitätsklinik Ulm untersuchten Patienten mit ADHS

ADHS=Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung, n=Anzahl, ICD-10=International Classification of Diseases, 10th Edition

ICD-10 Kodierung	Diagnose	Patienten (n)
D 56.0	alpha Thallasämia minor	1
E 66	Adipositas	13
G 40.3	Epilepsie in ersten Lebensjahren	1
H 52.0	Hyperopie	1
H 52.1	Myopie	1
H 54.3	Visusminderung	1
H 91.9	Hörminderung links	1
J 45	Asthma bronchiale	1
L 20	Atopisches Ekzem	3
M 41.4	Skoliose	1
Q 55.6	Angeborene Fehlbildung des Penis	1
Q 75.0	Kraniosynostose	1
Q 76.21	Angeborene Spondylolithesis	1
S 06.2	Diffuse Hirnverletzung	1
	Funktionseinschränkung des rechten Daumens	1
	Iodmangel	1
	Untergewicht	1
	rezidivierende Kopfschmerzen	1
	Z.n. Gaumenplastik und Pharyngoplastik	1

Um zu beurteilen, in welchen Dosisbereichen die verschiedenen Präparate verabreicht wurden, wurde die maximale Dosis eines Methylphenidatpräparates erhoben, die das Kind während der Beobachtungszeit erhalten hatte (siehe Tabelle 5). Die minimale Höchstdosis lag bei 0,215 mg/kg, die höchste verabreichte Dosis war 1,289 mg/kg.

Tabelle 5 durchschnittliche Höchstdosis Methylphenidat der 111 an der Universitätsklinik Ulm untersuchten Kinder mit ADHS.

Es erfolgte die Aufteilung in verschiedene Methylphenidat-Präparate. ADHS=Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung, n=Anzahl, \bar{x} =Durchschnitt, MPH=Methylphenidat

MPH	Patienten (n)	\bar{x} Höchstdosis (mg)	\bar{x} Höchstdosis (mg/ kg)
Medikinet	34	22,79	0,68
Medikinet retard	55	30,45	0,74
Concerta	15	45,00	0,95
Equasym	2	25,00	0,69
Equasym retard	4	32,50	0,72
Ritalin	1	40,00	1,06
Gesamt	111	32,6	0,81

3.2. Entwicklung von Größe, Gewicht und BMI

Die Verläufe von Größe und Gewicht der einzelnen Patienten wurden in Graphiken dargestellt. Im klinischen Alltag ist es üblich, Wachstumsparameter von Kindern in Perzentilen anzugeben, deshalb wurden für die folgenden Darstellungen Perzentilenwerte verwendet.

Kurvenverlauf

In Abbildung 3 sind die Perzentilenverläufe aller Patienten bezüglich Körpergröße, über den gesamten Beobachtungszeitraum von 22 Quartalen dargestellt. Wie zu erwarten, waren Kinder mit Größenmessungen auf alle Perzentilen verteilt. Die meisten Daten befinden sich um die 50. Perzentile, allerdings lagen mehr Daten über als unter der 50. Perzentile. Über der 97. Perzentile lagen die Daten von acht Kindern, unter der 3. Perzentile lagen nur die Daten eines Kindes.

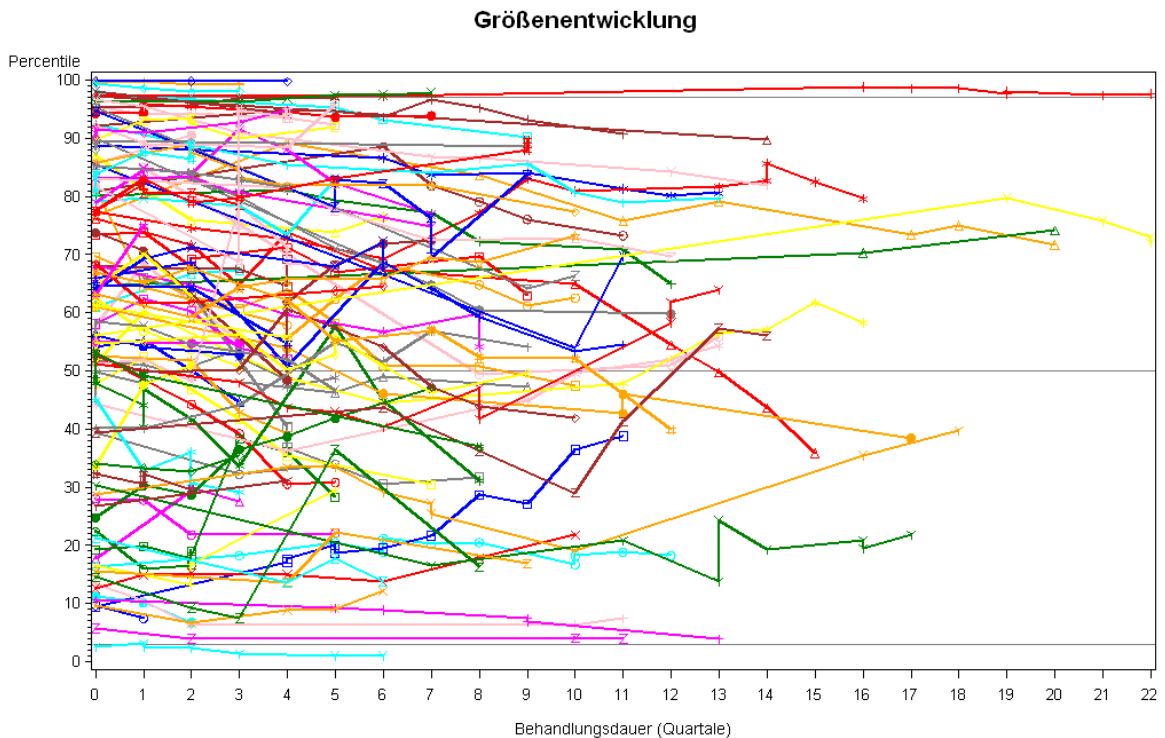


Abbildung 3 Perzentilenverläufe Größe

Abgebildet sind die Perzentilen der Größe (y-Achse) der 111 an der Universitätsklinik Ulm untersuchten Patienten mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung unter Methylphenidatbehandlung in den jeweiligen Quartalen (x-Achse), wobei Quartal 0 der ersten Messung des jeweiligen Patienten vor Behandlungsbeginn entspricht.

Kurvenverlauf

In Abbildung 4 sind die Perzentilenverläufe der Gewichtswerte dargestellt. Die Messwerte sind über alle Perzentilen verteilt, wobei die meisten Werte sich im Bereich der 50. Perzentile befinden. Bei 21 Patienten lagen die Messwerte über der 97. Perzentile und bei 2 Patienten gab es Werte, die unter der 3. Perzentile lagen.

Es wurde ebenfalls die Patientenzahl ermittelt, deren BMI-Werte in den Extrembereichen lagen. In dieser Stichprobe gab es 13 Kinder mit einem BMI über der 97. Perzentile (Adipositas) und 7 Kinder mit Werten unter der 3. Perzentile.

Im weiteren Auswertungsverlauf werden die Messwerte in Z-Werten dargestellt. Es wurden Z-Werte gewählt, um die Ergebnisse mit anderen Studien vergleichbar zu machen. Die 97. Perzentile entspricht einem Z-Wert von 1,89, die 3. Perzentile entspricht einem Z-Wert von -1,89.

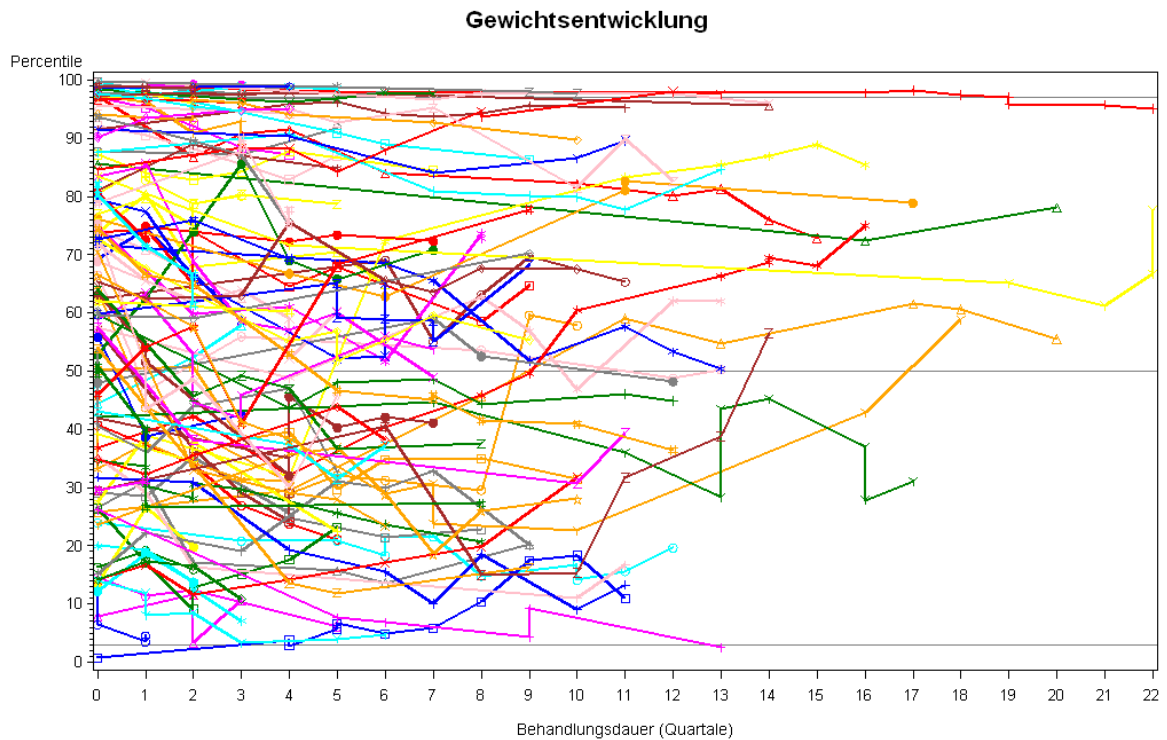


Abbildung 4 Perzentilenverläufe Gewicht

Abgebildet sind die Perzentilen des Gewichtes (y-Achse) der 111 an der Universitätsklinik Ulm untersuchten Patienten mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung unter Methylphenidatbehandlung in den jeweiligen Quartalen (x-Achse), wobei Quartal 0 der ersten Messung vor Behandlungsbeginn des jeweiligen Patienten entspricht.

Damit die Charakteristik der gesamten Gruppe beurteilt werden kann, wurden die Mittelwerte der Z-Werte in jedem Quartal errechnet und in der unten stehenden Abbildung 5 dargestellt.

Diese Graphik stellt die Mittelwerte aller Z- Werte für BMI, Größe und Gewicht dar, die zum jeweiligen Zeitpunkt gemessen wurden. Da aufgrund der retrospektiven Datenerhebung nicht jeder Patient in jedem Quartal eine Messung hat, gehen nur die Daten der Patienten in die jeweilige Mittelwertberechnung ein, welche zu diesem bestimmten Zeitpunkt einen Messwert haben (siehe Tabelle 4, Quartale). Diese Mittelwertberechnung dient lediglich dem ersten Eindruck. Um den Verlauf der Wachstumsparameter zu berechnen, werden im Folgenden linear hierarchische Modelle verwendet (s.u.). Die Graphik endet nach 8 Quartalen (2 Jahren), da nach diesem Zeitpunkt nur noch wenige, für die Gesamtgruppe nicht mehr repräsentative, Messungen erhoben wurden.

Kurvenverlauf

Die Mittelwerte der Gewichts-Z-Werte liegen zu Beginn der Beobachtungszeit bei 0,51 und nach 2 Jahren bei -0,01. Zu Beginn liegen die Werte also über Null, über dem normalen Durchschnitt ($Z=0$), nach zwei Jahren jedoch haben die Z-Werte im Mittel abgenommen und liegen nun knapp unterhalb des Durchschnittes. Diese Beobachtung gilt ebenso für den BMI und die Größe. Die Mittelwerte waren jeweils nach zwei Jahren niedriger als zu Beginn der Datenerhebung. Die Größen-Werte fallen von 0,40 auf 0,09 und die BMI-Werte von 0,4 auf -0,14.

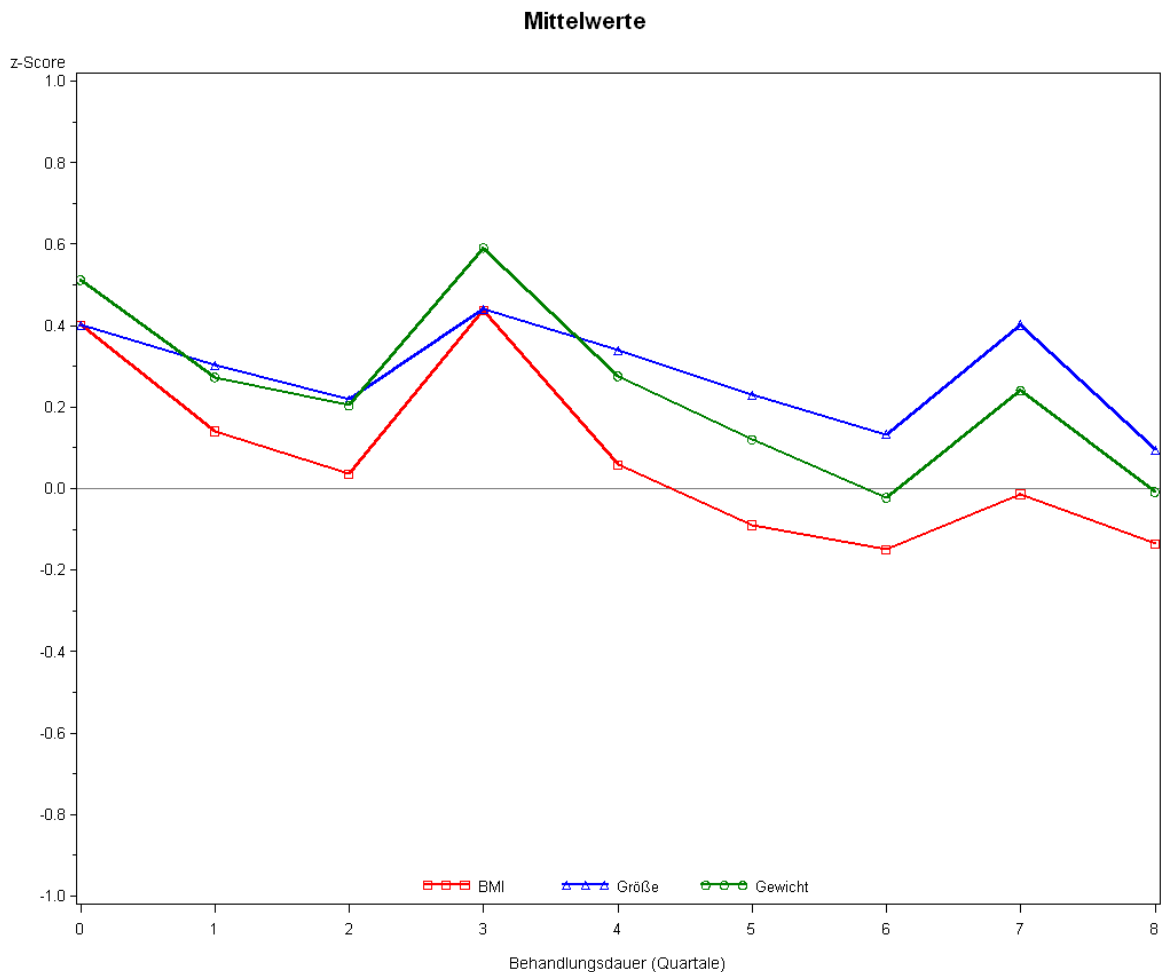


Abbildung 5 Mittelwerte der Z-Werte

Abgebildet sind die Mittelwerte der Z-Werte der 111 an der Universitätsklinik Ulm untersuchten Patienten mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung unter Methylphenidatbehandlung (y-Achse) für BMI (rot), Größe (blau) und Gewicht (grün) in den jeweiligen Quartalen (x-Achse). BMI=Body mass index

3.2.1. Gewicht

Gewicht: lineare Regression über alle Messzeitpunkte

In die Auswertung wurden die Daten von 111 Patienten aufgenommen. Die maximale Anzahl an Beobachtungen war pro Patient 12, 654 Messungen wurden verwendet.

Tabelle 6 Gewicht: Ergebnisse der linearen Regression über alle Messzeitpunkte.

Es wurden die Daten der 111 an der Universitätsklinik Ulm untersuchten Patienten mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung unter Methylphenidatmedikation verwendet. DF=Freiheitsgrade

Effekt	Schätzwert	Standardfehler	DF	t-Wert	P
Intercept	0,4383	0,1026	110	4,27	<,0001
Slope	-0,03163	0,006746	542	-4,69	<,0001

Die Tabelle 6 stellt die gruppenspezifischen Effekte über alle Messzeitpunkte dar. „Intercept“ steht für den y-Achsen Abschnitt, den Z-Wert des Gewichtes zu Beginn. „Slope“ gibt die Steigung der Regressionsgerade an. Das Gewicht nimmt insgesamt statistisch signifikant über den gesamten Verlauf ab. Die Gruppe ist zu Anfang der Messung schwerer als es in einer Normalbevölkerung zu erwarten wäre, wobei Null das zu erwartende mittlere Gewicht darstellt. Die mittleren Gewichtswerte nehmen im Verlauf der Studie ab, womit sich die Patientengruppe der Norm angleicht. Diese lineare Regressionsgerade ist in Abbildung 6 orange eingezeichnet. Über den Zeitraum von 22 Quartalen fällt die Regressionsgerade von einem Z-Wert von ca. 0,5 auf einen Z-Wert unter Null. Die Z-Wert Verläufe der einzelnen Patienten sind in grau dargestellt.

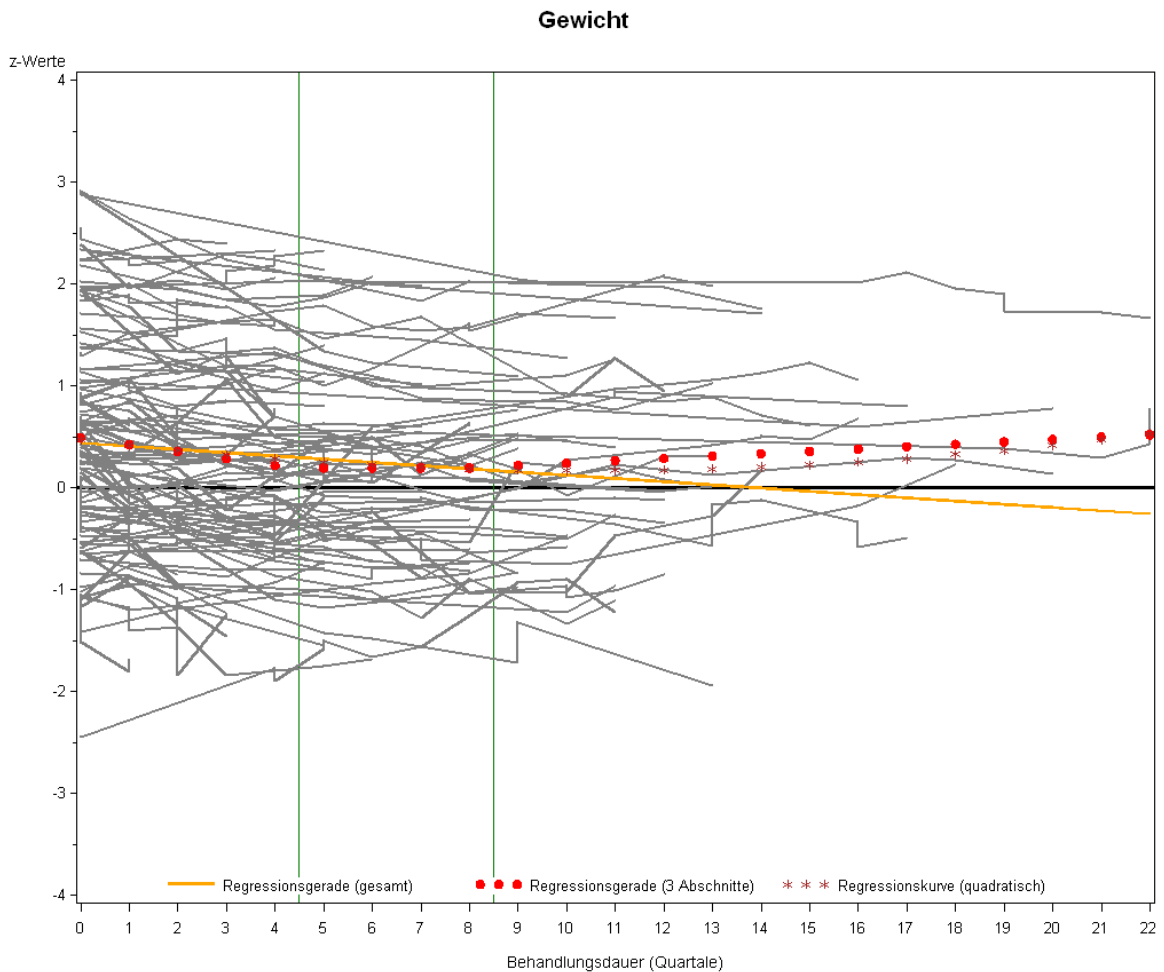


Abbildung 6 proc mixed: Gewicht

Abgebildet sind die Z-Werte (y-Achse) der 111 an der Universitätsklinik Ulm untersuchten Patienten mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung unter Methylphenidatbehandlung (grau) im jeweiligen Quartal (x-Achse), sowie die lineare Regressionsgerade (orange), die Regressionsgeraden der drei zeitlichen Abschnitte (rote Punkte) und die quadratische Regressionskurve (Sterne) für das Gewicht.

Es wurden ebenfalls die „random effects“ für jede Variable berechnet. Diese beschreiben die personenspezifischen zufälligen Effekte.

Es zeigen sich signifikante Effekte bei den Koeffizienten Intercept und Zeit, somit handelt es sich um eine heterogene Gruppe. Ein negativer Wert für die Interaktion Slope und Intercept deutet an, dass Kinder, die schwerer sind, schneller abnehmen, dies ist jedoch auf dem angesetzten 1% Niveau nicht signifikant. (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7 Gewicht: Test auf Homogenität der Gruppe über alle Messzeitpunkte.

Es wurden die Daten der 111 an der Universitätsklinik Ulm untersuchten Patienten mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung unter Methylphenidatmedikation verwendet.

Kovarianz Parameter	Schätzwert	Standardfehler	Z-Wert	P
Intercept	1,1504	0,1577	7,29	<,0001
Slope*Intercept	-0,01604	0,007760	-2,07	0,0387
Slope	0,003502	0,000654	5,35	<,0001
Residual	0,03510	0,002368	14,82	<,0001

Wie in der Einleitung bereits beschrieben (siehe Seite 8), gibt es verschiedene Theorien, wie das Wachstum durch die Methylphenidatmedikation (Dosis, Zeit, Dauer etc.) beeinflusst werden könnte. Um diese zu überprüfen wurde die lineare Regression erneut über kürzere Zeiträume bestimmt. Es wurde jeweils eine Regressionsgerade für das erste Jahr (Quartal 0 bis 4), das zweite Jahr (Quartal 5 bis 8) und eine Gerade für den Zeitraum ab zwei Jahre bis zum Ende der Beobachtung (9.-22. Quartale) geschätzt. Diese Geraden sind in Form von roten Punkten in der oben stehenden Abbildung 6 eingezeichnet. Die Geraden zeigen, dass die Z-Werte zunächst abfallen, nach 8 Quartalen jedoch wieder leicht ansteigen.

Wie viele Werte für die jeweiligen Schätzungen verwendet wurden, ist in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8 Gewicht: Einteilung in Zeiträume

Dargestellt sind die verwendeten Daten der Patienten der Universitätsklinik Ulm mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung unter Methylphenidatmedikation.

Zeitraum	Anzahl Patienten	Maximal Anzahl Beobachtungen	Anzahl Messungen
Quartal 0-4	111	9	384
Quartal 5-8	74	5	149
Quartal 9-22	48	7	121

Gewicht: lineare Regression, Quartal 0 bis 4

Zu Beginn der Messungen sind die Patienten im Mittel, wie oben bereits beschrieben, schwerer als erwartungsgemäß, sie liegen über dem Durchschnitt. Im ersten Jahr nehmen die Z-Werte signifikant ab (siehe Tabelle 9).

Auch hier wurden die personenspezifischen Effekte bestimmt. Es gibt Unterschiede zwischen den Personen in Bezug auf Gewicht bei Erstmessung (Intercept) und in der Gewichtsentwicklung. Die Interaktion der Variablen ist jedoch nicht statistisch signifikant (siehe Tabelle 10).

Gewicht: lineare Regression, Quartal 5 bis 8

Auch nach einem Jahr liegen die Z-Werte für das Gewicht weiterhin über Null, jetzt nehmen die Werte jedoch leicht zu. Die Ergebnisse für das zweite Jahr der Beobachtung sind nicht statistisch signifikant (siehe Tabelle 9).

Die personenspezifischen Effekte waren wie im ersten Jahr für die Variable Intercept und Slope signifikant. Es bestehen also weiterhin Unterschiede zwischen den Personen in Bezug auf Gewicht zu Beginn und Gewichtsentwicklung. Die Interaktion der Parameter war wie im ersten Jahr nicht signifikant (siehe Tabelle 10).

Gewicht: lineare Regression, Quartal 9 bis 22

Im 9. Quartal lagen die Z-Werte für das Gewicht immer noch über Null. Die lineare Regressionsgerade steigt in diesem Zeitraum gering an. Die Ergebnisse dieser Schätzung sind jedoch nicht statistisch signifikant (siehe Tabelle 9).

Die personenspezifischen Effekte waren wie bereits in den ersten beiden Jahren für die Variablen Intercept und Slope signifikant, jedoch nicht für die Interaktion (siehe Tabelle 10).

Tabelle 9 Gewicht: Ergebnisse der linearen Regression, eingeteilt in 3 Zeitabschnitte

Es wurden die Daten der 111 an der Universitätsklinik Ulm untersuchten Patienten mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung unter Methylphenidatmedikation verwendet. DF=Freiheitsgrade

Zeitraum	Effekt	Schätzwert	Standardfehler	DF	t-Wert	P
Quartal 0-4	Intercept	0,4930	0,1018	110	4,84	<,0001
	Slope	-0,06837	0,01068	272	-6,40	<,0001
Quartal 5-8	Intercept	0,1944	0,1496	72	1,30	0,1979
	Slope	0,000086	0,01803	75	0,00	0,9962
Quartal 9-22	Intercept	0,01118	0,2509	46	0,04	0,9647
	Slope	0,02318	0,01683	73	1,38	0,1727

Tabelle 10 Gewicht: Test auf Homogenität der Gruppe, eingeteilt in 3 Zeitabschnitte

Es wurden die Daten der 111 an der Universitätsklinik Ulm untersuchten Patienten mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung unter Methylphenidatmedikation verwendet.

Zeitraum	Kovarianz Parameter	Schätzwert	Standardfehler	Z-Wert	P
Quartal 0-4	Intercept	1,1323	0,1553	7,29	<,0001
	Slope*Intercept	-0,00528	0,01210	-0,44	0,6628
	Slope	0,007106	0,001599	4,44	<,0001
	Residual	0,02441	0,002570	9,50	<,0001
Quartal 5-8	Intercept	1,0403	0,2747	3,79	<,0001
	Slope*Intercept	-0,02991	0,02546	-1,17	0,2400
	Slope	0,007661	0,003043	2,52	0,0059
	Residual	0,01169	0,002633	4,44	<,0001
Quartal 9-22	Intercept	1,9830	0,5829	3,40	0,0003
	Slope*Intercept	-0,07620	0,03227	-2,36	0,0182
	Slope	0,004936	0,002051	2,41	0,0081
	Residual	0,01692	0,003361	5,03	<,0001

Aufgrund der Ergebnisse der linearen Regression über drei Zeitabschnitte liegt die Vermutung nahe, dass es sich um einen quadratischen Verlauf handelt. Deshalb wurde die Regression unter Annahme eines quadratischen Verlaufs erneut geschätzt.

Gewicht: quadratische Regression

Tabelle 11 Gewicht: Ergebnisse der quadratischen Regression über alle Messzeitpunkte

Es wurden die Daten der 111 an der Universitätsklinik Ulm untersuchten Patienten mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung unter Methylphenidatmedikation verwendet. DF=Freiheitsgrade

Effekt	Schätzwert	Standardfehler	DF	t-Wert	P
Intercept	0,4723	0,1026	110	4,60	<,0001
Slope	-0,05747	0,008119	541	-7,08	<,0001
Slope²	0,002735	0,000521	541	5,25	<,0001

Die Z-Werte nehmen im Verlauf der gesamten Beobachtungszeit signifikant ab. Die Z-Werte liegen zu Beginn signifikant über Null. Wenn eine quadratische Regression vorausgesetzt wird, sind die Ergebnisse ebenfalls signifikant (Slope ²) (siehe Tabelle 11). Dies bestätigt den Verlauf einer quadratischen Kurve, wie es sich bereits durch die Geraden der einzelnen Abschnitte darstellen ließ. Die Werte fallen zunächst ab, bleiben dann jedoch niedrig und nehmen sogar leicht zu. Die quadratische Regression ist ebenfalls in Abbildung 6 dargestellt.

Der BIC-Wert für den quadratischen Verlauf beträgt 424,4. Für die lineare Regression wurde ein BIC-Wert von 437,9 bestimmt. Daraus lässt sich schließen, dass hier eine quadratische Funktion besser geeignet ist, um den Z-Wert-Verlauf der Gewichtswerte darzustellen.

3.2.2. Größe

Größe: lineare Regression über alle Messzeitpunkte

In die Auswertung wurden die Daten von 111 Patienten aufgenommen. Die maximale Anzahl an Beobachtungen war pro Person 12, 641 Messungen wurden verwendet.

Zu Beginn der Beobachtung waren die 111 Kinder als Gruppe größer als die Normalbevölkerung. Über den gesamten Messzeitraum von 22 Quartalen nahmen die Z-Werte der Kinder statistisch signifikant ab (siehe Tabelle 12). Die lineare Regressionsgerade ist in der unten stehenden Graphik (Abbildung 7) in orange eingezeichnet, die Verläufe der einzelnen Personen sind wiederum in grau dargestellt.

Tabelle 12 Größe: Ergebnisse der linearen Regression über alle Messzeitpunkte

Es wurden die Daten der 111 an der Universitätsklinik Ulm untersuchten Patienten mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung unter Methylphenidatmedikation verwendet. DF=Freiheitsgrade

Effekt	Schätzwert	Standardfehler	DF	t-Wert	P
Intercept	0,3664	0,09335	110	3,92	0,0002
Slope	-0,01547	0,005134	529	-3,01	0,0027

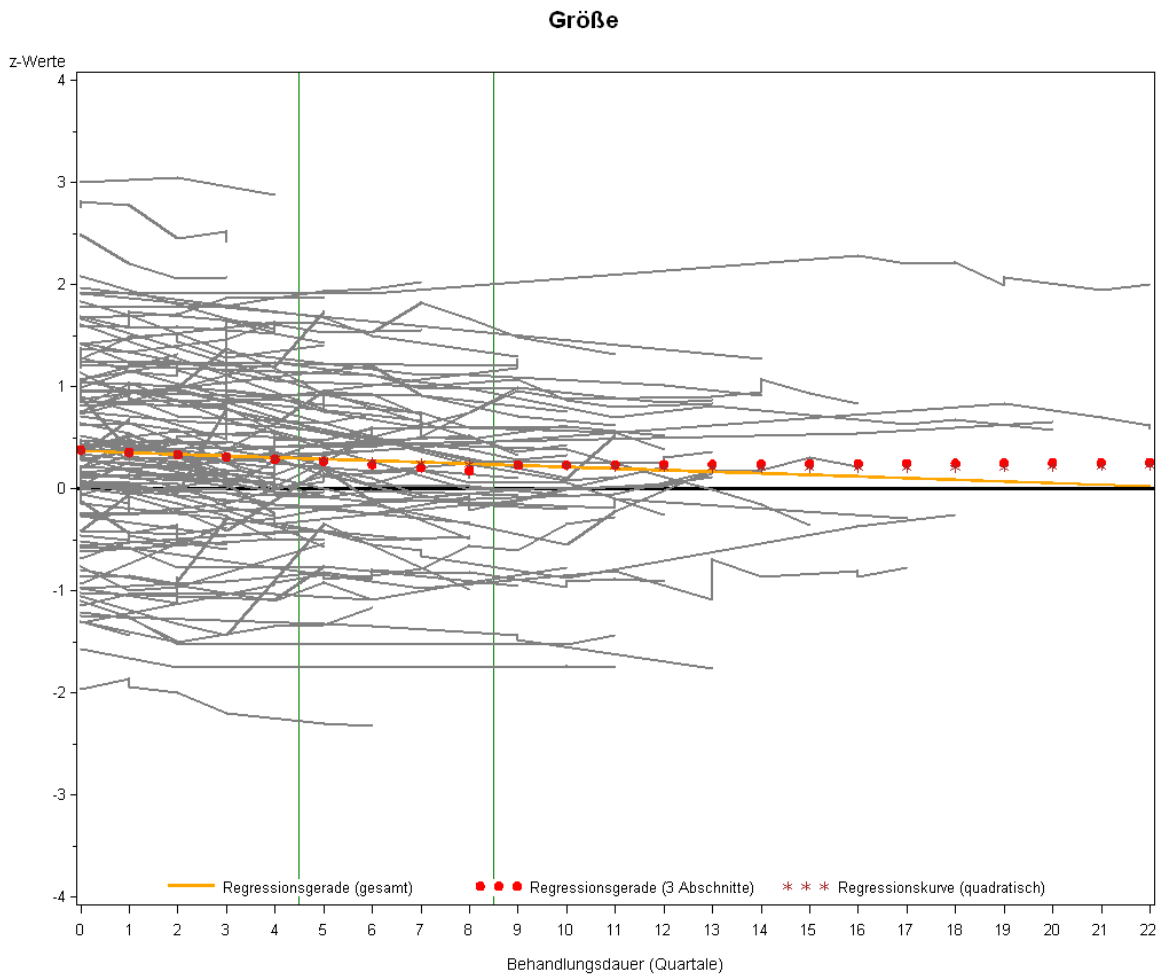


Abbildung 7 proc mixed Größe

Abgebildet sind die Z-Werte (y-Achse) der 111 an der Universitätsklinik Ulm untersuchten Patienten mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung unter Methylphenidatbehandlung (grau) im jeweiligen Quartal (x-Achse), sowie die lineare Regressionsgerade (orange), die Regressionsgeraden der drei zeitlichen Abschnitte (rote Punkte) und die quadratische Regressionskurve (Sterne) für die Größe.

Es wurden wie bei den Gewichtsauswertungen auch hier die personenspezifischen Effekte bestimmt, um die individuellen Verläufe zu beurteilen.

Die zufälligen Effekte für Intercept (Z-Wert, Größe) und Slope sind über den gesamten Zeitraum statistisch signifikant. Es besteht also ein Unterschied zwischen den Personen für die Größe zu Beginn und die Größenentwicklung. Außerdem erhielten wir ein statistisch signifikantes negatives Ergebnis für die Interaktion von Intercept und Slope. Daraus folgt, dass der Z-Wert für die Größe bei den Kindern stärker fällt, die zu Beginn der Beobachtung größer waren (siehe Tabelle 13)

Tabelle 13 Größe: Test auf Homogenität der Gruppe über alle Messzeitpunkte

Es wurden die Daten der 111 an der Universitätsklinik Ulm untersuchten Patienten mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung unter Methylphenidatmedikation verwendet.

Kovarianz Parameter	Schätzwert	Standardfehler	Z-Wert	P
Intercept	0,9557	0,1305	7,32	<,0001
Slope*Intercept	-0,01535	0,005440	-2,82	0,0048
Slope	0,002015	0,000405	4,97	<,0001
Residual	0,02117	0,001473	14,37	<,0001

Auch für die Z-Werte der Größe wurden lineare Regressionsgeraden in den drei Abschnitten (1. Jahr, 2. Jahr, 2 Jahre bis Ende) erstellt. Wie viele Werte für die Berechnungen verwendet wurden, ist der Tabelle 14 zu entnehmen. Diese Regressionsgeraden sind in Abbildung 7 mit Hilfe von roten Punkten, abgebildet. Die Geraden zeigen, wie bei den Gewichtswerten, dass die Z-Werte zunächst abfallen, nach 8 Quartalen jedoch wieder leicht ansteigen

Tabelle 14 Größe: Einteilung in Zeiträume

Dargestellt sind die verwendeten Daten der Patienten der Universitätsklinik Ulm mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung unter Methylphenidatmedikation.

Zeitraum	Anzahl Patienten	Maximale Anzahl Beobachtungen	Anzahl Messungen
Quartal 0-4	111	9	373
Quartal 5-8	74	5	148
Quartal 9-22	48	7	120

Größe: lineare Regression, Quartal 0 bis 4

Zu Beginn der Beobachtung waren, wie oben beschrieben, die Kinder etwas größer als es in einer Normalbevölkerung zu erwarten wäre. Innerhalb des ersten Jahres fallen die Z-Werte für Größe signifikant ab (siehe Tabelle 15)

Die personenspezifischen Effekte sind für den Intercept sowie für die Slope signifikant verschieden. Es besteht jedoch kein signifikanter Interaktionseffekt (siehe Tabelle 16).

Größe: lineare Regression, Quartal 5 bis 8

Auch im zweiten Jahr der Beobachtung lagen die Z-Werte signifikant über Null. Der Abfall der Werte ist in diesem Zeitraum nicht mehr signifikant (siehe Tabelle 15).

Wie im ersten Jahr sind die personenspezifischen Effekte für Intercept und Slope signifikant verschieden. Es besteht jedoch keine signifikante Korrelation (siehe Tabelle 16).

Größe: lineare Regression, Quartal 9 bis 22

Nach zwei Jahren sind die Kinder nicht mehr signifikant größer und die Z-Werte fallen nicht mehr ab (siehe Tabelle 15).

Die personenspezifischen Effekte sind wie bereits im ersten und zweiten Jahr verschieden. In diesem Zeitraum ist außerdem eine signifikant negative Interaktion festzustellen, was bedeutet, dass bei Kindern die einen hohen Z-Wert haben, dieser stärker fällt (siehe Tabelle 16).

Tabelle 15 Größe: Ergebnisse der linearen Regression, eingeteilt in 3 Zeitabschnitte

Es wurden die Daten der 111 an der Universitätsklinik Ulm untersuchten Patienten mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung unter Methylphenidatmedikation verwendet. DF=Freiheitsgrade

Zeitraum	Effekt	Schätzwert	Standardfehler	DF	t-Wert	P
Quartal 0-4	Intercept	0,3831	0,09267	110	4,13	<,0001
	Slope	-0,02370	0,008645	261	-2,74	0,0065
Quartal 5-8	Intercept	0,4222	0,1387	70	3,04	0,0033
	Slope	-0,03073	0,01440	76	-2,13	0,0361
Quartal 9-22	Intercept	0,2137	0,2270	46	0,94	0,3513
	Slope	0,001991	0,01575	72	0,13	0,8997

Tabelle 16 Größe: Test auf Homogenität der Gruppe, eingeteilt in 3 Zeitabschnitte

Es wurden die Daten der 111 an der Universitätsklinik Ulm untersuchten Patienten mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung unter Methylphenidatmedikation verwendet.

Zeitraum	Kovarianz Parameter	Schätzwert	Standardfehler	Z-Wert	P
Quartal 0-4	Intercept	0,9413	0,1286	7,32	<,0001
	Slope*Intercept	-0,00632	0,008822	-0,72	0,4736
	Slope	0,004536	0,001041	4,36	<,0001
	Residual	0,01536	0,001664	9,23	<,0001
Quartal 5-8	Intercept	1,0345	0,2331	4,44	<,0001
	Slope*Intercept	-0,04177	0,01960	-2,13	0,0331
	Slope	0,005740	0,001878	3,06	0,0011
	Residual	0,005961	0,001317	4,53	<,0001
Quartal 9-22	Intercept	1,7454	0,4709	3,71	0,0001
	Slope*Intercept	-0,07810	0,02896	-2,70	0,0070
	Slope	0,005535	0,002100	2,64	0,0042
	Residual	0,006691	0,001459	4,59	<,0001

Auch für die Variable Gewicht wurde eine quadratische Regression bestimmt.

Größe: quadratische Regression

Tabelle 17 Größe: Ergebnisse der quadratischen Regression über alle Messzeitpunkte

Es wurden die Daten der 111 an der Universitätsklinik Ulm untersuchten Patienten mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung unter Methylphenidatmedikation verwendet. DF=Freiheitsgrade

Effekt	Schätzwert	Standardfehler	DF	t-Wert	P
Intercept	0,3750	0,09348	110	4,01	0,0001
Slope	-0,02225	0,006522	528	-3,41	0,0007
Slope ²	0,000709	0,000420	528	1,69	0,0919

Für die Z-Werte der Größe gilt eine signifikante lineare Regression über den gesamten Zeitraum und die Z-Werte liegen signifikant über Null. Der quadratische Anteil (BIC-Wert=154,3) ist für diese Variable nicht signifikant (siehe Tabelle 17, Größe: quadratische Regression) und somit nicht besser als die lineare Regression (BIC-Wert=143,5). Die quadratische Regression ist ebenfalls in Abbildung 7 dargestellt.

3.2.3. Body mass index

BMI: lineare Regression über alle Messzeitpunkte

In die Auswertung wurden die Daten von 111 Patienten aufgenommen. Die maximale Anzahl an Beobachtungen war 12 pro Person, 638 Messungen wurden verwendet.

Am Anfang der Beobachtungszeit waren die Z-Werte dieser Stichprobe signifikant größer Null. Im Verlauf der Beobachtungszeit nehmen die Z-Werte signifikant ab (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18 BMI: Ergebnisse der linearen Regression über alle Messzeitpunkte

Es wurden die Daten der 111 an der Universitätsklinik Ulm untersuchten Patienten mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung unter Methylphenidatmedikation verwendet. BMI=Body mass index, DF=Freiheitsgrade

Effekt	Schätzwert	Standardfehler	DF	t-Wert	P
Intercept	0,2898	0,1064	110	2,72	0,0075
Slope	-0,02996	0,008975	526	-3,34	0,0009

Diese lineare Regressionsgerade über alle Messzeitpunkte wurde in der unten stehenden Abbildung 8 in orange dargestellt. Die Regressionsgerade beginnt positiv und fällt über den gesamten Verlauf. Ab dem 8. Quartal befindet sich die Gerade im negativen Z-Wert Bereich. Auch hier beschreiben die grauen Geraden die Verläufe der einzelnen Personen.

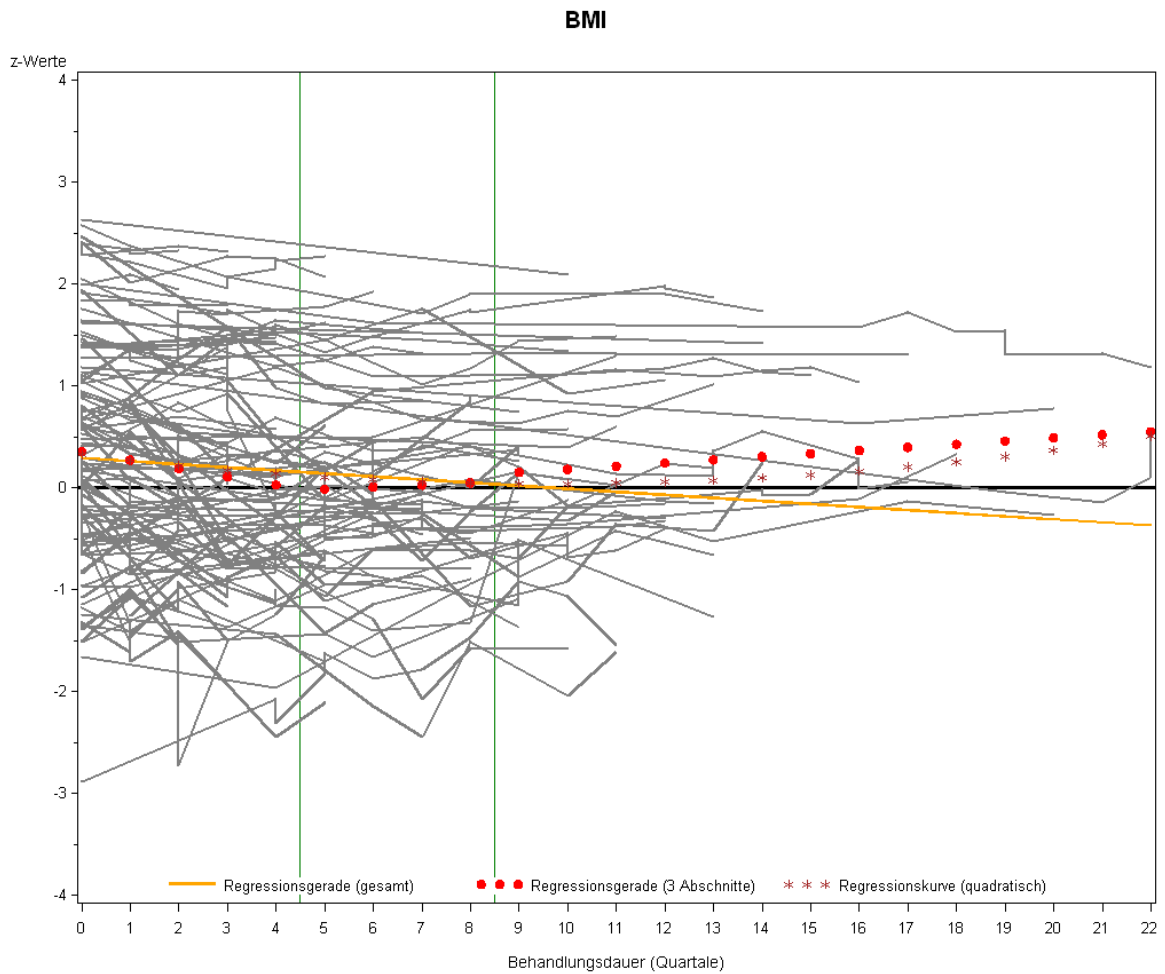


Abbildung 8 proc mixed BMI

Abgebildet sind die Z-Werte (y-Achse) der 111 an der Universitätsklinik untersuchten Patienten mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung unter Methylphenidatbehandlung (grau) im jeweiligen Quartal (x-Achse), sowie die lineare Regressionsgerade (orange), die Regressionsgeraden der drei zeitlichen Abschnitte (rote Punkte) und die quadratische Regressionskurve (Sterne) für den BMI. BMI=Body mass index

Bei den zufälligen Effekten wurden signifikante Ergebnisse für Intercept und Slope festgestellt. Es besteht also ein Unterschied zwischen den Personen für den BMI zu Beginn und der Entwicklung des BMIs im Verlauf. Es besteht kein signifikanter Interaktionseffekt (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19 BMI: Test auf Homogenität der Gruppe über alle Messzeitpunkte

Es wurden die Daten der 111 an der Universitätsklinik Ulm untersuchten Patienten mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung unter Methylphenidatmedikation verwendet. BMI=Body mass index

Kovarianz Parameter	Schätzwert	Standardfehler	Z-Wert	P
Intercept	1,2134	0,1696	7,15	<,0001
Slope*Intercept	-0,02544	0,01069	-2,38	0,0173
Slope	0,005756	0,001189	4,84	<,0001
Residual	0,07964	0,005523	14,42	<,0001

Wie auch für die anderen zwei Variablen Größe und Gewicht wurden drei lineare Regressionsgeraden für die bereits oben beschriebenen Zeitabschnitte berechnet und in der Abbildung 8 mittels roter Punkte dargestellt. Die Regressionsgeraden der drei Abschnitte fallen zunächst ab steigen jedoch nach dem 8. Quartal wieder an.

Die verwendeten Daten sind in Tabelle 20 aufgelistet.

Tabelle 20 BMI: Einteilung in Zeiträume

Dargestellt sind die verwendeten Daten der Patienten der Universitätsklinik Ulm mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung unter Methylphenidatmedikation. BMI=Body mass index

Zeitraum	Anzahl Patienten	Maximale Anzahl Beobachtungen	Anzahl Messungen
Quartal 0-4	111	9	371
Quartal 5-8	74	5	147
Quartal 9-22	48	7	120

BMI: lineare Regression, Quartal 0 bis 4

Zu Beginn der Beobachtungszeit lagen die Z-Werte signifikant über Null. Im Verlauf des ersten Beobachtungsjahres fallen die Z-Werte signifikant ab (siehe Tabelle 21).

Die personenspezifischen Effekte sind für Intercept und Slope signifikant. Es besteht jedoch kein Interaktionseffekt (siehe Tabelle 22).

BMI: lineare Regression, Quartal 5 bis 8

Im zweiten Jahr liegen die Z-Werte unter Null und es besteht eine leichte Steigung, diese Ergebnisse sind jedoch nicht signifikant (siehe Tabelle 21).

Die „random effects“ sind im zweiten Jahr nur für den Intercept signifikant. Es besteht also nur ein Unterschied zwischen den Personen für den BMI zu Beginn. Es gibt keinen signifikanten Effekt für die Variable Slope und keinen Interaktionseffekt (siehe Tabelle 22).

BMI: lineare Regression, Quartal 9 bis 22

Nach zwei Jahren liegen die Z-Werte immer noch unter Null und die Werte steigen über die Zeit leicht an. Diese Ergebnisse sind jedoch wie im zweiten Jahr nicht statistisch signifikant (siehe Tabelle 21).

Die zufälligen Effekte sind wie im zweiten Jahr wieder nur für den BMI Wert zu Beginn (Intercept) signifikant (siehe Tabelle 22).

Tabelle 21 BMI: Ergebnisse der linearen Regression, eingeteilt in 3 Zeitabschnitte

Es wurden die Daten der 111 an der Universitätsklinik Ulm untersuchten Patienten mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung unter Methylphenidatmedikation verwendet. BMI=Body mass index, DF=Freiheitsgrade

Zeitraum	Effekt	Schätzwert	Standardfehler	DF	t-Wert	P
Quartal 0-4	Intercept	0,3545	0,1062	110	3,34	0,0011
	Slope	-0,08165	0,01560	259	-5,24	<,0001
Quartal 5-8	Intercept	-0,1173	0,1910	70	-0,61	0,5409
	Slope	0,02072	0,02493	75	0,83	0,4085
Quartal 9-22	Intercept	-0,1252	0,2407	46	-0,52	0,6056
	Slope	0,03076	0,01409	72	2,18	0,0323

Tabelle 22 BMI: Test auf Homogenität der Gruppe, eingeteilt in 3 Zeitabschnitte

Es wurden die Daten der 111 an der Universitätsklinik Ulm untersuchten Patienten mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung unter Methylphenidatmedikation verwendet. BMI=Body mass index

Zeitraum	Kovarianz Paramter	Schätzwert	Standardfehler	Z-Wert	P
Quartal 0-4	Intercept	1,2058	0,1693	7,12	<,0001
	Slope*Intercept	-0,00775	0,01856	-0,42	0,6761
	Slope	0,01331	0,003359	3,96	<,0001
	Residual	0,05843	0,006321	9,24	<,0001
Quartal 5-8	Intercept	1,2535	0,4291	2,92	0,0017
	Slope*Intercept	-0,04621	0,04702	-0,98	0,3257
	Slope	0,008776	0,006302	1,39	0,0819
	Residual	0,03805	0,008485	4,48	<,0001
Quartal 9-22	Intercept	1,8087	0,5734	3,15	0,0008
	Slope*Intercept	-0,05543	0,02826	-1,96	0,0498
	Slope	0,002344	0,001561	1,50	0,0667
	Residual	0,03428	0,007262	4,72	<,0001

Für die Variable BMI wurde ebenfalls eine quadratische Regression bestimmt.

BMI: quadratische Regression

Tabelle 23 BMI: Ergebnisse der quadratischen Regression über alle Messzeitpunkte

Es wurden die Daten der 111 an der Universitätsklinik Ulm untersuchten Patienten mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung unter Methylphenidatmedikation verwendet. BMI=Body mass index, DF=Freiheitsgrade

Effekt	Schätzwert	Standardfehler	DF	t-Wert	P
Intercept	0,3267	0,1064	110	3,07	0,0027
Slope	-0,05910	0,01157	525	-5,11	<,0001
Slope ²	0,003059	0,000796	525	3,84	0,0001

Wenn eine quadratische Regression vorausgesetzt wird, sind die Ergebnisse signifikant (siehe Tabelle 23). Für den BMI ist eine quadratische Funktion (BIC=850,9) besser als die lineare (BIC=852,7) geeignet, um den Verlauf der Z-Werte darzustellen. Wie also durch die Geraden der drei Abschnitte bereits beschrieben, fällt die Kurve zunächst ab und steigt dann wieder leicht an. Die quadratische Regression ist ebenfalls in Abbildung 8 abgebildet.

3.3. Medikamentendosis

Die Patienten der Stichprobe wurden, wie im Material und Methodenteil beschrieben, in zwei Gruppen eingeteilt (Gruppe 1=niedrige Dosis, Gruppe 2=hohe Dosis, siehe Tabelle 2). Die Gesamtzahl von 109 Patienten ergibt sich dadurch, dass sich für zwei Patienten keine Dosis/kg Körpergewicht berechnen ließ. Es waren keine Gewichtswerte vorhanden, die dem jeweiligen Zeitraum der Medikamentengabe mit der entsprechenden Dosis entsprachen. Die Kinder der Gruppe 1 sind signifikant älter als die der Gruppe 2 (t-Test: $t=2,59$, $df=107$, $p=0.0110$) (siehe Tabelle 24).

Tabelle 24: Charakteristik Dosisgruppen

109 Kinder mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung, die an der Universitätsklinik Ulm untersucht wurden, wurden in zwei Gruppen nach der jeweils höchsten verabreichten Dosis Methylphenidat eingeteilt. Gruppe 1=niedrige Dosis, Gruppe 2= hohe Dosis, n=Anzahl, \bar{x} =Durchschnitt, SD=Standardabweichung

	Gruppe 1	Gruppe 2
n	37	72
Alter im \bar{x}	10,65	9,39
SD	2,53	2,32

3.3.1. Mittelwerte der Z-Werte

Kurvenverlauf: Gruppe 1: niedrige Dosis

Zu Beginn der Beobachtungszeit liegen die Mittelwerte der Z-Werte für alle drei Variablen über Null (Mittelwerte der Z-Werte für BMI=0,57, Größe=0,73, Gewicht=0,84). Im Beobachtungsverlauf fallen die Z-Werte für BMI und Gewicht unter Null, während der Z-Werte für die Größe über Null bleiben (siehe Abbildung 9).

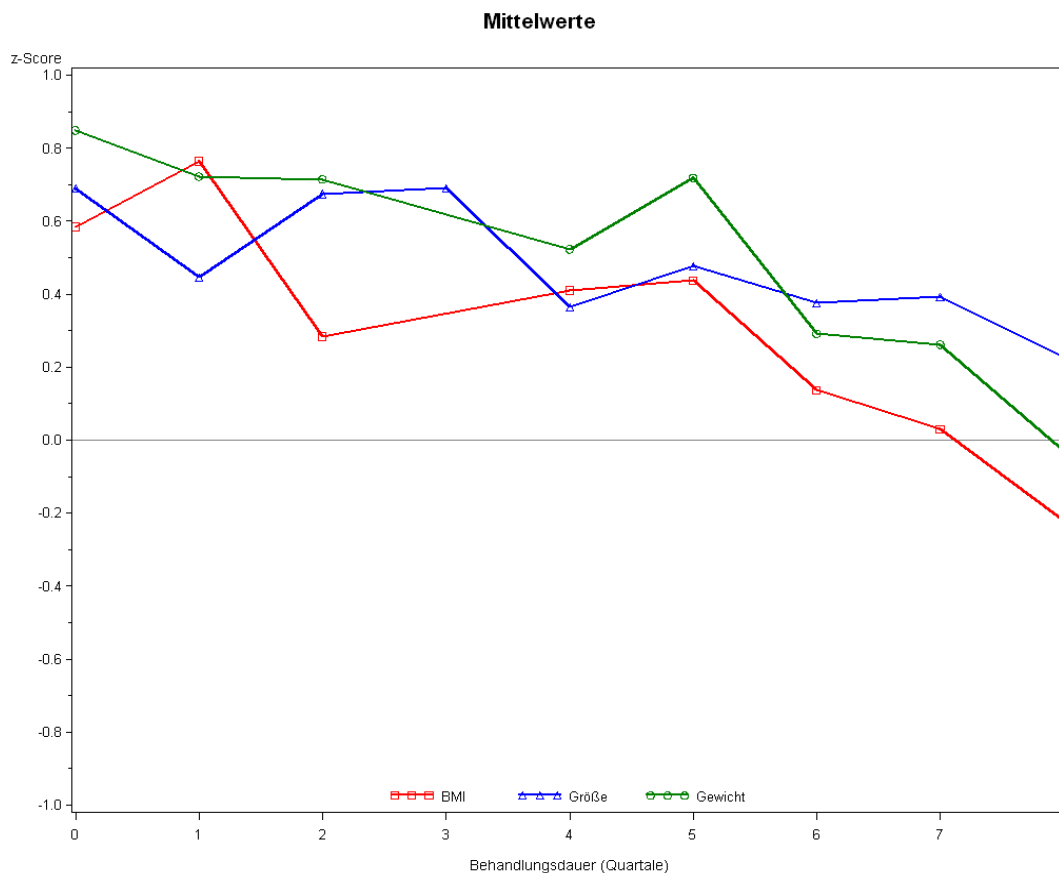


Abbildung 9 Mittelwerte Gruppe 1

Abgebildet sind die Mittelwerte der Z-Werte (y-Achse) von BMI (rot), Größe (blau) und Gewicht (grün) in den jeweiligen Quartalen (x-Achse) der Gruppe 1 (niedrige Dosis). Gruppe 1 sind 37 Kinder mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung, die an der Universitätsklinik Ulm untersucht wurden und die eine niedrige Dosis Methylphenidat erhielten. BMI=Body mass index

Kurvenverlauf: Gruppe 2: hohe Dosis

Auch in dieser Gruppe liegen die Mittelwerte der Z-Werte zu Beobachtungsbeginn für alle drei Variablen über Null, jedoch niedriger als bei Gruppe 1 (Mittelwerte der Z-Werte für BMI=0,29, Größe=0,16, Gewicht=0,32).

Die Z-Werte fallen auch in dieser Gruppe im Verlauf ab. Die Werte liegen zu Beobachtungsende um Null (siehe Abbildung 10).

Wie bereits oben erwähnt, dient diese Mittelwertberechnung lediglich dem ersten Eindruck. Um die Regression zu schätzen, wird wiederum die SAS-Anwendung „proc mixed“ verwendet. In dieser Abbildung ist jedoch bereits zu erkennen, dass die Kinder in Gruppe 1 mit der niedrigeren Dosis zu Beginn der Beobachtungszeit größer und schwerer waren als die Gruppe mit Kindern, die eine höhere Dosis bekamen.

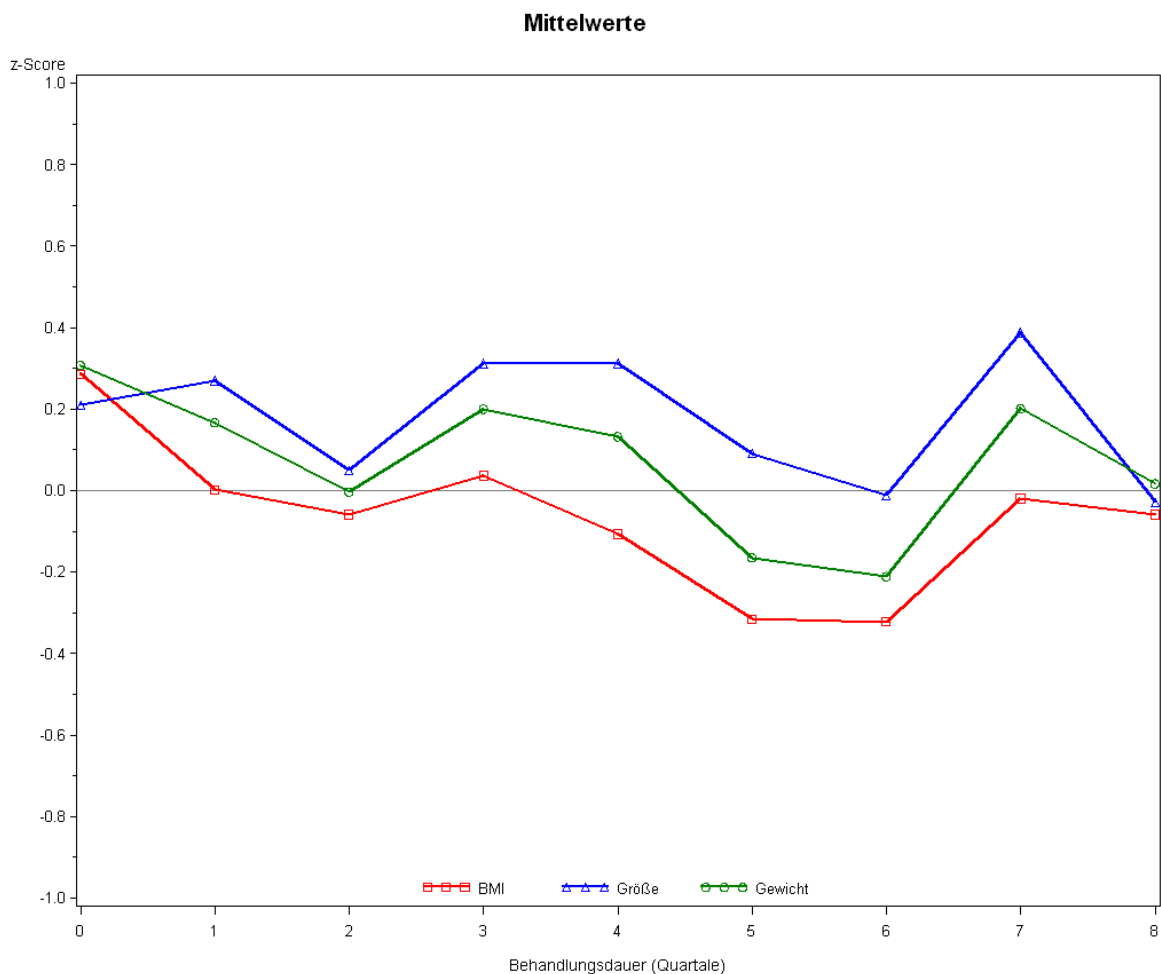


Abbildung 10 Mittelwerte Gruppe 2

Abgebildet sind die Mittelwerte der Z-Werte (y-Achse) von BMI (rot), Größe (blau) und Gewicht (grün) in den jeweiligen Quartalen (x-Achse) der Gruppe 2 (hohe Dosis). Gruppe 2 sind 72 Kinder mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung, die an der Universitätsklinik Ulm untersucht wurden und die eine hohe Dosis Methylphenidat erhielten. BMI=Body mass index

3.3.2. Gewicht/Dosis

Gewicht/Dosis: lineare Regression über alle Messzeitpunkte

In die Auswertung wurden die Daten von 109 Patienten (s.o.) aufgenommen. Die maximale Anzahl an Beobachtungen war pro Person 12, 642 Messungen wurden verwendet.

Tabelle 25 Gewicht/Dosis: Ergebnisse der linearen Regression über alle Messzeitpunkte

Es wurden die Daten von 109 an der Universitätsklinik Ulm untersuchten Patienten mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung unter Methylphenidatmedikation verwendet.

Effekt	Schätzwert	Zähler Freiheitsgrade	Nenner Freiheitsgrade	F- Statistik	P
Slope	-0,04675	1	531	13,97	0,0002
Dosis	0,5574	1	107	6,78	0,0105
Slope/Dosis	0,04186	1	531	9,18	0,0026

Wie bereits in der Berechnung ohne die Variable Dosis zeigt sich, dass die Z-Werte für das Gewicht abhängig von der Zeit statistisch signifikant abnehmen. Die Z-Werte sind im 1%-Niveau knapp nicht statistisch signifikant von der Dosis abhängig. Es besteht jedoch eine signifikante Interaktion der beiden Variablen Zeit und Dosis: bei Patienten mit hoher Dosis fallen die Z-Werte stärker ab als bei denen mit niedriger Dosis (siehe Tabelle 25).

Auch hier wurden drei einzelne lineare Regressionsgeraden für die oben beschriebenen Zeitabschnitte geschätzt. Die verwendeten Daten sind in Tabelle 26 aufgelistet.

Tabelle 26 Gewicht/Dosis: Einteilung in Zeiträume

Dargestellt sind die verwendeten Daten der Patienten der Universitätsklinik Ulm mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung unter Methylphenidatmedikation.

Zeitraum	Anzahl Patienten	Maximale Anzahl Beobachtungen	Anzahl Messungen
Quartal 0-4	109	9	380
Quartal 5-8	72	5	145
Quartal 9-22	46	7	117

Gewicht/Dosis: lineare Regression, Quartal 0 bis 4

Im ersten Jahr fallen die Z-Werte signifikant. Die Dosis hat keinen signifikanten Einfluss. Die Interaktion der beiden Variablen Dosis und Zeit ist jedoch signifikant.

Gewicht/Dosis: lineare Regression, Quartal 5 bis 8

In diesem Zeitabschnitt gibt es kein signifikantes Ergebnis mehr, weder für die Variable Dosis, noch für die Zeit oder die Interaktion.

Gewicht/Dosis: lineare Regression, Quartal 9 bis 22

Nach dem zweiten Jahr gibt es ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse (siehe Tabelle 27).

Tabelle 27 Gewicht/Dosis: Ergebnisse der linearen Regression, eingeteilt in 3 Zeitabschnitte

Es wurden die Daten von 109 an der Universitätsklinik Ulm untersuchten Patienten mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung unter Methylphenidatmedikation verwendet.

Zeitraum	Effekt	Schätz- wert	Zähler Freiheits- grad	Nenner Freiheits- grad	F- Statistik	P
Quartal 0-4	Slope	-0,09263	1	269	26,83	<,0001
	Dosis	0,5196	1	107	5,92	0,0166
	Slope/ Dosis	0,07381	1	269	11,77	0,0007
Quartal 5-8	Slope	-0,00826	1	72	0,02	0,8910
	Dosis	0,5384	1	69	2,83	0,0972
	Slope/ Dosis	0,02204	1	72	0,30	0,5852
Quartal 9-22	Slope	0,02197	1	70	1,86	0,1775
	Dosis	0,3986	1	43	0,57	0,4545
	Slope/ Dosis	0,004233	1	70	0,01	0,9051

Gewicht/Dosis: quadratische Regression

Tabelle 28 Gewicht/Dosis: Ergebnisse der quadratischen Regression über alle Messzeitpunkte

Es wurden die Daten von 109 an der Universitätsklinik Ulm untersuchten Patienten mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung unter Methylphenidatmedikation verwendet.

Effekt	Schätzwert	Zähler Freiheits- grad	Nenner Freiheits- grad	F-Statistik	P
Slope	-0,08788	1	529	36,66	<,0001
Slope ²	0,004471	1	529	25,34	<,0001
Dosis	0,5182	1	107	5,81	0,0177
Slope/Dosis	0,07518	1	529	20,49	<,0001
Slope ² /Dosis	-0,00372	1	529	12,81	0,0004

Die Z-Werte fallen über den ganzen Beobachtungszeitraum signifikant ab. Wenn eine quadratische Regression vorausgesetzt wird, sind die Ergebnisse ebenfalls signifikant (siehe Tabelle 28). Die quadratische Funktion (BIC-Wert=409,5) ist besser geeignet, um den Verlauf darzustellen als die lineare (BIC-Wert=421,8). Deshalb wird in der unten stehenden Abbildung 11 die quadratische Regression für beide Gruppen, sowie für die Gruppen 1 und 2 getrennt, dargestellt. Wie oben beschrieben, hat die Dosis keinen signifikanten Effekt. Es gibt sowohl für den linearen Anteil als auch für die quadratische Regression eine signifikante Interaktion der Variablen Zeit und Dosis (siehe Tabelle 28).

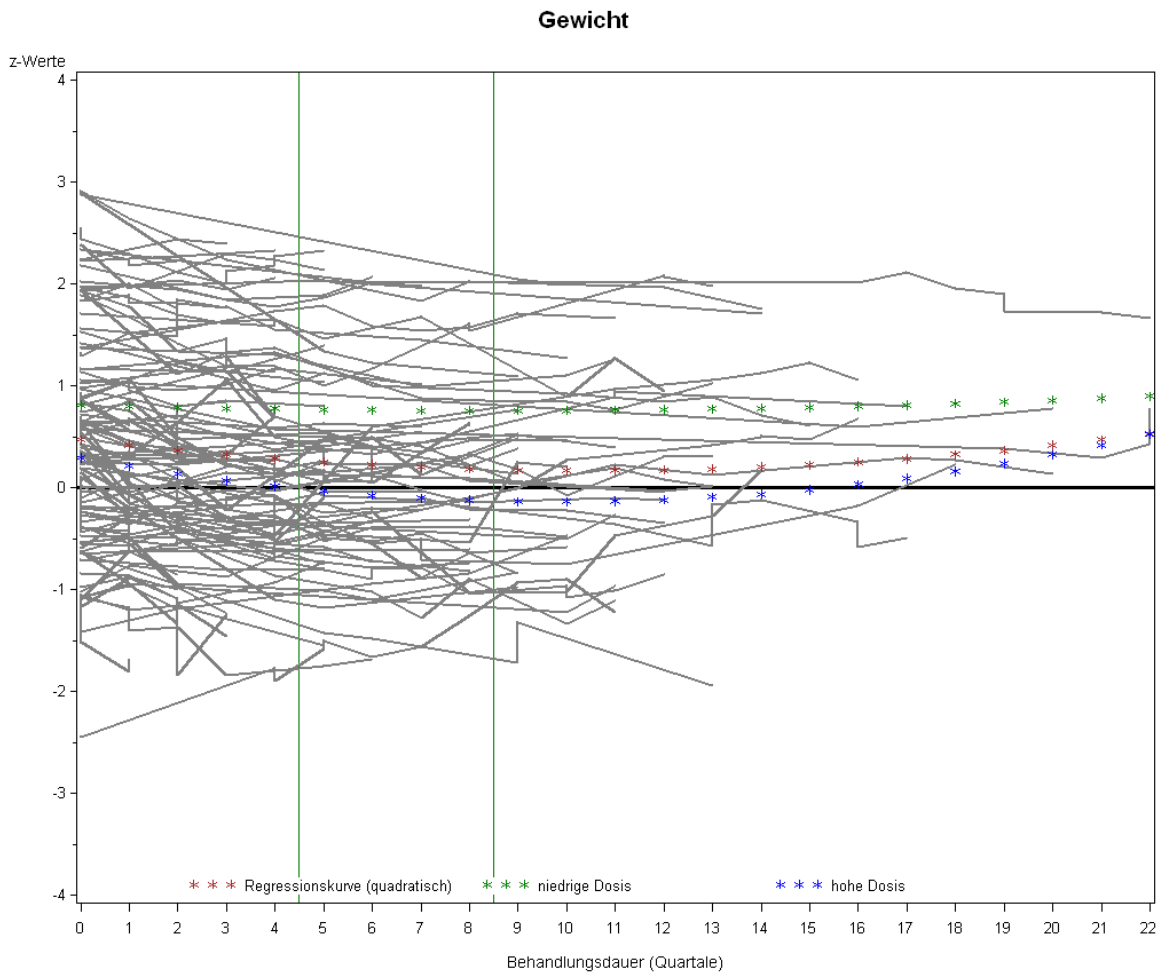


Abbildung 11 Gewicht/Dosis, quadratische Regression

Abgebildet sind die Z-Werte des Gewichtes (y-Achse) der 109 an der Universitätsklinik Ulm untersuchten Patienten mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung unter Methylphenidatbehandlung (grau) im jeweiligen Quartal (x-Achse) sowie die quadratische Regressionskurve (rot), die Regressionskurve der Gruppe mit niedriger Dosis (grün) und die Regressionskurve der Gruppe mit hoher Dosis (blau).

3.3.3. Größe/Dosis

Größe/Dosis: lineare Regression über alle Messzeitpunkte

In die Auswertung wurden die Daten von 109 Patienten (s.o.) aufgenommen. Die maximale Anzahl an Beobachtungen war pro Person 12, 631 Messungen wurden verwendet.

Tabelle 29 Größe/Dosis: Ergebnisse der linearen Regression über alle Messzeitpunkte

Es wurden die Daten von 109 an der Universitätsklinik Ulm untersuchten Patienten mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung unter Methylphenidatmedikation verwendet.

Effekt	Schätzwert	Zähler Freiheitsgrade	Nenner Freiheitsgrade	F- Statistik	P
Slope	-0,01307	1	520	7,95	0,0050
Dosis	0,5698	1	107	8,69	0,0039
Slope/Dosis	-0,00474	1	520	0,19	0,6653

Die Z-Werte fallen, wenn man die gesamte Messzeit beurteilt signifikant ab. Die Dosis hat ebenfalls einen signifikanten Effekt auf die Z-Werte. Es gibt keine Interaktion der Variablen Zeit und Dosis (siehe Tabelle 29).

Die Beobachtungszeit wurde wieder in die oben beschriebenen Zeitabschnitte unterteilt. Die verwendeten Daten sind in Tabelle 30 aufgelistet.

Tabelle 30 Größe/Dosis: Einteilung in Zeiträume

Dargestellt sind die verwendeten Daten der Patienten der Universitätsklinik Ulm mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung unter Methylphenidatmedikation.

Zeitraum	Anzahl Patienten	Maximale Anzahl Beobachtungen	Anzahl Messungen
Quartal 0-4	109	9	370
Quartal 5-8	72	5	145
Quartal 9-22	46	7	116

Größe/Dosis: lineare Regression, Quartal 0 bis 4

Im ersten Jahr der Beobachtungszeit hat die Zeit keinen signifikanten Effekt. Die Dosis hat jedoch einen signifikanten Effekt auf die Z-Werte. Es gibt keine Interaktion der beiden Variablen Zeit und Dosis.

Größe/Dosis: lineare Regression, Quartal 5 bis 8 und Quartal 9 bis 22

Wie bei der Analyse der Z-Werte für Gewicht, gab es auch bei der Größe nach dem ersten Jahr keine signifikanten Ergebnisse mehr (siehe Tabelle 31).

Tabelle 31 Größe/Dosis: Ergebnisse der linearen Regression, eingeteilt in 3 Zeitabschnitte

Es wurden die Daten von 109 an der Universitätsklinik Ulm untersuchten Patienten mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung unter Methylphenidatmedikation verwendet.

Zeitraum	Effekt	Schätz- wert	Zähler Freiheits- grad	Nenner Freiheits- grad	F- Statistik	P
Quartal 0-4	Slope	-0,03176	1	259	4,89	0,0279
	Dosis	0,5649	1	107	8,66	0,0040
	Slope/ Dosis	0,02289	1	259	1,55	0,2140
Quartal 5-8	Slope	-0,04268	1	73	2,39	0,1261
	Dosis	0,01320	1	68	0,00	0,9647
	Slope/ Dosis	0,03793	1	73	1,53	0,2201
Quartal 9-22	Slope	-0,01429	1	69	0,10	0,7537
	Dosis	0,1763	1	43	0,15	0,7016
	Slope/ Dosis	0,03801	1	69	1,61	0,2083

Größe/Dosis: quadratische Regression

Tabelle 32 Größe/Dosis: Ergebnisse der quadratischen Regression über alle Messzeitpunkte

Es wurden die Daten von 109 an der Universitätsklinik Ulm untersuchten Patienten mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung unter Methylphenidatmedikation verwendet.

Effekt	Schätzwert	Zähler Freiheits- grad	Nenner Freiheits- grad	F-Statistik	P
Slope	-0,02093	1	518	11,04	0,0010
Slope ²	0,000856	1	518	3,24	0,0725
Dosis	0,5699	1	107	8,67	0,0040
Slope/Dosis	-0,00355	1	518	0,07	0,7951
Slope ² /Dosis	-0,00019	1	518	0,05	0,8245

Bei der Variable Größe gibt es keine signifikanten Ergebnisse, wenn eine quadratische Regression vorausgesetzt wird (siehe Tabelle 32). Da hier eine lineare Funktion den Verlauf besser beschreibt (BIC linear=139,4, BIC quadratisch=162,1), sind für die Größe die Verläufe der gesamten Gruppe und der einzelnen Gruppen als lineare Regression dargestellt (siehe Abbildung 12). Die Dosis hat einen signifikanten Effekt auf die Z-Werte der Größe. Es gibt keine Interaktion der Variablen Zeit und Dosis (siehe Tabelle 32).

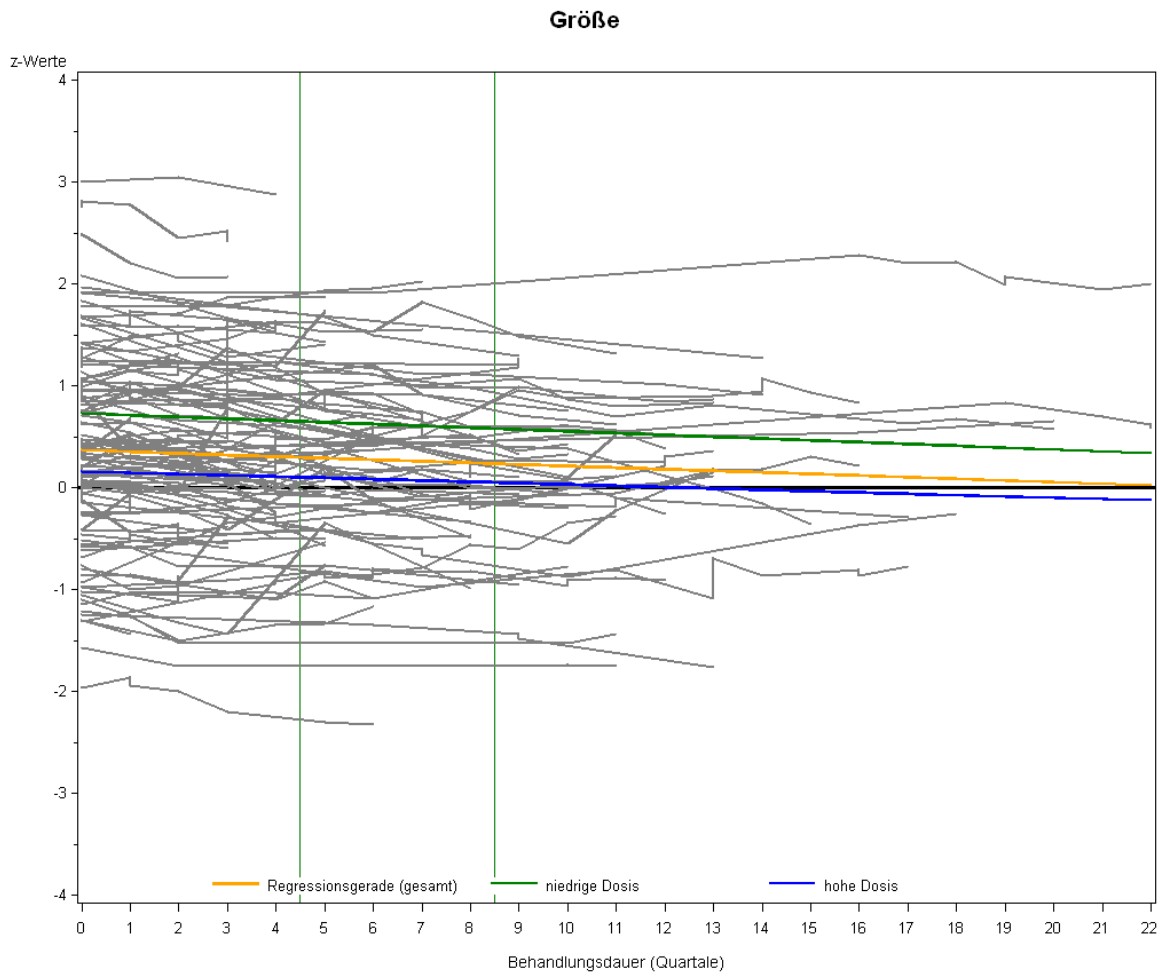


Abbildung 12 Größe/Dosis, lineare Regression

Abgebildet sind die Z-Werte der Größe (y-Achse) der 109 an der Universitätsklinik Ulm untersuchten Patienten mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung unter Methylphenidatbehandlung (grau) im jeweiligen Quartal (x-Achse) sowie die Regressionsgerade der gesamten Stichprobe (gelb), die Regressionsgerade der Gruppe mit niedriger Dosis (grün) und die Regressionsgerade der Gruppe mit hoher Dosis (blau).

3.3.4. BMI/Dosis

BMI/Dosis: lineare Regression über alle Messzeitpunkte

In die Auswertung wurden die Daten von 109 Patienten (s.o.) aufgenommen. Die maximale Anzahl an Beobachtungen war pro Person 12, 628 Messungen wurden verwendet.

Tabelle 33 BMI/Dosis: Ergebnisse der linearen Regression über alle Messzeitpunkte

Es wurden die Daten von 109 an der Universitätsklinik Ulm untersuchten Patienten mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung unter Methylphenidatmedikation verwendet. BMI=Body mass index

Effekt	Schätzwert	Zähler Freiheitsgrade	Nenner Freiheitsgrade	F- Statistik	P
Slope	-0,04965	1	517	6,32	0,0123
Dosis	0,3727	1	107	2,74	0,1007
Slope/Dosis	0,05304	1	517	8,30	0,0041

Wenn man Dosis als zusätzliche Variable verwendet, lässt sich kein signifikanter Abfall der Z-Werte (im 1%-Niveau) über die Zeit mehr erkennen. Die Dosis hat ebenfalls keinen Effekt auf die BMI-Z-Werte. Es besteht jedoch eine signifikante Interaktion der beiden Variablen Zeit und Dosis (siehe Tabelle 33).

Die Beobachtungszeit wurde wieder in die oben beschriebenen Zeitabschnitte unterteilt. Die verwendeten Daten sind in Tabelle 34 aufgelistet.

Tabelle 34 BMI/Dosis: Einteilung in Zeiträume

Dargestellt sind die verwendeten Daten der Patienten der Universitätsklinik Ulm mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung unter Methylphenidatmedikation. BMI=Body mass index

Zeitraum	Anzahl Patienten	Maximale Anzahl Beobachtungen	Anzahl Messungen
Quartal 0-4	109	9	368
Quartal 5-8	72	5	144
Quartal 9-22	46	7	116

BMI/Dosis: lineare Regression, Quartal 0 bis 4

Im ersten Jahr der Beobachtungszeit nehmen die Z-Werte signifikant ab. Die Dosis hat keinen Effekt auf die Z-Werte und es gibt keine Interaktion von Zeit und Dosis.

BMI/Dosis: lineare Regression, Quartal 5 bis 8 und Quartal 9 bis 22

Nach einem Jahr gibt es keine signifikanten Ergebnisse für den Effekt Zeit, Dosis oder deren Interaktion (siehe Tabelle 35).

Tabelle 35 BMI/Dosis: Ergebnisse der linearen Regression, eingeteilt in 3 Zeitabschnitte

Es wurden die Daten von 109 an der Universitätsklinik Ulm untersuchten Patienten mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung unter Methylphenidatmedikation verwendet. BMI=Body mass index

Zeitraum	Effekt	Schätzwert	Zähler Freiheitsgrad	Nenner Freiheitsgrad	F-Statistik	P
Quartal 0-4	Slope	-0,1077	1	257	17,57	<,0001
	Dosis	0,3034	1	107	1,79	0,1832
	Slope/ Dosis	0,08118	1	257	6,43	0,0118
Quartal 5-8	Slope	0,03137	1	72	0,15	0,7036
	Dosis	0,8759	1	68	4,44	0,0388
	Slope/ Dosis	-0,04128	1	72	0,54	0,4645
Quartal 9-22	Slope	0,03987	1	69	4,12	0,0462
	Dosis	0,3639	1	43	0,52	0,4758
	Slope/ Dosis	-0,01863	1	69	0,38	0,5381

BMI/Dosis: quadratische Regression

Tabelle 36 BMI/Dosis: Ergebnisse der quadratischen Regression über alle Messzeitpunkte

Es wurden die Daten von 109 an der Universitätsklinik Ulm untersuchten Patienten mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung unter Methylphenidatmedikation verwendet. BMI=Body mass index

Effekt	Schätzwert	Zähler Freiheits- grad	Nenner Freiheits- grad	F-Statistik	P
Slope	-0,1072	1	515	18,41	<,0001
Slope ²	0,006157	1	515	13,77	0,0002
Dosis	0,2990	1	107	1,73	0,1914
Slope/Dosis	0,1138	1	515	23,54	<,0001
Slope ² /Dosis	-0,00648	1	515	17,04	<,0001

Es gibt ebenfalls ein signifikantes Ergebnis, wenn eine quadratische Regression vorausgesetzt wird (siehe Tabelle 36). Das quadratische Modell (BIC-Wert=828.2) ist wie beim Gewicht besser als das lineare Modell (BIC-Wert=834,6) geeignet, um den Verlauf der Z-Werte darzustellen. Deshalb ist auch hier die Regression für die gesamte Gruppe sowie für beide Gruppen getrennt als quadratische Regression in Abbildung 13 dargestellt.

Die Dosis hat keinen Effekt auf die Z-Werte des BMI. Für den linearen Anteil und das quadratische Modell gibt es eine signifikante Interaktion der Variablen Zeit und Dosis (siehe Tabelle 36).

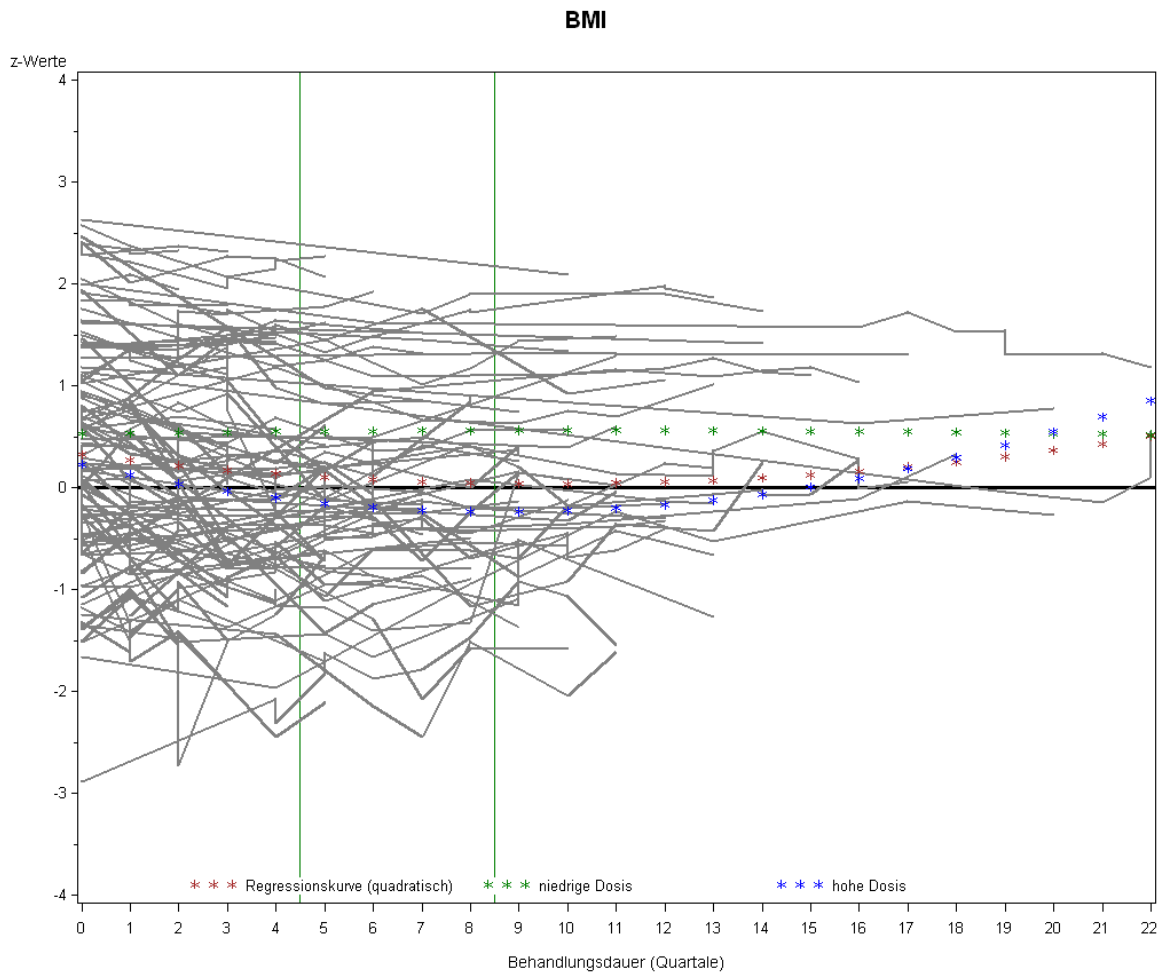


Abbildung 13 BMI/Dosis, quadratische Regression

Abgebildet sind die Z-Werte des BMI (y-Achse) der 109 an der Universitätsklinik Ulm untersuchten Patienten mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung unter Methylphenidatbehandlung (grau) im jeweiligen Quartal (x-Achse) sowie die quadratische Regressionskurve (rot), die Regressionskurve der Gruppe mit niedriger Dosis (grün) und die Regressionskurve der Gruppe mit hoher Dosis (blau). BMI=Body mass index

3.4 Komedikation

In dieser Stichprobe erhielten 18 von 111 Patienten (16,2%) neben Methylphenidat ein weiteres Medikament. Eine Komedikation bekamen 5 von insgesamt 13 Mädchen (38,5 %) und 13 von 98 Jungen (13,3 %).

Die statistische Auswertung „procedure mixed“ wurde erneut durchgeführt und Komedikation als eine zusätzliche Variable eingesetzt. Hierbei zeigte sich, dass für die Variablen Größe und Gewicht die Komedikation keinen Effekt auf das Wachstum hatte. Die beiden Gruppen (mit und ohne Komedikation) scheinen sich in Gewicht und Größe nicht zu unterscheiden, wobei zu beachten ist, dass diese Gruppen in der Anzahl ihrer Personen sehr unterschiedlich sind und es somit schwer ist, einen Vergleich herzustellen.

Wie viele Werte für diese Berechnungen verwendet wurden, ist in Tabelle 37 aufgeführt. Die Ergebnisse der Auswertung sind in den Tabellen 38 und 39 dargestellt.

Tabelle 37 Analyse des Effektes der Komedikation

Dargestellt sind die verwendeten Daten der Patienten der Universitätsklinik Ulm mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung unter Methylphenidatmedikation.

	Anzahl Patienten	Maximale Anzahl Beobachtungen	Anzahl Messungen
Größe	111	12	641
Gewicht	111	12	654

Tabelle 38 Ergebnisse der Komedikationseffekte auf die Größe

Es wurden die Daten von 111 an der Universitätsklinik Ulm untersuchten Patienten mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung unter Methylphenidatmedikation verwendet. Ko=Komedikation

Effekt	Schätzwert	Zähler Freiheitsgrade	Nenner Freiheitsgrade	F-Statistik	P
Slope	0,000795	1	528	1,97	0,1610
Ko	0,3402	1	109	1,82	0,1804
Slope/Ko	-0,01994	1	528	2,33	0,1277

Tabelle 39 Ergebnisse der Komedikationseffekte auf das Gewicht

Es wurden die Daten von 111 an der Universitätsklinik Ulm untersuchten Patienten mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung unter Methylphenidatmedikation verwendet. Ko= Komedikation

Effekt	Schätzwert	Zähler Freiheits- grade	Nenner Freiheits- grade	F-Statistik	P
Slope	0,001804	1	541	4,90	0,0273
Ko	0,04263	1	109	0,02	0,8791
Slope/Ko	-0,04092	1	541	5,89	0,0155

3.5. Übergewicht

Die 20 schwersten Patienten hatten jeweils Gewichtswerte, die über der 97. Perzentile lagen. Bei 10 dieser 20 Patienten ließ sich das Geburtsgewicht ermitteln. Im Durchschnitt lagen diese 10 Kinder bei Geburt auf der 52,5. Perzentile. Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen aktuellem Übergewicht und besonders niedrigem oder hohem Geburtsgewicht.

4. Diskussion

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden Effekte unterschiedlicher Dosierungen von Methylphenidat auf das Wachstum (Größe und Gewicht)¹ von Kindern mit ADHS untersucht.

Das Wachstum von Kindern unter einer Medikation mit Methylphenidat wurde vor allem im ersten Jahr der Behandlung gehemmt. Insbesondere die Gewichtsentwicklung unter MPH-Behandlung war dosisabhängig. Kinder mit einer hohen Dosis MPH (mg/kg Körpergewicht) hatten am Anfang ihrer Behandlung stärker fallende Z-Werte für das Gewicht.

4.1. Stichprobe

Das Verhältnis von Jungen zu Mädchen war in dieser Stichprobe 7:1. Dies entspricht den Angaben, dass vor allem in klinischen Stichproben deutlich mehr Jungen als Mädchen mit ADHS diagnostiziert werden. In schulbasierten Untersuchungen verringert sich dieser starke Unterschied der ADHS-Prävalenz zwischen Mädchen und Jungen (Biederman et al. 2005). Offensichtlich fällt die ADHS bei Mädchen seltener auf und wird demzufolge seltener diagnostiziert und behandelt. Dies könnte unter anderem daran liegen, dass die hyperkinetischen Symptome bei Mädchen weniger stark ausgeprägt sind (Nahlik 2004).

Die Kinder dieser Stichprobe waren zu Beginn der Beobachtungszeit zwischen 5 und 16 Jahren alt (siehe Abbildung 1).

Die hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens (F 90.1) wurde am häufigsten diagnostiziert (63,1%). Die einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung (F 90.0) hingegen war bei den Kindern unserer Stichprobe seltener (33,3%). Bei 43,2% der Kinder wurden zusätzlich komorbide Störungen festgestellt, entweder weitere klinisch-psychiatrische Syndrome (Achse I) oder Achse-II-Diagnosen (umschriebene Entwicklungsstörungen). Am häufigsten trat die Lese-Rechtschreibstörung (bei 16 Kindern=14,4%) auf. Dies deckt sich auch mit den Angaben in der Literatur (Germano et al. 2010).

¹ „Wachstum“ bezieht sich im Folgenden auf Größen- und Gewichtszunahme

Diese Studie wertete Daten von Patienten einer universitären Institutsambulanz (Kinder- und Jugendpsychiatrische Institutsambulanz, KJP-PIA) aus. Aufgaben einer KJ-PIA umfassen nach dem Sozialgesetzbuch V § 118 (1) die psychiatrische und psychotherapeutische Behandlung von Kindern und Jugendlichen, die nach Art, Schwere und Dauer der Erkrankung oder wegen Unerreichbarkeit geeigneter Versorgungsangebote auf die Behandlung in einer Klinikambulanz angewiesen sind. Dieser Umstand erklärt die hohe Komorbiditätsrate und die hohe Anzahl der Diagnose „Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens (ICD 10 F 90.1). Weniger komplexe Fälle werden in der Regel von niedergelassenen Kinderärzten oder Kinder- und Jugendpsychiatern in privaten Praxen betreut.

2007 untersuchten Willcutt et al. in einer Zwillingsstudie die Komorbidität von ADHS und Leseschwäche. Die Stichprobe bestand aus 99 monozygoten und 80 dizygoten Zwillingspaaren, von denen mindestens ein Zwilling eine Leseschwäche hatte und 83 monozygoten und 78 dizygoten Zwillingspaaren, von denen mindestens einer ADHS hatte. 40% der Probanden erfüllten die Kriterien für beide Störungen. Die Analyse zeigte eine gemeinsame genetische Disposition für ADHS und Leseschwäche, evtl. bedingt durch pleiotrope Gene. (Willcutt et al. 2007). Kinder mit beiden Störungen zeigten auch stärkere kognitive Defizite. Auswirkungen auf das Verhalten und die schulischen Leistungen scheinen stärker zu sein als bei Kindern, die nur eine ADHS ohne weitere Begleiterkrankungen haben (Germano et al. 2010).

23,4% der Kinder unserer Stichprobe hatten zusätzlich eine somatische Diagnose (Achse IV). Adipositas trat mit 11% am häufigsten auf. Adipositas ist definiert als BMI-Wert über der 97. Perzentile (Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter 2011). Aktuell liegt nach Pigeot et al. die Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland bei 3-17% (Pigeot et al. 2010).

17% der Kinder erhielten zusätzlich zu MPH ein weiteres Medikament. Am häufigsten (12 von 111 Patienten=10,8%) wurde die Substanz Risperidon (Risperdal®) zusätzlich rezeptiert. Kinder, die zusätzlich Risperidon einnahmen, hatten zusätzlich folgende relevante Diagnosen: überwiegend hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens (F 90.1) (n=9), depressive Episode (F 32) (n=1), Trichotillomanie (F 63.3) (n=1) oder auf der Achse II ein Asperger-Syndrom

(F 84.5) (n=1). Komedikation hatte in unserer Auswertung keinen Effekt auf das Wachstum der Kinder und Jugendlichen (siehe Tabellen 38 und 39).

In unserer Studie lagen die Durchschnittswerte der individuellen Höchstdosis von Methylphenidat bei 0,81 mg/kg/d. Die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie empfiehlt eine Dosis von 0,3-1 mg/kg für alle Methylphenidatpräparate (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie 2007).

Wie bereits beschrieben, wurden die Patienten dieser Stichprobe in zwei Dosisgruppen (siehe Tabelle 2) unterteilt. Die beiden Gruppen unterschieden sich schon vor Therapie in Größe, Gewicht und BMI (siehe Abbildungen 9 und 10). In der Gruppe mit niedrigerer Dosis lagen die Mittelwerte der Z-Werte für alle drei Variablen zu Beginn deutlicher über Null als bei der Gruppe mit hoher Dosis. Kinder der Dosis Gruppe 1 (niedrige Dosis, n=37, durchschnittliches Alter=10,65 Jahre) waren signifikant älter als die Kinder der Gruppe 2 (hohe Dosis, n=72, durchschnittliches Alter=9,39 Jahre). Ältere Kinder scheinen niedrigere Dosen MPH pro Kilogramm zu bekommen. Dies entspricht der klinischen Praxis, es besteht keine Linearität in der Dosisanpassung mit dem Gewicht.

4.2. Statistik

Prospektive Studien, die sich mit Z-Wertverläufen von Größe und Gewicht befassen (z.B. Spencer et al. 2006), werden in der Regel mittels Varianzanalysen (ANOVA) ausgewertet. Hierfür sind jedoch identische Messwertzeitpunkte bei den Studienteilnehmern nötig (z.B. vor Medikamentengabe, nach 8 Wochen, 16 Wochen etc.). In der klinischen Routine erfolgt eine so konsequente zeitgleiche Erhebung der Messparameter nicht (Messzeitpunkte vor Medikation und dann einmalig im Quartal), so dass in der vorliegenden retrospektiven Studie zur Auswertung ein hierarchisches Modell herangezogen wurde.

Es wurde das Programm SAS mit der Auswertungsprozedur „Procedure mixed“ verwendet. Diese Methode ermöglicht, Daten von verschiedenen Messzeitpunkten und auch unterschiedlicher Anzahl von Messungen in die Auswertung einfließen zu lassen. Z-Werte wurden gewählt, um die Ergebnisse mit großen Studien wie z.B. der Multimodal Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder Study

(MTA) (MTA Cooperative Group 1999) und Preschool ADHD Treatment Study (PATS) (Swanson et al. 2006) (siehe auch Tabelle 40) vergleichen zu können. Das hohe Signifikanzniveau von $p < 0,01$ wurde angesetzt, um den Limitationen einer retrospektiven Studie Rechnung zu tragen.

Tabelle 40 wichtigste Studien zu Wachstum unter MPH

n=Anzahl der Probanden, J=Jahr, Mo=Monate, d=Tag, h=Größe, w=Gewicht, \emptyset =Durchschnitt, \downarrow =Z-Werte nehmen ab, MPH=Methylphenidat, MTA=Multimodal Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder Study, PATS=Preschool ADHD Treatment Study

Studie	Autoren	Jahr	Studientyp	Studienpopulation	Zeitraum	Vor Behandlung (Z-Wert)	Effekt MPH auf Größe	Effekt MPH auf Gewicht
MTA	Swanson et al.	07	Follow-up	n=370 7- 9,9 J.	3 J.	h=+0,357 w=+0,617	\downarrow	\downarrow
PATS	Swanson et al.	06	Follow-up	n=140 3- 5,5 J.	495 d	h= +0,45 w= +0,787	\downarrow (-1,38 cm/J.)	\downarrow (-1,32 kg/J)
	Charach et al.	06	Follow-up	n=79 6-12 J.	5 J.	h=+0,17 w=+0,19	\downarrow	\downarrow
	Spencer et al.	06	Pro-spektiv	n=178 6-13 J.	21 Mo	h=-0,022 w=+0,163	21 Mo: \emptyset 0,23cm < Norm	21 Mo: \emptyset 1,23kg < Norm

(Spencer et al. 2006, Swanson et al. 2007, Swanson et al. 2006, Charach et al. 2006)

4.3. Gewicht

In unserer Stichprobe waren die Kinder und Jugendlichen zu Beginn des Beobachtungszeitraums schwerer (Z-Wert = +0.4383, $p < 0,0001$) als in der Normalbevölkerung. Die Z-Werte der gesamten Gruppe nahmen im Verlauf signifikant ab ($p < 0,0001$; siehe Abbildung 6). Dieser Effekt zeigte sich besonders im ersten Jahr der Behandlung mit einem Methylphenidat-Präparat. Das Ausgangsgewicht vor Behandlung hatte keinen Einfluss auf den Gewichtsverlauf. Adipositas (BMI \geq 97. Perzentile), die häufigste somatische Nebendiagnose (11%), hatte ebenfalls keinen Einfluss.

Hohe Gewichtswerte zu Beginn der Beobachtungszeit könnten dadurch zustande kommen, dass Kinder mit ADHS ein erhöhtes Risiko für Übergewicht haben im Vergleich zu Kindern ohne ADHS (Waring et al. 2008).

Waring et al. analysierten Daten von 62 887 Kindern und Jugendlichen zwischen 5 und 17 Jahren, die im Rahmen des „National Survey of Children`s Health“ 2003 bis 2004 in den USA erhoben wurden. Die Autoren fanden ein 1,5 fach erhöhtes Risiko für Übergewicht bei nicht medizierten Kindern mit ADHS und ein 1,6 fach erhöhtes Risiko für Untergewicht bei medikamentös behandelten Kindern mit ADHS im Vergleich zu Kindern ohne eine Diagnose (Waring et al. 2008).

In einer national repräsentativen Umfrage von 2863 Eltern und ihren Kindern, die zwischen 11 und 17 Jahre alt waren, wurden Größe und Gewicht gemessen. 4,2% der Kinder und Jugendlichen erfüllten die Kriterien für ADHD. Bei übergewichtigen Kindern fand sich eine deutlich höhere Prävalenz von ADHS (7%) als bei den Normalgewichtigen (3,5%) und den Untergewichtigen (4,9%). Eine logistische Regressionsanalyse ergab ein zweifach erhöhtes Risiko für Übergewichtige an ADHS zu erkranken. Umgekehrt galt in dieser Studie, dass Kinder mit ADHS ein um 1,9 erhöhtes Risiko für Übergewicht hatten (Erhart et al. 2012).

2009 untersuchten Ptacek et al. in einer Übersichtsarbeit Studien, die sich mit dem Gewicht bei Kindern mit ADHS ohne Medikation befassten. Kinder mit ADHS schienen einen höheren BMI als die Norm zu haben. Ohne dass die Autoren sich hier im Detail festlegten, stellten sie die Hypothese auf, dass endokrinologische und neurologische Veränderungen im Rahmen der ADHS-Physiologie das

Gewicht beeinflussen könnten. In den erfassten Studien wurden allerdings wichtige Einflüsse wie Größe und Gewicht der Eltern, Geburtsgewicht, sozio-ökonomische Faktoren oder familiäre Ernährungsgewohnheiten nicht berücksichtigt. Die Autoren schlussfolgerten, dass weitere Studien nötig seien, um den Zusammenhang zwischen Übergewicht und ADHS zu klären (Ptacek et al. 2009b). Die Erfassung dieser zusätzlichen Faktoren war in unserer retrospektiven Studie bedingt durch das Design nicht möglich.

Die bereits in der Einleitung dargestellten Studien MTA (MTA Cooperative Group 1999) und PATS (Swanson et al. 2006) sowie die Studie von Spencer et al. (Spencer et al. 2006) beobachteten ebenfalls, dass Kinder und Jugendliche mit ADHS zu Beginn der Behandlung schwerer waren als nach den Normwerten zu erwarten. In der PATS-Studie waren die Kinder zu Beginn im Durchschnitt 1,78 kg (Z-Wert +0,78) schwerer als die Norm (Swanson et al. 2006). Der durchschnittliche Z-Wert nicht medizierter Kinder der MTA-Studie war zu Beginn +0,6 höher (Swanson et al. 2007). Bei Spencer et al. betrug der durchschnittliche Z-Wert am Anfang der Beobachtung +0,163 (Spencer et al. 2006).

In unserer Studie waren die Ausgangs-Z-Werte für das Gewicht +0.4383 und fielen dann im Verlauf unter der Behandlung mit MPH ab. Dies entspricht ebenfalls den Beobachtungen der MTA (Swanson et al. 2007) und PATS (Swanson et al. 2006) Studien.

Charach et al. untersuchten 79 Kinder zwischen 6 und 12 Jahren mit ADHS über einen Zeitraum von bis zu 5 Jahren. Die Wachstumsparameter der mit MPH behandelten Kinder wurden jährlich gemessen und wie in unserer Studie mit den Normwerten des CDC verglichen. Die Autoren beobachteten ebenso eine verminderte Gewichtszunahme unter MPH (Charach et al. 2006).

Wie bereits oben beschrieben, fanden Waring et al. (2008) ein 1,6 fach erhöhtes Risiko für Untergewicht bei Kindern, die mit Stimulanzien behandelt werden, im Vergleich zu Kindern ohne eine Diagnose (Waring et al. 2008).

In einer quantitativen Analyse von Longitudinalstudien, welche Wachstumsdefizite bei Kindern mit ADHS unter MPH-Medikation untersuchten, schlussfolgerten

Faraone et al. ebenfalls, dass die Therapie mit Stimulanzien zu Gewichtsdefiziten führt (Faraone et al. 2008).

2010 analysierten Zhang et al. Daten von 146 Kindern (86% Jungen) mit ADHS, die mit MPH behandelt worden waren, und 29 Kindern (79% Jungen) mit ADHS ohne MPH-Medikation. Die Kinder waren im Durchschnitt 8 Jahre alt. Wachstumsparameter wurden über einen Zeitraum von zwei bis vier Jahren erhoben. Es zeigten sich keine signifikanten Auswirkungen von Methylphenidat auf das Gewicht (Zhang et al. 2010).

Spencer et al. beobachteten, dass Effekte von MPH auf das Gewicht lediglich zu Beginn der Behandlung auftreten. Sie beschrieben fallende Z-Werte für das Gewicht in den ersten 5 Monaten, danach blieben die Werte stabil. Sie bewerteten die Effekte auf das Gewicht als klinisch nicht relevant, da diese nur zu Beginn der Behandlung auftreten und Kinder mit ADHS ohnehin schwerer als die Norm zu sein scheinen (Spencer et al. 2006), so dass hier möglicherweise eine Normalisierung eintrete.

Auch in unserer Studie zeigten sich signifikante Einflüsse des Methylphenidats lediglich im ersten Jahr der Behandlung. Limitierend muss erwähnt werden, dass die Anzahl der Messungen nach ein bis zwei Jahren Behandlung stark zurückging, so dass möglicherweise die mangelnde Signifikanz auch auf dem geringeren Datenvolumen beruht.

In unserer Studie bestand kein Zusammenhang zwischen dem Gewicht zu Beginn der Beobachtung und dem Gewichtsverlauf. Diese Beobachtung machten auch Spencer et al. (Spencer et al. 2006). Über- und normalgewichtige Kinder unterschieden sich also nicht im Ausmaß ihrer Gewichtszunahme.

Wir zeigten in unserer Arbeit, dass bei Kindern mit höherer Dosis die Z-Werte stärker mit der Zeit abnehmen als bei denen mit einer niedrigeren Dosis. Dieser Effekt ließ sich jedoch nur im ersten Jahr beobachten.

Charach et al. beschrieben eine Abnahme der Gewichtszunahme erst ab einer Dosis von 1,5mg/kg (Charach et al. 2006) (siehe auch Tabelle 40). In unserer Studie war jedoch die höchste Dosis, die je verabreicht wurde, 1,28 mg/kg. Die Durchschnittswerte der Dosis lagen bei uns für alle Präparate bei 0,81 mg/kg/d

und es wurde trotzdem ein Effekt auf das Gewicht festgestellt. In der oben erwähnten Arbeit von Faraone et al. sind mehrere Studien aufgeführt, die sich mit dem Effekt der Dosierung auf das Gewicht befassen. In einigen Studien wurde davon ausgegangen, dass eine höhere Dosis einen stärkeren Effekt auf die Gewichtszunahme habe, andere wiederum beschrieben eine Wachstumsminde- rung unabhängig von der Dosis (Faraone et al. 2008).

4.4. Größe

Zu Beginn der Beobachtungszeit waren die Kinder unserer Stichprobe nicht nur schwerer, sondern auch größer als die Normalbevölkerung (Z-Wert = +0,3664, $p < 0,0002$). Über den gesamten Zeitraum nahmen die Z-Werte für Größe ab ($p < 0,0027$; siehe Abbildung 7). Die Kinder, die besonders groß waren, hatten den größten Abfall der Z-Werte. Diese Effekte ließen sich ebenfalls nur im ersten Jahr nachweisen

Auch in der MTA (Swanson et al. 2007) und der PATS (Swanson et al. 2006) Studie waren die Kinder zu Beginn der Behandlung größer als die Norm. Entgegen diesen Beobachtungen beschrieben Spencer et al., dass die Kinder ihrer Stichprobe zu Beginn etwas kleiner waren als die Normalbevölkerung, die Z-Werte lagen sehr knapp unter Null (-0,022) (Spencer et al. 2006).

In der vorliegenden retrospektiven Datenanalyse waren die Kinder zu Beginn größer als die Norm (Abbildung 7), dies ist nicht mit der Entwicklungsverzögerungs-Hypothese von Spencer et al. zu vereinbaren. 1996 stellten Spencer et al. (Spencer et al. 1996) die Hypothese auf, dass die Wachstumsdefizite der Körpergröße mit der Störung ADHS zusammenhängen. Würden die Kinder durch die ADHS selbst bedingt langsamer wachsen, wären sie bereits zu Beginn der Behandlung kleiner (Swanson et al. 2007).

Sowohl die PATS (Swanson et al. 2006) als auch die MTA (Swanson et al. 2007) Studie fanden wie wir auch eine Abnahme der Z-Werte der Größe unter Methylphenidatbehandlung. Die Studien von Charach et al. (Charach et al. 2006) und von Faraone et al. (Faraone et al. 2008) beschrieben ebenfalls eine Abnahme von Z-Werten der Größe unter MPH. Spencer et al. hingegen bewerteten die geringe Wachstumsminde- rung ihrer Untersuchung als klinisch nicht relevant, da

diese vor allem bei größeren Kindern auftreten und somit für das einzelne Individuum nicht zu einer signifikant bedeutsamen Verringerung der Endgröße im Erwachsenenalter führe (Spencer et al. 2006). Unsere Analyse zeigte ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Ausgangsgröße und verminderter Größenzunahme (s.u.).

Es zeigte sich ebenfalls, dass der inhibierende Effekt auf das Größenwachstum lediglich im ersten Jahr auftrat.

Zhang et al., die, wie oben geschildert, keinen signifikanten Effekt von MPH auf das Gewicht zeigen konnten, beschrieben einen signifikant verminderten Einfluss auf die Größenzunahme unter MPH. Dieses sei im ersten Jahr der Behandlung am stärksten (Zhang et al. 2010). Swanson et al. zeigten ebenfalls, dass die Abnahme der Wachstumsgeschwindigkeit am stärksten im ersten Jahr war, im zweiten Jahr abnahm und im dritten Jahr nicht mehr nachzuweisen war (Swanson et al. 2007).

In einer retrospektiven Arbeit untersuchten Poulton et al. 2003 die Abnahme der Wachstumsgeschwindigkeit bei Kindern mit ADHS unter MPH. Die Stichprobe bestand aus 44 Jungen und 7 Mädchen mit ADHS, die 6 bis 24 Monate mit Stimulanzien behandelt wurden. Die verringerte Wachstumsgeschwindigkeit war während der ersten 6 Monate der Behandlung mit MPH am stärksten. Nach 30 Monaten hatte die Mehrzahl der Kinder eine normale Wachstumsgeschwindigkeit erreicht. Nach 42 Monaten hatte sich bei den 51 behandelten Kindern ein verringertes Längenwachstum um durchschnittliche 2,4 cm entwickelt (Poulton et al. 2003).

In unserer Studie zeigte sich eine Korrelation zwischen Ausgangsgröße und vermindertem Größenwachstum. Kinder, die zu Beginn besonders groß waren, wiesen eine stärkere Wachstumsminde rung auf. Analysen von Spencer et al. deuten ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Ausgangs-Z-Werten und der Veränderung der Z-Werte für Größe an, diese Ergebnisse waren jedoch nicht statistisch signifikant (Spencer et al. 2006).

Die Auswertung unserer Daten über den gesamten Beobachtungszeitraum zeigte, dass Kinder, die mit niedriger Dosis behandelt wurden, größer waren als die

Kinder, die mit hoher Dosis mediziert wurden. Dieser Effekt bestätigte sich jedoch nur im ersten Jahr. Wie oben diskutiert, könnte ein Zusammenhang mit dem Alter der beiden Gruppen und der Dosisanpassung bestehen. Bei Kindern mit hoher Behandlungsdosis fallen die Z-Werte nicht stärker ab als bei denen mit niedriger Dosis. Die Wachstumsminde rung bezüglich der Größe scheint also dosisunabhängig zu sein.

Charach et al. beobachteten erst ab einer Dosis von 2,5 mg/kg eine statistisch signifikante Abnahme des Größenwachstums (Charach et al. 2006). In unserer Stichprobe war die höchste verabreichte Dosis 1,29 mg/kg. Die durchschnittliche Höchstdosis lag für alle Methylphenidatpräparate bei 0,8 mg/kg. Wir konnten trotz der geringeren Dosen eine Abnahme der Z-Werte für die Körpergröße über die Zeit feststellen, jedoch keinen Effekt der Dosis.

In der vorliegenden Studie wurde weder für das Gewicht noch für die Größe ein Rebound Effekt, wie von Satterfield et al. (1979) beschrieben, festgestellt. Die Autoren schilderten eine Wachstumsminde rung innerhalb des ersten Behandlungsjahres. Danach komme es zu einem Rebound Effekt unabhängig davon, ob die Medikation abgesetzt werde oder nicht (Satterfield et al. 1979).

4.5. BMI

Für den BMI gelten die gleichen Beobachtungen wie für das Gewicht. Der durchschnittliche Z-Wert des BMIs liegt für die Gesamtgruppe zu Beginn signifikant über Null (0,2898, $p= 0.0075$) und nimmt im Verlauf ab ($p= 0.0009$, siehe auch Abbildung 8). Nach Aufteilung in die genannten Abschnitte zeigt sich, dass die Z-Werte nur im ersten Jahr signifikant abnehmen. Bei Kindern, die eine hohe Dosis MPH erhielten, nehmen die die Z-Werte stärker ab, wobei sich dieser Effekt wiederum nur im ersten Jahr beobachten lässt.

Zu diskutieren ist, ob der BMI ein geeignetes Maß darstellt. Ist für die behandelnden Ärzte der BMI geeignet, um das Übergewicht eines Kindes zu beurteilen? Übergewicht und Untergewicht sind ein relevantes Thema im Zusammenhang mit ADHS und MPH. Der BMI ist ein häufig verwendeter Wert (z.B. auch bei der Therapie der Anorexie), der aus Größe und Gewicht berechnet wird (Gewicht in kg/Größe in m^2). Beurteilt wird der BMI bei Kindern alters- und

geschlechtsabhängig. Dennoch berücksichtigt der BMI keine Fett-, Knochen- und Muskelmassen.

Bei klinischen Kontrolluntersuchungen während der Behandlung mit MPH (und auch anderen Psychopharmaka, insbesondere Neuroleptika) sollte zusätzlich zu Gewicht und Größe auf Fettmasse und Bauchumfang geachtet werden, um das Gewicht eines Kindes zu beurteilen. Der Bauchumfang repräsentiert das viszerale Fett (Fett um die Bauchorgane und im Omentum). Dieses ist im Gegensatz zu subkutanem Fett mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko sowie einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus assoziiert (Ibrahim 2010). Die „Waist-Hip-Ratio“ (Bauch-zu-Hüft-Umfang) scheint somit ein besseres Maß für die Beurteilung von Adipositas zu sein (Akpınar et al. 2007). Auch das Geburtsgewicht und die Statur der Eltern des Patienten sind Faktoren, die bei der Beurteilung berücksichtigt werden sollten.

4.6. Mögliche pathophysiologische Mechanismen der Effekte von MPH auf das Wachstum

Die aktuelle Datenlage weist momentan auf Wachstumsstörungen unter einer Medikation mit MPH hin. Auch primär alterierte Wachstumsparameter bei ADHS ohne MPH wurden ermittelt. Ursachen dieser Veränderungen sind nicht ausreichend geklärt. Im Folgenden werden einige der Theorien dargestellt.

Gewicht

Die Gewichtszunahme könnte durch verschiedene Mechanismen gehemmt werden: entweder durch reduzierte Nahrungsaufnahme, gesteigerte Aktivität oder durch Veränderungen des Metabolismus. Diese Effekte wiederum könnten durch das MPH oder durch neuroendokrine Veränderungen der ADHS selbst bedingt sein (Faraone et al. 2008).

Die appetitmindernde Wirkung des MPH könnte ursächlich für die verminderte Nahrungsaufnahme und damit verbundene geringere Gewichtszunahme sein. Besonders zu Beginn der Behandlung wurden Effekte auf das Gewicht beobachtet, hier liegen im Verlauf eventuell Adaptionsprozesse an MPH vor.

Dies entspricht den Aussagen, dass Nebenwirkungen besonders zu Beginn auftreten (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie 2007).

Warum Kinder mit ADHS ohne MPH verglichen mit Kindern aus der Normalbevölkerung schwerer sind, ist nicht bekannt.

Cortese et al. fassen in einer Übersichtsarbeit von 2008 mögliche Ursachen der Assoziation von Adipositas und ADHS zusammen. Folgende Hypothesen wurden aufgestellt:

1) Übergewicht und assoziierte Faktoren könnten zu vermeintlichen ADHS-Symptomen beitragen. Eine gesteigerte Impulsivität, die mit anormalen Essverhalten assoziiert ist, könnte als Impulsivitätssymptom einer ADHS interpretiert werden. Verhaltensweisen von Patienten mit abnormen Essverhalten, die immer wieder ihre Aktivitäten unterbrechen, um Nahrung aufzunehmen, könnten ebenfalls als Unaufmerksamkeit und Unruhe im Rahmen einer ADHS angesehen werden.

2) ADHS und Adipositas sind beides Symptome einer gemeinsam zugrunde liegenden biologischen Dysfunktion. Polymorphismen im Dopamin-Rezeptor 2 und 4 wurden bei adipösen Patienten und bei Patienten mit ADHS gefunden. Diskutiert wird auch eine Rolle des Wachstumsfaktors Brain Derived Neurotropic Factor (BDNF). In Tierstudien wurde eine Dysfunktion des BDNF nachgewiesen, die bei ADHS und Adipositas eine Rolle spielen könnte.

3) ADHS führt zu Übergewicht. Es ist möglich, dass die Impulsivität der ADHS Essstörungen (Binge eating disorder) fördert und somit zu Übergewicht führt. Die Aversion gegen Wartezeiten und lange Zubereitung macht die Ernährung mit hochkalorischem „fast food“ für ADHS-Patienten attraktiver. Eine krankhafte Unaufmerksamkeit mag eine regelmäßige Nahrungsaufnahme vermindern und somit zu anormalem Essverhalten führen (Cortese et al. 2008).

Erhart et al. (2012) erfassten zusätzlich zu den Wachstumsparametern zwei Items des SCOFF-Fragebogens (Morgan et al. 1999), um mögliche Essstörungen zu erkennen. Kinder mit ADHS antworteten häufiger mit ja auf die Fragen „Machst du dir Sorgen, dass du die Kontrolle darüber verlierst, wie viel du isst?“ und „Würdest du sagen, dass Essen dein Leben dominiert?“ als Kinder ohne ADHS (Erhart et al. 2012).

Größe

Zu dem Effekt auf das Größenwachstum gibt es ebenfalls verschiedene Hypothesen.

Die Gewichtsabnahme bzw. mangelnde Zunahme, bedingt durch die appetitmindernde Wirkung des MPHs, könnte mit einer Wachstumsminde rung verknüpft sein. Durch bessere Ernährung und Gewichtszunahme könnte ein stärkeres Größenwachstum erreicht werden. Andererseits ist eine Inhibierung des Größenwachstums aufgrund direkter Effekte des MPHs auf das ZNS, hepatische Wachstumsfaktoren oder den Knorpel möglich (Faraone et al. 2008).

1993 untersuchten De Zegher et al. Wachstumshormone (GH) und Prolaktin im Serum von insgesamt 16 Neugeborenen. 14 der Kinder erhielten im Rahmen der neonatalen Intensivmedizin Dopamininfusionen. Nach den Dopamingaben wurden jeweils erniedrigte Serumlevel von Wachstumshormonen und Prolaktin gemessen. Dopamin scheint die Ausschüttung von Wachstumshormonen und Prolaktin zu hemmen (De Zegher et al. 1993).

Caron et al. stellten 2004 im Rahmen des jährlichen Treffens des ACNP (American College of Neuropsychopharmacology) folgende Hypothese auf: MPH erhöht die extrazellulären Dopaminkonzentrationen im Striatum und Hypothalamus durch die Inhibierung der Wiederaufnahme ins dopaminerge Neuron. Über Diffusionsvorgänge erreicht Dopamin die Hypophyse und bewirkt dort eine Hemmung der Ausschüttung von Wachstumshormonen.

Kinder mit ADHS, die keine MPH-Therapie erhalten, weisen nach dieser Hypothese niedrigere Dopaminspiegel auf. Bei diesen Kindern ist somit die Hemmung des Wachstums durch Dopamin vermindert, woraus eine verstärkte Größenzunahme resultieren könnte (Caron 2004).

Tatsächlich wiesen die von uns erhobenen Daten darauf hin, dass Kinder mit ADHS zu Beginn der Behandlung signifikant größer sind als der Durchschnitt und zudem unter Medikation mit MPH langsamer wachsen.

Ein Effekt von MPH über die Beeinflussung von Wachstumshormonen auf den Knorpel ist ebenfalls denkbar. Wachstumsfaktoren (GH) stimulieren die Produktion von Somatomedin C (Insulin-like growth factor, IGF-1) in der Leber. Somatomedin C wiederum stimuliert das Knorpelwachstum im Knochen. Die herabgesetzte Ausschüttung der Wachstumshormone durch Dopamin könnte einen reduzierten IGF-1 Spiegel zur Folge haben und im verminderten Knorpelwachstum resultieren (Faraone et al. 2008).

In einer prospektiven Longitudinalstudie untersuchten Bereket et al. (2005) 72 Kinder mit neu diagnostizierter ADHS auf Wachstumseffekte des MPH. Nach Beginn der MPH-Therapie wurden über einen Zeitraum von 16 Monaten in viermonatigen Intervallen die Wachstumsparameter sowie GH, IGF-1, IGFBP-3, TSH, fT3 und fT4 erhoben. MPH hatte weder auf Wachstumsparameter noch auf die genannten Wachstumshormone einen signifikanten Einfluss. Lediglich die Schilddrüsenparameter zeigten eine leichte Reduktion. In den ersten vier Monaten zeigte sich ein Abfall von IGF-1 und IGFBP-3 im Serum, diese Ergebnisse waren jedoch nicht signifikant (Bereket et al. 2005).

1979 untersuchten Kilgore et al. die in-vitro-Effekte von Pemolin, MPH und Metamphetamin auf die Somatomedin-stimulierte Sulfataufnahme in den Knorpel. Alle drei Substanzen hemmten die Sulfataufnahme (Kilgore et al. 1979).

Veränderungen von Regulationen verschiedener Rezeptoren könnten ebenfalls ursächlich für die Wachstumseffekte sein (Faraone et al. 2008).

Thanos et al. untersuchten 2007 die Effekte von MPH auf striatale Dopamin-D2-Rezeptoren in Nagetieren. Die Ratten erhielten acht Monate lang täglich MPH (1 oder 2 mg/kg). Nach zwei und acht Monaten wurde die Dopamin-D2-Rezeptor-Verfügbarkeit im Striatum mittels Mikro-PET-Bildgebung gemessen. Es zeigte sich, dass nach zwei Monaten die D2-Rezeptor-Verfügbarkeit vermindert war, während nach acht Monaten sich die Verfügbarkeit wieder normalisiert hatte (Thanos et al. 2007). Diese Beobachtung könnte erklären, dass Effekte auf das

Wachstum lediglich auch in unserer Datenerhebung nur im ersten Jahr der Behandlung mit MPH auftraten.

Im Rahmen einer Übersichtsarbeit stellten Negrao et al. 2011 ebenfalls die Hypothese auf, dass Dopamin und Noradrenalin das Wachstum hemmen können, indem sie die Ausschüttung von GH und damit assoziierten Hormonen wie Prolactin, Schilddrüsenhormone, Sexualhormone und Insulin mindern. Diese wachstumsassoziierten Hormone könnten ebenfalls einen eigenen Effekt auf das Wachstums haben (Negrao et al. 2011).

2009 untersuchten Ptacek et al. 52 nicht-medizierte Jungen und 52 medizierte Jungen mit ADHS. Die in die Studie eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen waren zwischen 4 und 16 Jahren alt. Die Medikamentengruppe erhielt eine Dosis zwischen 10 und 30 mg/d und wurde mindestens 6 Monate lang behandelt. Die Wachstumsparameter wurden mit Normwerten verglichen. In diesem Vergleich waren die Kinder mit ADHS kleiner und hatten einen geringeren Kopfumfang. Es zeigte sich jedoch kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Ptacek et al. 2009a). Daraus könnte man schlussfolgern, dass Veränderungen des Wachstums entweder mit der Störung ADHS selbst und nicht mit einer Stimulanzientherapie assoziiert sein könnten oder dass die in dieser Studie applizierte Dosis zu gering war.

4.7 Limitationen

Bedingt durch das retrospektive Design weist die vorliegende Studie gewisse Limitationen auf.

Es konnte keine unbehandelte Gruppe von Kindern mit ADHS als Kontrollgruppe zum Vergleich herangezogen werden. Dies war zum einen aufgrund der retrospektiven Datenerhebung nicht möglich, allerdings ist es auch aus ethischen Gründen nicht vertretbar, Kindern mit ADHS eine medikamentöse Therapie aus wissenschaftlichem Interesse vorzuenthalten. [In einer von der EU bewilligten Studie werden prospektiv Kinder mit ADHS erfasst, deren Eltern sich gegen eine medikamentöse Therapie entschieden haben (Attention Deficit Hyperactivity Disorder Drugs Use Chronic Effects, ADDUCE; www.adhd-adduce.org). Hier werden auch diese Kinder nach Einwilligung der Eltern über einen mehrjährigen

Zeitraum untersucht. Im klinischen Alltag können diese Kinder meist nach Abschluss des Elterntrainings und/oder Marburger Konzentrationstraining aus Kapazitätsgründen nicht mehr in der universitären Institutsambulanz betreut werden.]

Um die Wachstumswerte trotz fehlender Kontrollgruppe vergleichen zu können, wurden - wie in anderen Studien zuvor auch - die Parameter mit Normwerten verglichen. Diese Werte sind den Tabellen des CDC aus dem Jahr 2000 entnommen (<http://www.cdc.gov/growthcharts>).

Da es sich um eine retrospektive Arbeit handelt, ergibt sich ein komplexer Datensatz. Die Kinder und Jugendlichen dieser Studie hatten unterschiedlich lange Beobachtungszeiten, unterschiedlich viele Messungen und waren unterschiedlich alt. Die Komplexität der Daten wird mit folgender Graphik (Abbildung 3) am Beispiel der Größenentwicklung verdeutlicht.

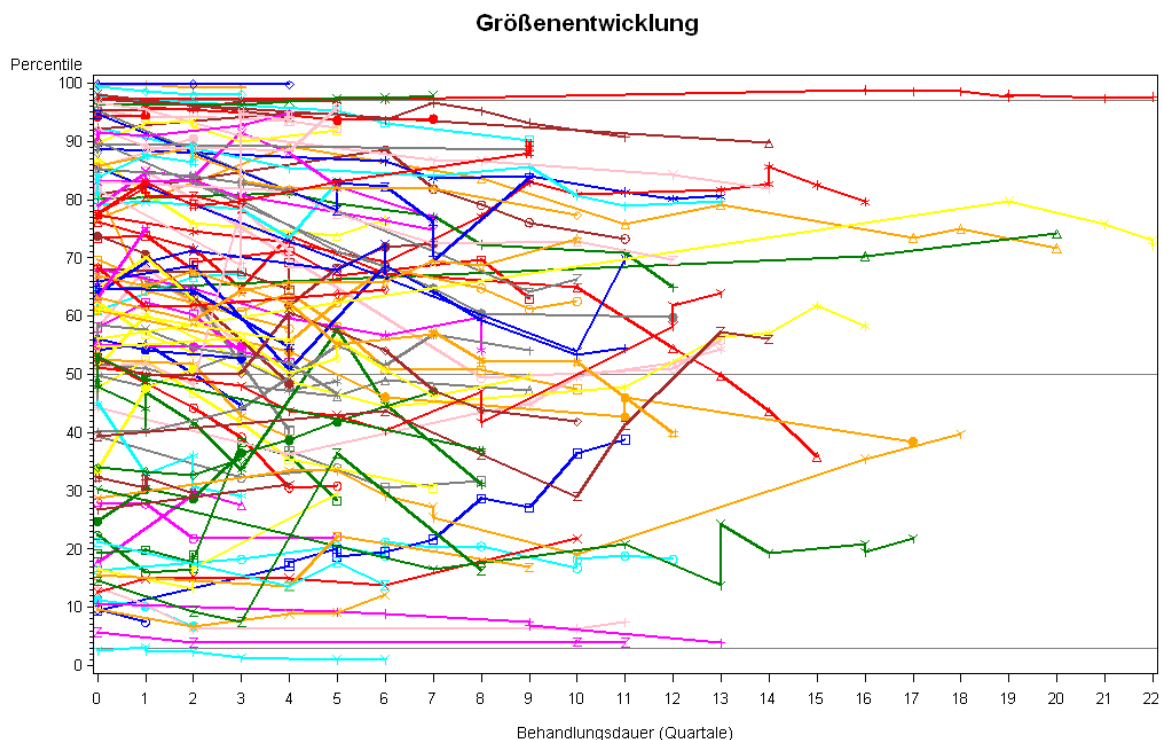


Abbildung 3 Perzentilenverläufe Größe

Abgebildet sind die Perzentilen der Größe (y-Achse) der 111 an der Universitätsklinik Ulm untersuchten Patienten mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung unter Methylphenidatbehandlung in den jeweiligen Quartalen (x-Achse), wobei Quartal 0 der ersten Messung des jeweiligen Patienten entspricht.

Aufgrund der Vielschichtigkeit der Daten wurden hierarchische Modelle verwendet, um einen Verlauf der Z-Werte zu schätzen. Dieses Modell ermöglicht die Erfassung gruppenspezifischer und personenspezifischer Effekte und macht es möglich, verschiedene Einflussgrößen (Zeit, Dosis) zu untersuchen.

Mädchen und Jungen wurden nicht separat untersucht. Der Mädchenanteil dieser Stichprobe (13 von 111=11,7%) war zu gering, um einen aussagefähigen Vergleich zu ziehen. Diese niedrige Anzahl an Mädchen war einerseits aufgrund des Geschlechtsunterschieds in der Prävalenz von ADHS (3:1- 9:1(Skounti et al. 2007)) zu erwarten, andererseits zeigt sich hier auch die Besonderheit der Inanspruchnahmepopulation einer universitären kinder- und jugendpsychiatrischen Institutsambulanz, in der die Mehrzahl der Patienten eine hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens (F 90.1) aufweisen.

Die personenspezifischen Effekte („random effects“) unserer Messungen waren signifikant, was auf die Heterogenität der Gruppe hindeutet. Immer wenn Aussagen über eine Gruppe getroffen werden, gilt, dass die Ergebnisse nicht für jede einzelne Person zutreffen müssen. Individuelle Reaktionen und Effekte von MPH auf den jeweiligen Patienten müssen selbstverständlich stets beachtet werden.

In unserer Studie wurde der eventuelle Unterschied zwischen einem Retardpräparat und einem schnellwirksamen MPH-Präparat nicht berücksichtigt. Heute werden meist Retard-Präparate rezeptiert. Die konstanten MPH-Spiegel könnten möglicherweise stärkere Auswirkungen auf das Wachstum haben.

Der Vorteil unserer Studie ist, dass die hier untersuchte Studienpopulation dem tatsächlichen Patientenkollektiv des klinischen Alltags einer Institutsambulanz entspricht. Patienten mit verschiedenen Komorbiditäten, Komedikationen und Behandlungsverläufen wurden untersucht und nicht aufgrund eines strikten Studienprotokolls ausgeschlossen.

4.8. Ausblick

Die von uns untersuchten Fragen, ob es einen Effekt von MPH auf das Wachstum gibt, wann dieser auftritt und ob dieser Effekt von der Dosis abhängt, sind von großem klinischem Interesse. Wir zeigten, dass das Wachstum von Kindern unter einer Behandlung mit MPH im ersten Jahr der Behandlung gehemmt wird. Die Dosierung des MPH-Präparates hatte im ersten Jahr der Beobachtung einen negativen Effekt auf die Z-Werte des Gewichtes. Diese Ergebnisse sollten in Studien mit größeren Stichproben und Kontrollgruppen nach Möglichkeit auch in einem prospektiven Design überprüft werden (siehe auch die bereits oben erwähnte EU geförderte Studie ADDUCE, www.adhd-adduce.org). Außerdem gilt zu klären, ob die festgestellten Effekte tatsächlich eine klinisch relevante Auswirkung auf das einzelne Kind und ihre Statur im Erwachsenenalter haben.

Die ideale Studie wäre eine prospektive Untersuchung mit Kontrollgruppe und einer großen Stichprobe. Die Kontrollgruppe bestünde aus Kindern mit ADHS, welche jedoch keine Medikamente bekämen (z.B. weil die Eltern eine Psychopharmakotherapie ablehnen; dies ist aber in der Regel auch sehr viel häufiger bei leichter betroffenen Kindern, so dass sich hier wieder Gruppenunterschiede ergeben werden). Aus ethischen Gründen ist es nicht durchführbar, Kindern mit ADHS die bestevaluierte Therapie, in diesem Fall eine kombinierte Pharmakotherapie und Psychotherapie, nicht anzubieten. Die Kinder sollten über einen Zeitraum von mehreren Jahren beobachtet werden und regelmäßig in vierteljährlichen Abständen gemessen werden. Die Stichprobe müsste in Gruppen mit hoher und niedriger Dosis unterteilt werden können. Außerdem sollten die Kinder einheitlich retardierte oder unretardierte Präparate erhalten, wobei Retardpräparate eher dem heutigen Therapiestandard entsprechen. Die Kinder sollten sich ungefähr im selben Alter befinden. Wichtig wäre außerdem, die Parameter beider Gruppen nach Abschluss des Wachstums (20. Lebensjahr) nachzuuntersuchen, um Aussagen über einen bleibenden Einfluss der medikamentösen Therapie auf Größe und Gewicht treffen zu können. Interessant wäre auch ein Vergleich zwischen Kindern mit ADHS ohne medikamentöse Therapie und Kindern ohne jegliche Erkrankung. Hiermit könnte die Hypothese, dass die Störung ADHS selbst einen Einfluss auf das Wachstum hat, überprüft werden.

4.9. Klinische Empfehlung

Wir konnten abnehmende Z-Werte für Gewicht, Größe und BMI unter der Behandlung mit MPH feststellen. Für Gewicht und BMI ließ sich zusätzlich ein Einfluss der Dosis zeigen. Für die Variable Größe war keine Auswirkung der Medikamentendosis festzustellen.

Unseren Ergebnissen zufolge empfehlen wir, Größe und Gewicht bei Kindern und Jugendlichen mit und ohne Medikation regelmäßig zu messen. Die Dosis sollte so hoch wie nötig, um die Symptome zu verringern, jedoch so niedrig wie möglich angesetzt werden, um Nebenwirkungen zu vermeiden.

In den Publikationen wird meist konkludiert, dass der Effekt auf die Größe klinisch für das einzelne Kind nicht relevant sei. Diese Schlussfolgerung sollte durch weitere und vor allem längere Beobachtungen verifiziert werden. Es könnte Subgruppen geben, deren Wachstum relevant und permanent beeinflusst wird (Poulton 2005). Das Risiko eines verminderten Wachstums sollte gegenüber dem Nutzen der Stimulanzientherapie abgewogen werden (Swanson et al. 2006). Die mangelnde Gewichtszunahme unter MPH könnte eine Gefahr für die normale Entwicklung der Kinder und Jugendlichen darstellen. Auf der anderen Seite sollte auch Übergewicht, welches mit ADHS assoziiert zu sein scheint, nicht außer Acht gelassen werden. Übergewicht in der Kindheit kann negative Folgen für die physische und psychische Gesundheit der Kinder haben und stellt einen erheblichen Risikofaktor dar (Waring et al. 2008). Das Problem der Adipositas bei Kindern mit ADHS ist seit einigen Jahren in das Blickfeld der Forschung geraten (Cortese et al. 2008).

Sollten sich unter den regelmäßigen Kontrollen von Größe und Gewicht erhebliche Veränderungen der Wachstumsparameter zeigen, gilt die Empfehlung, die Dosis zu reduzieren oder nötigenfalls das Medikament abzusetzen und eine alleinige psychotherapeutische Maßnahme zu initiieren oder auf ein Alternativpräparat umzustellen, wie z.B. Guanfacin, für das in Deutschland eine Zulassungsstudie stattfindet.

5. Zusammenfassung

Von der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) sind Kinder weltweit mit einer Prävalenz von ca. 5% betroffen. Charakteristisch sind die Kardinalsymptome Unaufmerksamkeit, Impulsivität und Hyperaktivität. Jungen werden häufiger diagnostiziert als Mädchen (3:1-9:1). Mittel der ersten Wahl sind in Deutschland Methylphenidat (MPH)-Präparate, die den präsynaptischen Dopamintransporter inhibieren und so den Dopaminspiegel im synaptischen Spalt beeinflussen. Weitere Wirkmechanismen werden vermutet. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Appetitverlust, Schlafstörungen, Kopfschmerzen und Nervosität. Die Auswirkungen von MPH auf das Wachstum werden kontrovers diskutiert. Die Ursachen für eine medikamentöse Wachstumsminde­rung sind nicht bekannt.

Retrospektiv untersuchten wir den Verlauf von Körpergröße und Gewicht unter Methylphenidatmedikation von 111 Kindern und Jugendlichen. Es wurden 13 Mädchen und 98 Jungen mit den Diagnosen F 90.0, F 90.1 oder F 98.8, die im Zeitraum von Januar 2006 bis September 2009 in der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie Ulm behandelt wurden, in die Datenanalyse eingeschlossen. Die Kinder waren im Durchschnitt 9,87 Jahre alt und wurden im Mittel 724 Tage lang beobachtet.

Voraussetzung für unsere Auswertung war eine Umrechnung in Z-Werte für Gewicht, Größe und BMI auf der Grundlage der „2000 CDC growth charts“ des Centers for Disease Control and Prevention in Atlanta. Um Veränderungen dieser drei Variablen im Verlauf der Behandlung zu untersuchen, wurden hierarchische Modelle herangezogen. Hierzu wurde das Programm SAS mit der Anwendungsprozedur „proc mixed“ verwendet. Zunächst wurden Regressionsgeraden für den gesamten Beobachtungszeitraum berechnet. Diese wurden jeweils anhand eines linearen und eines quadratischen Modells erstellt. In einem zweiten Schritt wurde die Behandlung in drei Abschnitte eingeteilt (1. Jahr, 2. Jahr, 2 Jahre bis Ende) und abschnittsweise Regressionsgeraden bestimmt. Im ersten wie im zweiten Auswertungsschritt wurden die „fixed“ und „random effects“ bestimmt. Zusätzlich wurde überprüft, ob die Medikamentendosis oder eine eventuell bestehende Komedikation einen Effekt hat.

Zu Beginn der Beobachtungszeit lagen die Z-Werte für Gewicht, Größe und BMI signifikant über Null. Die Kinder waren somit zu Beginn größer und schwerer als die Normalbevölkerung. Für alle der von uns untersuchten Variablen fielen die Z-Werte über den gesamten Zeitraum betrachtet signifikant ab. Nach Einteilung in die drei beschriebenen Zeitabschnitte zeigte sich, dass die Signifikanz auf den starken Abfall im ersten Behandlungsjahr zurückzuführen war. Ebenfalls für alle Variablen gilt, dass die personenspezifischen „random“ Effekte signifikant sind, was auf die Heterogenität der Gruppe hindeutet. Der Verlauf der Z-Werte kann für Gewicht und BMI am besten durch eine quadratische Funktion beschrieben werden. Die Z-Werte der Größe werden am besten durch eine lineare Regressionsgerade dargestellt.

Die Gruppe, die mit einer niedrigen Dosis MPH behandelt wurde, hatte zu Beginn im Mittel höhere Z-Werte für alle drei Variablen als die Gruppe mit einer hohen Dosis. Es zeigte sich, dass bei Kindern mit höherer Dosis die Z-Werte für Gewicht mit der Zeit stärker abnahmen. Dieser Effekt ließ sich wiederum nur im ersten Jahr beobachten. In dem Modell, in dem der gesamte Zeitraum betrachtet wurde, waren die Kinder mit niedriger Dosis über alle Zeitpunkte hinweg größer als Kinder, die mit höherer Dosis behandelt wurden. Bei Einteilung in die drei Abschnitte bestätigte sich dieser Effekt nur im ersten Jahr. Es gab keinen signifikanten Interaktionseffekt der Dosis und der Zeit für die Größe. Bei Kindern mit hoher Dosis scheinen die Z-Werte für die Größe nicht stärker abzufallen. Für den BMI gelten die gleichen Beobachtungen wie für das Gewicht. Eine Komedikation schien keinen Effekt auf das Wachstum zu haben. In unserer Studie zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Übergewicht und Geburtsgewicht.

Nach dieser retrospektiven Datenerhebung scheint das Wachstum von Kindern unter Methylphenidatmedikation vor allem im ersten Jahr der Behandlung gehemmt zu werden. Besonders bei der Patientengruppe, die mit einer hohen Dosis MPH (mg/kg Körpergewicht) behandelt wurde, zeigten sich am Anfang ihrer Behandlung fallende Z-Werte für das Gewicht. Im zweiten und dritten Jahr der Behandlung trat kein Rebound-Effekt auf. Wie von der deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie empfohlen, erscheint die Kontrolle der Wachstumsparameter insbesondere im ersten Behandlungsjahr wichtig.

6. Literaturverzeichnis

1. Akpinar E, Bashan I, Bozdemir N, Saatci E: Which is the best anthropometric technique to identify obesity: body mass index, waist circumference or waist-hip ratio?. Coll.Antropol., 31: 387-393 (2007)
2. American Psychiatric Association (Hrsg) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder. 4., American Psychiatric Association, Washington DC, (1994)
3. Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter: Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter. (2011)
4. Arbeitsgruppe Deutsche Child Behavior Checklist (Hrsg) Fragebogen für Jugendliche; deutsche Bearbeitung der Youth Self Report Form der Child Behavior Checklist (YSR). Einführung und Anleitung zur Handauswertung M. Döpfner, J. Plück, S. Bölte, K. Lenz, P. Melchers & K. Heim. Köln: Arbeitsgruppe Kinder-, Jugend- und Familiendiagnostik (KJFD). 2. Auflage mit deutschen Normen, Arbeitsgruppe Kinder-, Jugend- und Familiendiagnostik (KJFD) M. Döpfner, J. Plück, S. Bölte, K. Lenz, P. Melchers & K. Heim, Köln, (1998b)
5. Arbeitsgruppe Deutsche Child Behavior Checklist (Hrsg) Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen; deutsche Bearbeitung der Child Behavior Checklist (CBCL/4-18). 2. Auflage mit deutschen Normen, Arbeitsgruppe Deutsche Child Behavior Checklist, M. Döpfner, J. Plück, S. Bölte, K. Lenz, P. Melchers & K. Heim, Köln, (1998a)
6. Banaschewski T, Konrad K, Rothenberger A, Hebebrand J: [Attention deficit hyperactivity disorder]. Z.Kinder Jugendpsychiatr.Psychother., 37: 250-265 (2009)
7. Bereket A, Turan S, Karaman M G, Haklar G, Ozbay F, Yazgan M Y: Height, weight, IGF-I, IGFBP-3 and thyroid functions in prepubertal children with attention deficit hyperactivity disorder: effect of methylphenidate treatment. Horm.Res., 63: 159-164 (2005)

8. Berger S, Utech L, Fran Hazinski M: Sudden death in children and adolescents. *Pediatr.Clin.North Am.*, 51: 1653-1677 (2004)
9. Biederman J, Faraone S V: Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*, 366: 237-248 (2005)
10. Biederman J, Faraone S, Milberger S, Guite J, Mick E, Chen L, Mennin D, Marris A, Ouellette C, Moore P, Spencer T, Norman D, Wilens T, Kraus I, Perrin J: A prospective 4-year follow-up study of attention-deficit hyperactivity and related disorders. *Arch.Gen.Psychiatry*, 53: 437-446 (1996)
11. Biederman J, Faraone S V: Attention deficit hyperactivity disorder: a worldwide concern. *J.Nerv.Ment.Dis.*, 192: 453-454 (2004)
12. Braun J M, Kahn R S, Froehlich T, Auinger P, Lanphear B P: Exposures to environmental toxicants and attention deficit hyperactivity disorder in U.S. children. *Environ.Health Perspect.*, 114: 1904-1909 (2006)
13. Caron M: Growth in the dopamine knockout animal model of ADHD. *Neuropsychopharmacology*, 29: 55-55 (2004)
14. Casey B J, Nigg J T, Durston S: New potential leads in the biology and treatment of attention deficit-hyperactivity disorder. *Curr.Opin.Neurol.*, 20: 119-124 (2007)
15. Charach A, Figueroa M, Chen S, Ickowicz A, Schachar R: Stimulant treatment over 5 years: effects on growth. *J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry*, 45: 415-421 (2006)
16. Coghill D, Seth S: Osmotic, controlled-release methylphenidate for the treatment of ADHD. *Expert Opin.Pharmacother.*, 7: 2119-2138 (2006)

17. Cooper W O, Habel L A, Sox C M, Chan K A, Arbogast P G, Cheetham T C, Murray K T, Quinn V P, Stein C M, Callahan S T, Fireman B H, Fish F A, Kirshner H S, O'Duffy A, Connell F A, Ray W A: ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *N.Engl.J.Med.*, 365: 1896-1904 (2011)
18. Cortese S, Angriman M, Maffei C, Isnard P, Konofal E, Lecendreux M, Purper-Ouakil D, Vincenzi B, Bernardina B D, Mouren M C: Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and obesity: a systematic review of the literature. *Crit.Rev.Food Sci.Nutr.*, 48: 524-537 (2008)
19. De Zegher F, Van Den Berghe G, Devlieger H, Eggermont E, Veldhuis J D: Dopamine inhibits growth hormone and prolactin secretion in the human newborn. *Pediatr.Res.*, 34: 642-645 (1993)
20. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie (Hrsg) Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. 3., Deutscher Ärzte Verlag, (2007)
21. Döpfner M, Görtz-Dorten A, Lehmkuhl G: Diagnostik-System für psychische Störungen nach ICD-10 und DMS-IV für Kinder und Jugendliche - II (DISYPS-II). Hans Huber, Hogrefe AG, Bern, (2008a)
22. Döpfner M, Breuer D, Wille N, Erhart M, Ravens-Sieberer U, BELLA study group: How often do children meet ICD 10/DSM-IV criteria of attention deficit-/hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder? Parent-based prevalence rates in a national sample-results of the BELLA study. *EUR Child Adolesc Psychiatry*, 17: 59-70 (2008b)
23. DuPaul G J, Power T J, Anastopoulos A D, Reid R: ADHD Rating Scale-IV: Checklists, norms, and clinical interpretation. Guilford Press, New York, (1998)
24. Erhart M, Herpertz-Dahlmann B, Wille N, Sawitzky-Rose B, Hölling H, Ravens-Sieberer U: Examining the relationship between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and overweight in children and adolescents. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 1: 39-49 (2012)

25. Faraone S V, Biederman J, Morley C P, Spencer T J: Effect of stimulants on height and weight: a review of the literature. *J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry*, 47: 994-1009 (2008)
26. Germano E, Gagliano A, Curatolo P: Comorbidity of ADHD and dyslexia. *Dev.Neuropsychol.*, 35: 475-493 (2010)
27. Gould M S, Walsh B T, Munfakh J L, Kleinman M, Duan N, Olfson M, Greenhill L, Cooper T: Sudden death and use of stimulant medications in youths. *Am.J.Psychiatry*, 166: 992-1001 (2009)
28. Graham J, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, Dittmann R W, Dopfner M, Hamilton R, Hollis C, Holtmann M, Hulpke-Wette M, Lecendreux M, Rosenthal E, Rothenberger A, Santosh P, Sergeant J, Simonoff E, Sonuga-Barke E, Wong I C, Zuddas A, Steinhausen H C, Taylor E, European Guidelines G: European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD. *Eur.Child Adolesc.Psychiatry*, 20: 17-37 (2011)
29. Habel L A, Cooper W O, Sox C M, Chan K A, Fireman B H, Arbogast P G, Cheetham T C, Quinn V P, Dublin S, Boudreau D M, Andrade S E, Pawloski P A, Raebel M A, Smith D H, Achacoso N, Uratsu C, Go A S, Sidney S, Nguyen-Huynh M N, Ray W A, Selby J V: ADHD medications and risk of serious cardiovascular events in young and middle-aged adults. *JAMA*, 306: 2673-2683 (2011)
30. Ibrahim M M: Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes.Rev.*, 11: 11-18 (2010)
31. Jans T, Kreiker S, Warnke A: [Multimodal treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in children]. *Nervenarzt*, 79: 791-800 (2008)
32. Keller F: Analyse von Längsschnittdaten:Auswertungsmöglichkeiten mit hierarchisch linearen Modellen. *Zeitschrift für klinische Psychologie und Psychotherapie*, 32: 51-61 (2003)

33. Kilgore B S, Dickinson L C, Burnett C R, Lee J, Schedewie H K, Elders M J: Alterations in cartilage metabolism by neurostimulant drugs. *J.Pediatr.*, 94: 542-545 (1979)
34. Klein R G, Landa B, Mattes J A, Klein D F: Methylphenidate and growth in hyperactive children. A controlled withdrawal study. *Arch.Gen.Psychiatry*, 45: 1127-1130 (1988)
35. Knights R M, Hinton G G: The effects of methylphenidate (Ritalin) on the motor skills and behavior of children with learning problems. *J.Nerv.Ment.Dis.*, 148: 643-653 (1969)
36. Kollins S, Greenhill L, Swanson J, Wigal S, Abikoff H, McCracken J, Riddle M, McGough J, Vitiello B, Wigal T, Skrobala A, Posner K, Ghuman J, Davies M, Cunningham C, Bauzo A: Rationale, design, and methods of the Preschool ADHD Treatment Study (PATS). *J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry*, 45: 1275-1283 (2006)
37. Konrad K, Rosler M: [Attention deficit hyperactivity syndrome throughout the life span]. *Nervenarzt*, 80: 1302-1311 (2009)
38. Littell R C, Henry P R, Ammerman C B: Statistical analysis of repeated measures data using SAS procedures. *J.Anim.Sci.*, 76: 1216-1231 (1998)
39. Ludolph A G, Fegert J M: Neue Zweifel an der Psychostimulanzien-Therapie der ADHS. *Nervenheilkunde*, 10: 849-854 (2006)
40. Ludolph A G, Kassubek J, Schmeck K, Glaser C, Wunderlich A, Buck A K, Reske S N, Fegert J M, Mottaghy F M: Dopaminergic dysfunction in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), differences between pharmacologically treated and never treated young adults: a 3,4-dihydroxy-6-[18F]fluorophenyl-L-alanine PET study. *Neuroimage*, 41: 718-727 (2008)
41. Ludolph A G, Schaz U, Storch A, Liebau S, Fegert J M, Boeckers T M: Methylphenidate exerts no neurotoxic, but neuroprotective effects in vitro. *J.Neural Transm.*, 113: 1927-1934 (2006)

42. Makris N, Biederman J, Monuteaux M C, Seidman L J: Towards conceptualizing a neural systems-based anatomy of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Dev.Neurosci.*, 31: 36-49 (2009)
43. Marsha D. Rappley M D: Attention Deficit-Hyperactivity Disorder. *N Engl J Med*, 13: 165-173 (2005)
44. Mattes J A, Gittelman R: Growth of hyperactive children on maintenance regimen of methylphenidate. *Arch.Gen.Psychiatry*, 40: 317-321 (1983)
45. Millichap J G: Etiologic classification of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 121: e358-365 (2008)
46. Molina B S, Flory K, Hinshaw S P, Greiner A R, Arnold L E, Swanson J M, Hechtman L, Jensen P S, Vitiello B, Hoza B, Pelham W E, Elliott G R, Wells K C, Abikoff H B, Gibbons R D, Marcus S, Conners C K, Epstein J N, Greenhill L L, March J S, Newcorn J H, Severe J B, Wigal T: Delinquent behavior and emerging substance use in the MTA at 36 months: prevalence, course, and treatment effects. *J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry*, 46: 1028-1040 (2007)
47. Molina B S, Hinshaw S P, Swanson J M, Arnold L E, Vitiello B, Jensen P S, Epstein J N, Hoza B, Hechtman L, Abikoff H B, Elliott G R, Greenhill L L, Newcorn J H, Wells K C, Wigal T, Gibbons R D, Hur K, Houck P R, MTA Cooperative G: The MTA at 8 years: prospective follow-up of children treated for combined-type ADHD in a multisite study. *J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry*, 48: 484-500 (2009)
48. Moll G H, Hulse S, Ruther E, Rothenberger A, Huether G: Early methylphenidate administration to young rats causes a persistent reduction in the density of striatal dopamine transporters. *J.Child Adolesc.Psychopharmacol.*, 11: 15-24 (2001)
49. Montoya A, Colom F, Ferrin M: Is psychoeducation for parents and teachers of children and adolescents with ADHD efficacious? A systematic literature review. *Eur.Psychiatry*, 26: 166-175 (2011)

50. Morgan J F, Reid F, Lacey J H: The SCOFF questionnaire: assessment of a new screening tool for eating disorders. *BMJ*, 319: 1467-1468 (1999)
51. MTA Cooperative Group: A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. *Arch.Gen.Psychiatry*, 56: 1073-1086 (1999)
52. MTA Cooperative G: National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: 24-month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 113: 754-761 (2004a)
53. MTA Cooperative G: National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: changes in effectiveness and growth after the end of treatment. *Pediatrics*, 113: 762-769 (2004b)
54. Murray D W, Childress A, Giblin J, Williamson D, Armstrong R, Starr H L: Effects of OROS methylphenidate on academic, behavioral, and cognitive tasks in children 9 to 12 years of age with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin.Pediatr.(Phila)*, 50: 308-320 (2011)
55. Nahlik J, MD: Issues in Diagnosis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Adolescents. *Clin Pediatr.*, 43: 1-10 (2004)
56. Negrao B L, Viljoen M: Stimulants and growth in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Med.Hypotheses*, 77: 21-28 (2011)
57. Niederkirchner K, Slawik L, Wermelskirchen D, Rettig K, Schauble B: Transitioning to OROS([REGISTERED]) methylphenidate from atomoxetine is effective in children and adolescents with ADHD. *Expert rev.neurotherapeutics*, 11: 499-508 (2011)
58. Pelham W E,Jr, Fabiano G A: Evidence-based psychosocial treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder. *J.Clin.Child.Adolesc.Psychol.*, 37: 184-214 (2008)

59. Pelham W E, Jr, Wheeler T, Chronis A: Empirically supported psychosocial treatments for attention deficit hyperactivity disorder. *J.Clin.Child Psychol.*, 27: 190-205 (1998)
60. Pigeot I, Buck C, Herrmann D, Ahrens W: [Overweight and obesity in children and adolescents. The worldwide situation]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 53: 653-665 (2010)
61. Pliszka S, M.D., AACAP Work Group on Quality Issues: Practice Parameter for Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J. AM. ACAD. Child Adolesc. Psychiatry*, 46: 894-921 (2007)
62. Poelmans G, Pauls D L, Buitelaar J K, Franke B: Integrated genome-wide association study findings: identification of a neurodevelopmental network for attention deficit hyperactivity disorder. *Am.J.Psychiatry*, 168: 365-377 (2011)
63. Polanczyk G, de Lima M S, Horta B L, Biederman J, Rohde L A: The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am.J.Psychiatry*, 164: 942-948 (2007)
64. Poulton A: Growth on stimulant medication; clarifying the confusion: a review. *Arch.Dis.Child.*, 90: 801-806 (2005)
65. Poulton A, Cowell C T: Slowing of growth in height and weight on stimulants: a characteristic pattern. *J.Paediatr.Child Health*, 39: 180-185 (2003)
66. Ptacek R, Kuzelova H, Paclt I, Zukov I, Fischer S: ADHD and growth: anthropometric changes in medicated and non-medicated ADHD boys. *Med.Sci.Monit.*, 15: R595-599 (2009a)
67. Ptacek R, Kuzelova H, Paclt I, Zukov I, Fischer S: Somatic and endocrinological changes in non medicated ADHD children. *Prague Med.Rep.*, 110: 25-34 (2009b)
68. Remschmidt H. H P: Differenzierte Diagnostik und multimodale Therapie hyperkinetischer Störungen, *Deutsches Ärzteblatt*, 101: (2004)

69. Romanos M, Schwenck C, Walitza S: [Diagnosis of attention-deficit hyperactivity disorder in childhood and adolescence]. *Nervenarzt*, 79: 782-790 (2008)
70. Safer D, Allen R, Barr E: Depression of growth in hyperactive children on stimulant drugs. *N.Engl.J.Med.*, 287: 217-220 (1972)
71. Safer D J, Allen R P, Barr E: Growth rebound after termination of stimulant drugs. *J.Pediatr.*, 86: 113-116 (1975)
72. Santosh P J, Taylor E: Stimulant drugs. *Eur.Child Adolesc.Psychiatry*, 9: 27-43 (2000)
73. Satterfield J H, Cantwell D P, Schell A, Blaschke T: Growth of hyperactive children treated with methylphenidate. *Arch.Gen.Psychiatry*, 36: 212-217 (1979)
74. Schwarz G E: Estimating the dimension of a model. *Annals of Statistics*, 6(2): 461-464 (1978)
75. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch J P, Greenstein D, Clasen L, Evans A, Giedd J, Rapoport J L: Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.*, 104: 19649-19654 (2007)
76. Shaw P, Gilliam M, Liverpool M, Weddle C, Malek M, Sharp W, Greenstein D, Evans A, Rapoport J, Giedd J: Cortical development in typically developing children with symptoms of hyperactivity and impulsivity: support for a dimensional view of attention deficit hyperactivity disorder. *Am.J.Psychiatry*, 168: 143-151 (2011)

77. Shaw P, Lalonde F, Lepage C, Rabin C, Eckstrand K, Sharp W, Greenstein D, Evans A, Giedd J N, Rapoport J: Development of cortical asymmetry in typically developing children and its disruption in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch.Gen.Psychiatry*, 66: 888-896 (2009)
78. Shillingford A J, Glanzman M M, Ittenbach R F, Clancy R R, Gaynor J W, Wernovsky G: Inattention, hyperactivity, and school performance in a population of school-age children with complex congenital heart disease. *Pediatrics*, 121: e759-767 (2008)
79. Simon V, Czobor P, Balint S, Meszaros A, Bitter I: Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *Br.J.Psychiatry*, 194: 204-211 (2009)
80. Skounti M, Philalithis A, Galanakis E: Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide. *Eur.J.Pediatr.*, 166: 117-123 (2007)
81. Smoot L C, Boothby L A, Gillet R C: Clinical assesment and treatment of ADHD in children. *Int J Clin Pract*, 61: 1730-1738 (2007)
82. Spencer T J, Faraone S V, Biederman J, Lerner M, Cooper K M, Zimmerman B, Concerta Study G: Does prolonged therapy with a long-acting stimulant suppress growth in children with ADHD?. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 45: 527-537 (2006)
83. Spencer T J, Biederman, Joseph Harding, Margaret O'Donnell, Deborah Faraone,Stephen V., Wilens T E: Growth Deficits in ADHD Children Revisited: Evidence for Disorder-Associated Growth Delays?[Article]. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 35: 1460-1469 (1996)
84. Steinhausen H C: The heterogeneity of causes and courses of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Acta Psychiatr.Scand.*, 120: 392-399 (2009)
85. Sullivan L M, Dukes K A, Losina E: Tutorial in biostatistics. An introduction to hierarchical linear modelling. *Stat.Med.*, 18: 855-888 (1999)

86. Swanson J, Greenhill L, Wigal T, Kollins S, Stehli A, Davies M, Chuang S, Vitiello B, Skrobala A, Posner K, Abikoff H, Oatis M, McCracken J, McGough J, Riddle M, Ghuman J, Cunningham C, Wigal S: Stimulant-related reductions of growth rates in the PATS. *J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry*, 45: 1304-1313 (2006)
87. Swanson J M, Elliott G R, Greenhill L L, Wigal T, Arnold L E, Vitiello B, Hechtman L, Epstein J N, Pelham W E, Abikoff H B, Newcorn J H, Molina B S, Hinshaw S P, Wells K C, Hoza B, Jensen P S, Gibbons R D, Hur K, Stehli A, Davies M, March J S, Conners C K, Caron M, Volkow N D: Effects of stimulant medication on growth rates across 3 years in the MTA follow-up. *J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry*, 46: 1015-1027 (2007)
88. Taylor E, Dopfner M, Sergeant J, Asherson P, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, Rothenberger A, Sonuga-Barke E, Steinhausen H C, Zuddas A: European clinical guidelines for hyperkinetic disorder -- first upgrade. *Eur.Child Adolesc.Psychiatry*, 13: 7-30 (2004)
89. Thanos P K, Michaelides M, Benveniste H, Wang G J, Volkow N D: Effects of chronic oral methylphenidate on cocaine self-administration and striatal dopamine D2 receptors in rodents. *Pharmacol.Biochem.Behav.*, 87: 426-433 (2007)
90. Waring M E, Lapane K L: Overweight in children and adolescents in relation to attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a national sample. *Pediatrics*, 122: e1-6 (2008)
91. Wigal S B, Wilens T E, Wolraich M, Lerner M: Hematologic and blood biochemistry monitoring during methylphenidate treatment in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: 2-year, open-label study results. *Pediatrics*, 120: e120-128 (2007)

92. Wigal T, Greenhill L, Chuang S, McGough J, Vitiello B, Skrobala A, Swanson J, Wigal S, Abikoff H, Kollins S, McCracken J, Riddle M, Posner K, Ghuman J, Davies M, Thorp B, Stehli A: Safety and tolerability of methylphenidate in preschool children with ADHD. *J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry*, 45: 1294-1303 (2006)
93. Willcutt E G, Pennington B F, Olson R K, DeFries J C: Understanding comorbidity: a twin study of reading disability and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am.J.Med.Genet.B.Neuropsychiatr.Genet.*, 144B: 709-714 (2007)
94. Wolff C, Alfred A, Lindermuller A, Rettig K, Mattejat F, Gerwe M, Slawik L, Schauble B: Effect of transitioning from extended-release methylphenidate onto osmotic, controlled-release methylphenidate in children/adolescents with ADHD: results of a 3-month non-interventional study. *Curr.Med.Res.Opin.*, 27: 35-44 (2011)
95. Wolraich M L, McGuinn L, Doffing M: Treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: safety considerations. *Drug Saf.*, 30: 17-26 (2007)
96. Zhang H, Du M, Zhuang S: Impact of Long-term Treatment of Methylphenidate on Height and Weight of School Aged Children with ADHD. *Neuropediatrics*, 41: 55-59 (2010)
97. <http://www.cdc.gov/growthcharts/>
98. www.adhd-adduce.org

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Altersverteilung bei Beobachtungsbeginn	22
Abbildung 2 Anzahl der Patienten im Quartal.....	25
Abbildung 3 Perzentilenverläufe Größe.....	28
Abbildung 4 Perzentilenverläufe Gewicht.....	29
Abbildung 5 Mittelwerte der Z-Werte	30
Abbildung 6 proc mixed: Gewicht.....	32
Abbildung 7 proc mixed Größe.....	38
Abbildung 8 proc mixed BMI.....	43
Abbildung 9 Mittelwerte Gruppe 1	48
Abbildung 10 Mittelwerte Gruppe 2	49
Abbildung 11 Gewicht/Dosis, quadratische Regression	53
Abbildung 12 Größe/Dosis, lineare Regression.....	57
Abbildung 13 BMI/Dosis, quadratische Regression.....	61

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Formeln: BMI und Z-Wert	17
Tabelle 2 Einteilung in Gruppen nach Dosis	20
Tabelle 3 Charakteristik der Stichprobe von 111 an der Universitätsklinik Ulm untersuchten Kindern mit ADHS und Methylphenidatbehandlung.....	23
Tabelle 4 somatische Erkrankungen der 111 an der Universitätsklinik Ulm untersuchten Patienten mit ADHS.....	26
Tabelle 5 durchschnittliche Höchstdosis Methylphenidat der 111 an der Universitätsklinik Ulm untersuchten Kinder mit ADHS.....	27
Tabelle 6 Gewicht: Ergebnisse der linearen Regression über alle Messzeitpunkte.....	31
Tabelle 7 Gewicht: Test auf Homogenität der Gruppe über alle Messzeitpunkte.....	33
Tabelle 8 Gewicht: Einteilung in Zeiträume	33
Tabelle 9 Gewicht: Ergebnisse der linearen Regression, eingeteilt in 3 Zeitabschnitte	35

Tabelle 10 Gewicht: Test auf Homogenität der Gruppe, eingeteilt in 3 Zeitabschnitte	35
Tabelle 11 Gewicht: Ergebnisse der quadratischen Regression über alle Messzeitpunkte.....	36
Tabelle 12 Größe: Ergebnisse der linearen Regression über alle Messzeitpunkte.....	37
Tabelle 13 Größe: Test auf Homogenität der Gruppe über alle Messzeitpunkte..	39
Tabelle 14 Größe: Einteilung in Zeiträume.....	39
Tabelle 15 Größe: Ergebnisse der linearen Regression, eingeteilt in 3 Zeitabschnitte	40
Tabelle 16 Größe: Test auf Homogenität der Gruppe, eingeteilt in 3 Zeitabschnitte	41
Tabelle 17 Größe: Ergebnisse der quadratischen Regression über alle Messzeitpunkte.....	41
Tabelle 18 BMI: Ergebnisse der linearen Regression über alle Messzeitpunkte..	42
Tabelle 19 BMI: Test auf Homogenität der Gruppe über alle Messzeitpunkte.....	44
Tabelle 20 BMI: Einteilung in Zeiträume.....	44
Tabelle 21 BMI: Ergebnisse der linearen Regression, eingeteilt in 3 Zeitabschnitte	45
Tabelle 22 BMI: Test auf Homogenität der Gruppe, eingeteilt in 3 Zeitabschnitte	46
Tabelle 23 BMI: Ergebnisse der quadratischen Regression über alle Messzeitpunkte.....	46
Tabelle 24: Charakteristik Dosisgruppen.....	47
Tabelle 25 Gewicht/Dosis: Ergebnisse der linearen Regression über alle Messzeitpunkte.....	50
Tabelle 26 Gewicht/Dosis: Einteilung in Zeiträume	50
Tabelle 27 Gewicht/Dosis: Ergebnisse der linearen Regression, eingeteilt in 3 Zeitabschnitte	51
Tabelle 28 Gewicht/Dosis: Ergebnisse der quadratischen Regression über alle Messzeitpunkte.....	52
Tabelle 29 Größe/Dosis: Ergebnisse der linearen Regression über alle Messzeitpunkte.....	54
Tabelle 30 Größe/Dosis: Einteilung in Zeiträume	54

Tabelle 31 Größe/Dosis: Ergebnisse der linearen Regression, eingeteilt in 3 Zeitabschnitte	55
Tabelle 32 Größe/Dosis: Ergebnisse der quadratischen Regression über alle Messzeitpunkte.....	56
Tabelle 33 BMI/Dosis: Ergebnisse der linearen Regression über alle Messzeitpunkte.....	58
Tabelle 34 BMI/Dosis: Einteilung in Zeiträume.....	58
Tabelle 35 BMI/Dosis: Ergebnisse der linearen Regression, eingeteilt in 3 Zeitabschnitte	59
Tabelle 36 BMI/Dosis: Ergebnisse der quadratischen Regression über alle Messzeitpunkte.....	60
Tabelle 37 Analyse des Effektes der Komedikation	62
Tabelle 38 Ergebnisse der Komedikationseffekte auf die Größe.....	62
Tabelle 39 Ergebnisse der Komedikationseffekte auf das Gewicht.....	63
Tabelle 40 wichtigste Studien zu Wachstum unter MPH	67

Danksagung

Danksagung aus Gründen des Datenschutzes entfernt

Lebenslauf

Lebenslauf aus Gründen des Datenschutzes entfernt

Lebenslauf aus Gründen des Datenschutzes entfernt