

Aus der Praxis für Innere Medizin und  
Medizinische Sachverständigengutachten

München - Sauerlach

Professor Dr. med. Ursula Gresser

# **Führt Methylphenidat zu Wesensänderungen? Eine Literaturstudie**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Doris Susanne Konrad-Bindl

aus Fürstenfeldbruck

2016

Mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Ursula Gresser

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Sandra Dehning

Prof. Dr. Michéle Noterdaeme

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 10.11.2016

**Meiner Familie**

---

# Führt Methylphenidat zu Wesensänderungen?

## Eine Literaturstudie.

---

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>6</b>
1.1	Einführung in die Thematik. Weshalb hat dieses Thema Bedeutung?.....	6
1.2	Was ist Methylphenidat.....	8
1.3	Zugelassene Indikationen für Methylphenidat.....	11
<b>2</b>	<b>Fragestellung</b>	<b>15</b>
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>16</b>
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>17</b>
4.1	Welche Wirkung hat Methylphenidat.....	17
4.1.1	Welche Assessment-Tools werden eingesetzt?.....	17
4.1.2	Erwünschte Wirkung von Methylphenidat.....	18
4.1.3	Nebenwirkung von Methylphenidat.....	19
4.1.4	Langzeitwirkung.....	20
4.1.5	Methylphenidat in der klinischen Forschung.....	23
4.2	Entwicklung der Verschreibungen in Deutschland und USA.....	60
4.2.1	Entwicklung in Deutschland.....	60
4.2.2	Internationale Entwicklung.....	62
4.3	Unerwünschte Situation:.....	64
4.3.1	Missbrauchspotenzial von Methylphenidat.....	65
4.3.2	Wer missbraucht Methylphenidat?.....	66
4.3.3	Quellen für den Missbrauch von Methylphenidat.....	68
4.3.4	Methylphenidat und Drogensucht.....	70
4.3.5	Intoxikation.....	71
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>72</b>
5.1	Wesensänderung.....	72
5.2	Methylphenidat und Drogensucht.....	80
5.3	Missbrauch von Methylphenidat.....	80
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>82</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>84</b>
<b>8</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>96</b>
<b>9</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>97</b>

<b>10 Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>98</b>
<b>11 Lebenslauf .....</b>	<b>99</b>
<b>12 Danksagung.....</b>	<b>100</b>
<b>13 Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>101</b>
<b>14 Anhang.....</b>	<b>102</b>
14.1DSM-IV (Quelle: [DGSPJ 2007]) .....	102
14.2Warnhinweise bei Methylphenidat (Fachinformation) .....	104
14.3Assessment-Tools.....	105

## **Hinweis**

Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation wurden publiziert [Konrad-Bindl et al 2016]. In Dissertation und Publikation wurden textidentische Passagen verwendet.



# 1 Einleitung

## 1.1 Einführung in die Thematik. Weshalb hat dieses Thema Bedeutung?

Methylphenidat (MPH) wird in der Kinder- und Jugendpsychiatrie umfangreich eingesetzt, teils auch gegen den Willen der Eltern. Am 05.02.2014 wurde im Bayerischen Fernsehen in der Sendung Kontrovers der Fall einer Mutter geschildert, der das Sorgerecht für ihre 10jährige Tochter entzogen wurde. Die Mutter hatte sich geweigert, das Kind mit Methylphenidat behandeln zu lassen, da sich das Kind während der Einnahme des Medikaments in seinem Verhalten verändert hätte, es wäre „zum Zombie geworden“ [Kontrovers 2014].

Methylphenidat wird vorwiegend zur Behandlung von Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) bzw. Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt.

Wie Safer et al 1996 anhand von regionalen und nationalen Datenbanken in den USA herausfanden, stieg von 1990 bis 1995 die Behandlung von Jugendlichen mit Methylphenidat um das 2,5fache an. Insgesamt nahmen zwischen 3 Prozent und 4 Prozent der Jugendlichen zwischen 5 und 14 Jahren (entspricht 1,3 Millionen der US-Jugendlichen) im Jahr 1995 Methylphenidat ein. Bezogen auf die Altersgruppe 5-18 Jahre erhielten Mitte 1995 zwischen 2,5 und 3 Prozent der US-Jugendlichen Methylphenidat [Safer et al 1996]. Die Autoren um Safer legten bereits 1996 nahe, dass Untersuchungen über die Sicherheit und das Abhängigkeitspotenzial von Methylphenidat durchgeführt werden sollten, sollte sich der Gebrauch von Methylphenidat bis zum Jahr 2000 erneut verdoppeln.

### *Sicherheit von Methylphenidat*

Wie Vitiello 2001 berichtete, gibt es im Vergleich zur kurzfristigen Wirksamkeit und Sicherheit beim Einsatz von Methylphenidat nur wenig Information über die Langzeiteffekte der Substanz [Vitiello 2001]. Das NIMH (National Institute of Mental Health) veranstaltete in gleicher Erkenntnis im Dezember 1999 in Bethesda, Maryland einen Workshop, um die Langzeiteffekte von Stimulanzien bei Kindern mit ADHD zu untersuchen.

Wie Britton in ihrem Review-Artikel über präklinische Studien an Ratten zum Thema „Veränderung in der Kognition und im emotionalen Verhalten in Zusammenhang mit der Gabe von Methylphenidat“ schreibt, gibt es bis 2011 keine Studien über Langzeit-Effekte bei der Be-



handlung mit Methylphenidat [Britton 2011]. Die Autorin zeigt in ihrem Review-Artikel auf, dass „eine frühzeitige Gabe von Methylphenidat komplizierte Effekte auf Kognition, Verhaltensweisen und entsprechende Hirnregionen bei Ratten bedingt, was auf gleiche Effekte bei Kindern hinweisen kann“. In den von Britton untersuchten präklinischen Studien wurden Veränderungen in Hirnstruktur und Hirnfunktion identifiziert, die nahelegen, dass „frühzeitige Pharmakotherapie neuronale Adaptationen hervorruft, die auch lange nach Beendigung der Behandlung bestehen können. Allerdings hat sich die Relevanz auf das Verhalten bis auf wenige Ausnahmen nicht bestätigt.“ [Britton 2011].

In den letzten Jahren wurden einige Studien publiziert, die sich mit den Nebenwirkungen von Methylphenidat im Allgemeinen und mit Wesensänderungen im Besonderen sowohl in der Kurzzeit- als auch in der Langzeittherapie befassen.

Wesensänderungen lassen sich definieren als eine allmähliche, dauerhafte Veränderung persönlichkeits-eigener Charakteristika ohne stärkere Einbuße an intellektuellen Fähigkeiten [Reiche 2003].

#### *Abhängigkeitspotenzial von Methylphenidat*

Obwohl Methylphenidat weithin als unbedenklich gilt, steht es im Verdacht, ein hohes Abhängigkeitspotenzial zu besitzen. Insgesamt wird angenommen, dass der Missbrauch von Methylphenidat höher ist als bekannt. Kollins et al weisen in ihrem Review-Artikel über insgesamt 60 Studien über den Missbrauch von Methylphenidat darauf hin, dass „Methylphenidat selbst in der üblicherweise oralen Form bei Verschreibungen bzgl. seines Abhängigkeitspotenzials nicht unterschätzt werden sollte.“ [Kollins et al 2001].

Der Missbrauch von Methylphenidat unter Jugendlichen und Erwachsenen scheint weit verbreitet zu sein. Auf <http://www.ritalinabusehelp.com>, einer vom United States Department of Health and Human Services implementierten Website für Ritalinabhängige, werden Synonyme wie „Kibbles and bits“, „Pineapple“, „Skippy“, „Smarties“, „Vitamin R“ und „West coast“ genannt, unter denen Methylphenidat auf dem Schwarzmarkt angeboten wird. Ein weiterer Straßename – „Kiddy cocaine“ – weist auf die pharmakologische Ähnlichkeit zu Kokain hin.

## 1.2 Was ist Methylphenidat

### *Historie*

Die Geschichte von Methylphenidat reicht zurück bis ins Jahr 1887. Der Doktorand Lazar Edeleano forschte an der heutigen Humboldt Universität Berlin an Derivaten der Phenylmethacrylsäure und Phenylisobuttersäure. Dabei entwickelte er die Base Phenisopropylamin [Edeleano 1887].

Die aus der chinesischen Medizin bekannte Pflanze Ephedra (ma-huang) wird auch in der westlichen Medizin zur Behandlung bei Atemwegserkrankungen angewendet. 1885 isolierte Nagayoshi Nagai das reine Alkaloid Ephedrin [Lee 2011].

Da sich die Gewinnung von Ephedrin aus der Pflanze Ephedra als kostenintensiv zeigte, experimentierte der Chemiker G. Alles mit der von L. Edeleano entdeckten Base Phenisopropylamin. Er entwickelte das alpha-Methylphenethylamin bzw. Amphetamin als kostengünstige Alternative für die Behandlung von Atemwegserkrankungen, vor allem von Asthma bronchiale [Alles 1932] [Alles 1933].

Über die Entdeckung von Amphetamin als Stimulanz gibt es keine Fachliteratur; der historische Ablauf wurde 2006 vom Historiker N. Rasmussen unter dem Titel „Making the First Antidepressant: Amphetamine in American Medicine, 1929-1950“ veröffentlicht: „So, in early June 1929, Alles tested this chemical [...] on himself. He noted a ‘feeling of well being’, ‘palpitation’, and eventually a ‘sleepless night’ in which his ‘mind seemed to race from one subject to another.’” [Rasmussen 2006]. Wie der Medizinhistoriker weiter ausführt, reichte Alles über die nächsten vier Jahre das Amphetamin an Ärzte unterschiedlicher Fachrichtungen weiter, um etwaige Einsatzgebiete zu testen. Es erfolgten klinische Tests z. B. bei akuten Asthmaattacken, Narkolepsie und Menstruationsbeschwerden. Ebenso wurden Effekte auf das zentrale Nervensystem und die kardiale Leistung untersucht. Rasmussen beschreibt dieses Vorgehen frei nach Rein Vos als „a drug looking for a disease“ [Vos 1991]. Parallel zu Alles’ Versuchen, für das Medikament mit Hilfe von informellen klinischen Studien eine Verwen-

dung zu finden, vermarktete Smith, Kline and French (heute Teil von GlaxoSmithKline) ein Medikament namens Benzedrin, das unter das Patentrecht von Alles' Amphetamin fiel. Alles verkaufte der Pharmafirma die Rechte an seinem Patent gegen eine Gewinnbeteiligung von fünf Prozent. In Form von Nasenspray, anzuwenden bei Asthma-Attacken, eroberte Benzedrin ab 1932 den Markt [Rasmussen 2006].

1937 veröffentlichte C. Bradley, der leitende Kinderarzt einer pädiatrischen Klinik in Rhode Island, eine Studie über einen Versuch von Benzedrin an 30 Kindern. Das Emma Pendleton Bradley Home war spezialisiert auf Kinder mit Verhaltensauffälligkeiten und Lernschwäche. Zur Stimmungsaufhellung erhielten 30 Kinder zwischen 5 und 14 Jahren für eine Woche 20mg Benzedrin in oraler Form. Wie der Kinderarzt schreibt, zeigte sich bei der Hälfte der Kinder eine sofortige deutliche Verbesserung der schulischen Leistung, die Hyperaktivität besserte sich deutlich. Bradley wies auf die paradoxe Wirkung des Amphetamins im Vergleich zu Erwachsenen hin und empfahl weitergehende Studien. Einige der Kinder zeigten physische Nebenwirkungen, v. a. im Bereich des gastrointestinalen Systems. Auch psychische Nebenwirkungen bis hin zu Todesangst traten auf. Der Kinderarzt warnte deshalb vor allzu sorglosem Gebrauch des Medikaments [Bradley 1937].

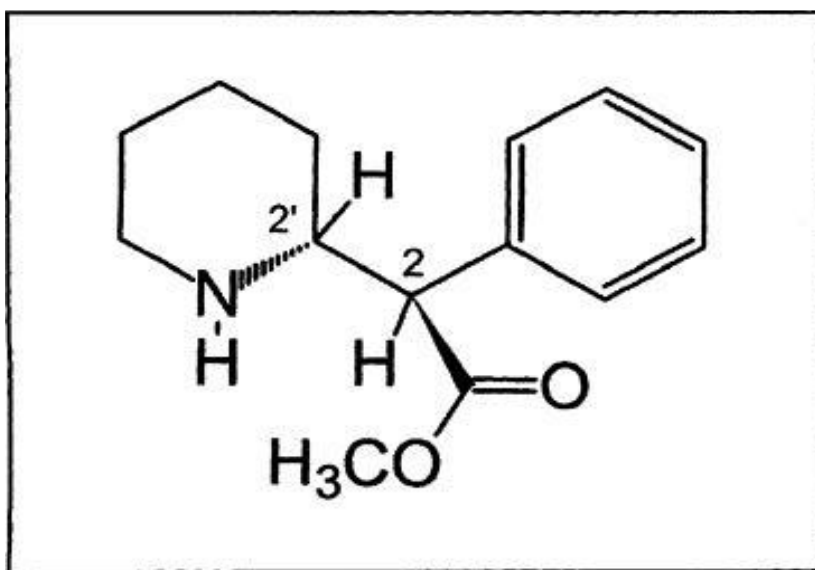
Wie Rasmussen in seiner historischen Abwandlung schreibt, wurde Amphetamin zunehmend über den Schwarzmarkt vertrieben und vor allem von Studenten zur Leistungssteigerung eingenommen [Rasmussen 2006]. Es häuften sich Berichte über Nebenwirkungen des von Smith, Kline and French als sicher angepriesenen Medikaments, bis hin zu Todesfällen. 1939 veröffentlichte L. Smith eine Fallstudie über einen 25jährigen Studenten, der während einer Prüfung kollabierte und verstarb. Der Student hatte zur Leistungssteigerung über mehrere Tage hinweg Benzedrin eingenommen. Eine organische Erkrankung als Todesursache konnte nicht gefunden werden [Smith 1939].

1944 synthetisierte der Chemiker Leandro Panizzon Methylphenidat, ein mit Amphetamin verwandtes Piperidin-Derivat. R. Weber beschreibt in „Die Ritalin-Story“ die Entdeckung von Methylphenidat: Panizzon war bei der Schweizer Firma CIBA (heute Novartis) angestellt und untersuchte die Synthese von stickstoffhaltigen organischen Verbindungen. Dabei entwickelte er Methylphenidat, das er – wie damals üblich – an sich selbst ausprobierte. Er bemerkte beim Selbstversuch keine nennenswerten Effekte. Seine Frau Marguerite profitierte von der muntermachenden Wirkung und steigerte ihre Leistung beim Tennisspiel. Der Namen der

Substanz wurde aus dem Namen der Ehefrau – Rita – gebildet: Ritalin®. Als mildes Psychostimulans wurde Methylphenidat 1954 auf den Markt gebracht [Weber 2001].

### *Chemische Struktur von Methylphenidat*

Methylphenidat ist ein Piperidin-Derivat, das auf das zentrale Nervensystem stimulierend wirkt [Challman 2000]. Das Molekül Methylphenidat hat zwei Chiralitäten, so dass insgesamt 4 Konfigurationsisomere existieren. Die erythro-Enantiomere finden bis jetzt in der medikamentösen Therapie keine Verwendung. Von den threo-Enantiomeren hat das d-threo-Methylphenidat die potentere Form [Challman 2000 [Kimko 1999] [Patrick 1987].



**Abbildung 1:** Struktur von d-threo (2R,2'R)-Methylphenidat, dem pharmakologisch aktiven Enantiomer. [Challman 2000]

### *Wirkweise von Methylphenidat*

Methylphenidat wirkt zentralnervös durch Hemmung der Wiederaufnahme von Dopamin. In einer Studie mit sieben Erwachsenen zeigte sich anhand von PET-Scans eine Blockade von mindestens 60% der Dopamin-Transporter [Challman 2000] [Volkow et al 1998] [Kuczenski 1997] [Gatley et al 1996].

In abgeschwächter Form hat Methylphenidat darüber hinaus einen hemmenden Effekt auf die Wiederaufnahme von Norepinephrin [Challman 2000] [Kuczenski 1997] [Gatley et al 1996].

Zusätzlich bindet sich Methylphenidat an die Serotonin-Transporter, allerdings nur gering [Challman 2000] [Gatley et al 1996] [Gray et al 2007].

### *Pharmakokinetik von Methylphenidat*

Die Absorption von Methylphenidat erfolgt rasch und fast vollständig [Faraj et al 1974] [Kimko 1999]. Die maximale Konzentration im Blutplasma ist nach ein bis drei Stunden erreicht [Faraj et al 1974] Methylphenidat wird vorwiegend zur pharmakologisch inaktiven Ritalin-Säure metabolisiert und bis zu 97 Prozent renal, in geringen Mengen auch über den Stuhl ausgeschieden [Kimko 1999] [Faraj et al 1974].

### *Betäubungsmittelgesetz*

Chemisch ist Methylphenidat den Amphetaminen zuzuordnen [Challman 2000]. 1981 wurde Methylphenidat in die Anlage III des neu überarbeiteten Betäubungsmittelgesetzes aufgenommen (verkehrs-fähige und verschreibungsfähige Betäubungsmittel). 2010 wurde die Arzneimittel-Richtlinie für Stimulanzien vom Bundesministerium für Gesundheit geändert: Stimulanzien für ADHD dürfen nur noch von „Spezialisten für Verhaltensstörungen bei Kindern und/oder Jugendlichen“ verordnet werden. In Ausnahmefällen dürfen Hausärzte Folgeverordnungen durchführen, wenn die Aufsicht durch einen Spezialisten für Verhaltensstörungen erfolgt [b-ga 2010]. Wie im Beschluss weiter ausgeführt, ist eine Dokumentation der eingesetzten Stimulanzien notwendig, vor allem bei Dauertherapie über 12 Monate [b-ga 2010].

## **1.3 Zugelassene Indikationen für Methylphenidat**

Methylphenidat ist in Deutschland und in den USA zur Behandlung von ADHD bei Kindern und Jugendlichen sowie zur Behandlung von Narkolepsie zugelassen.

### *Zulassung bei ADHD*

Laut Fachinformation Ritalin ® 10mg ist Methylphenidat „im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren indiziert, wenn sich andere therapeutische Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben“ [Fachinformation Ritalin 10mg 2014]. Wie in der Fachinformation weiter beschrieben, ist die „spezifische Ätiologie dieses Syn-

droms unbekannt. Ein spezifischer diagnostischer Test existiert nicht.“ [Fachinformation Ritalin 10mg 2014].

Am 15.04.2011 informierte das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in einer Pressemitteilung, dass die Zulassung von einigen Methylphenidat-haltigen Medikamenten um die Indikation „ADHS beim Erwachsenen“ erweitert wurde [BfArM 2011].

2007 wurde die aktualisierte Fassung der Leitlinie ADHS bei Kindern und Jugendlichen veröffentlicht, herausgegeben von der Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e.V. (DGSPJ). Ursprünglich wurde der ICD-10 für die Diagnose einer ADHS zugrunde gelegt. Nach dieser Kodierung müssen in den drei Bereichen Aufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität pathologische Werte vorliegen. In der aktualisierten Fassung von 2007 wird die Diagnose nach der DSM-IV gestellt, bei der auch der ADS-Typ mit erfasst wird, der im Bereich Hyperaktivität keine Störung aufweist [DGSPJ 2007].

In der Leitlinie des National Institute for Health and Clinical Excellence (NHS) von UK wird davon ausgegangen, dass nach den Kriterien von ICD-10 etwa 1-2% der Kinder (unter 11 Jahren) und Heranwachsenden (12 bis 18 Jahre) die Symptome von ADHD aufweisen. Nach den Kriterien von DSM-IV sind etwa 3-9% der Schulkinder und Heranwachsenden in Großbritannien und etwa 2 % aller Erwachsenen von Symptomen von ADS bzw. ADHD betroffen [NHS 2013].

Laut der Leitlinie der DGSPJ weisen bereits im Säuglingsalter auftretende Regulationsstörungen wie lange Schreiphasen, motorische Unruhe, Ess- und Schlafprobleme auf eine mögliche Ausprägung einer ADHD hin. Wie in der Leitlinie beschrieben, kann in etwa 30% dieser Fälle später eine ADHD diagnostiziert werden. [DGSPJ 2007].

Die medikamentöse Therapie wird von der Leitlinie der DGSPJ wie folgt empfohlen (nur für das Medikament Methylphenidat, auf die Darstellung des ebenfalls empfohlenen Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmers Atomoxetin wurde verzichtet): (Tabelle aus [DGSPJ 2007] entnommen und bearbeitet.)

<b>Psychostimulanzien Dopaminagonistisch, BTM-Rezept nötig</b>	<b>Eintritt Wirkung</b>	<b>Wirk- dauer</b>	<b>Mittlere tägl. Dosis</b>	<b>Dosen/ Tag</b>	<b>Kontra- indikation</b>
Methylphenidat (nicht retardiert) Equasym®, Medikinet®, Methylpheni-TAD® 5,10,20mg, Methylphenidat Hexal®, Ratio®, 1A Pharma®, Ritalin® 10mg	ca. 20min	(2)-3-4h	0,8mg/kg KG	(1-)-2-3	Psychosen, extreme Angstzustände, Engwinkel- glaukom
Methylphenidat (retardiert) Medikinet retard® 10,20,30,40mg, Equasym retard® 10,20,30mg	ca. 30min	6-8h	1mg/kg KG	1(-2) evtl. *	
Methylphenidat Langzeitpräparat Concerta® 18,36,54mg	ca. 60min	8-12h	1mg/kg KG	1 evtl. *	
DL-Amphetamin Rezeptur als Saft (Tabl., Kaps.)	30-60min	3-6h	0,5mg/kg KG	1(-2) evtl. *	

**Tabelle 1:** In Deutschland zugelassene Präparate von Methylphenidat zur Therapie von ADHS laut Leitlinie [NHS 2013]

\*: eventuell Kombination mit nicht retardiertem Methylphenidat

### *Zulassung bei Narkolepsie*

Laut Fachinformation Ritalin ® 10mg ist Methylphenidat bei „zwanghaften Schlafanfällen während des Tages (Narkolepsie) im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie“ zugelassen. Die Symptome umfassen laut Fachinformation Tagesmüdigkeit, nicht angebrachte Schlafepisoden und plötzlichen Verlust des Muskeltonus [Fachinformation Ritalin 10mg 2014].

Laut der Leitlinie Narkolepsie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie gehört die Narkolepsie zu den Hypersomnien zentraler Ursache. „Die Narkolepsie ist eine Schlaf-Wach-Störung mit REM-(Rapid Eye Movement-) und Non-REM-Schlafstadien assoziierten Symp-

tomen wie eine länger als 6 Monate bestehende Tagesschläfrigkeit, Kataplexie, Schlafstörungen, hypnagogenen/hypnopompen Halluzinationen, fraktionierter Nachtschlaf und automatisches Verhalten.“ Klinisch zeigen sich laut Leitlinie Symptome wie Tagesschläfrigkeit mit Tagschlafepisoden, Kataplexie – durch starke Gefühlsregungen ausgelöst – und Schlaf-  
lähmung. Methylphenidat ist laut Leitlinie ein Medikament der ersten Wahl mit einer Tagesdosis von 10-60mg [Gerloff 2012].

- Methylphenidat ist zugelassen zur Behandlung von ADHD bei Kindern ab 6 Jahren, bei Jugendlichen und bei Erwachsenen
- Methylphenidat ist zugelassen zur Behandlung bei Narkolepsie



## 2 Fragestellung

In der Publikation „Veränderung in der Kognition und im emotionalen Verhalten in Zusammenhang mit der Gabe von Methylphenidat“ von G. Britton wurde darüber berichtet, dass Methylphenidat zu Wesensänderungen führen könne, die teils auch nach Absetzen irreversibel fortbestehen können [Britton 2011]. Dies deckt sich mit Berichten von Eltern, die bei ihren mit Methylphenidat behandelten Kindern Wesensänderungen beobachtet haben, die auch nach Absetzen nicht reversibel waren.

Die Fragestellung dieser Dissertation lautet:

Gibt es in der verfügbaren wissenschaftlichen Literatur Aussagen über das Auftreten oder Nicht-Auftreten von Wesensänderungen in Zusammenhang mit der Einnahme von Methylphenidat?

Wenn ja: wann treten diese Wesensänderungen auf? Wann enden sie?

Sind die Nebenwirkungen, insbesondere auch nach Beendigung der Methylphenidat-Einnahme, hinreichend wissenschaftlich untersucht?

Was bedeutet eine vorangegangene Methylphenidat-Einnahme für die im Erwachsenenalter weiterbehandelnden Ärzte, insbesondere Internisten?

Sind die in dieser Dissertation gewonnenen Ergebnisse mit der derzeitigen Verordnungsweise vereinbar? Ergeben sich aus dieser Dissertation Erkenntnisse, die bei der Verordnung von Methylphenidat insbesondere an Kinder bedacht und ggf. in die Patientenaufklärung aufgenommen werden müssen?

### **3 Material und Methoden**

Die vorliegende Arbeit erhebt nicht den Anspruch, ein Lehrbuch über Methylphenidat zu ersetzen. Anhand der aktuellen wissenschaftlichen Basis wurde der Versuch durchgeführt, die Frage nach Wesensänderungen unter Methylphenidat zu beantworten.

Für die Auswertung ausgewählt wurden 44 Studien, die mittels Literaturrecherche in pubmed, medline und google anhand der Suchbegriffe „Methylphenidate“, „behavioral changes“, „adverse effects“, „side effects“ und „abuse“ ermittelt wurden und sich mit Wirkungen und Nebenwirkungen bei Methylphenidat-Einnahme befassten.

Die Auswertung der Studien sowie die Diskussion wurden an die Veröffentlichung von Aagaard et al 2011 angelehnt. Aagaard et al untersuchten neben Methylphenidat auch Amphetamin, Atomoxetin und Modafinil. Die Studien, die auf den anderen Medikamenten basieren, wurden in dieser Arbeit nicht berücksichtigt. Das Review von Aagaard et al stammt von 2011, in der vorliegenden Arbeit wurden zusätzlich 29 Studien ausgewertet. Bei 10 Studien wurden entweder ausschließlich Erwachsene oder Probanden zwischen 4 und 65 Jahren untersucht. 10 Studien an Kindern und Jugendlichen wurden in den Jahren 2011 bis 2015 veröffentlicht. 9 Studien aus den Jahren 2010 oder früher wurden zusätzlich in die Auswahl mit aufgenommen.

Zur Erläuterung von hirnstrukturellen Veränderungen wurden relevante Publikationen über theoretische Untersuchungen sowie Tierversuche ohne Anspruch auf Vollständigkeit ausgewählt.

Desweiteren wurden zum Thema „Missbrauch von Methylphenidat“ relevante Studien ohne Anspruch auf Vollständigkeit herangezogen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Welche Wirkung hat Methylphenidat

Über die Wirkung von Methylphenidat wurden zahlreiche Studien durchgeführt. Zu unterscheiden sind dabei die erwünschten Effekte, die Nebenwirkungen während der Einnahme sowie die Langzeiteffekte. Der Schwerpunkt wurde bei der Recherche auf die Wesensänderungen gelegt, auf physische Nebenwirkungen wird ergänzend am Rande eingegangen.

Die Fragestellung wurde aus dem Blickwinkel der Inneren Medizin betrachtet, da die Entwicklung der Verschreibungszahlen zur Folge hat, dass die mit Methylphenidat behandelten Kinder und Jugendlichen zunehmend als Erwachsene in den Verantwortungsbereich von Internisten kommen. Daneben ist zu beachten, dass die Zahl der Patienten, die Methylphenidat einnehmen – sei es durch die erweiterte Zulassung von Methylphenidat für Erwachsene sowie über Abusus der Stimulanz – der beobachteten Entwicklung nach eher steigen wird.

#### 4.1.1 Welche Assessment-Tools werden eingesetzt?

In den untersuchten Studien wurden unterschiedliche Tools eingesetzt, um Patienten, Eltern, Lehrer und behandelnde Psychiater zu den Nebenwirkungen zu befragen. Sie werden in einem kurzen Überblick dargestellt, die ausführlichen Fragebögen finden sich im Anhang dieser Arbeit.

##### *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medications (TSQM)*

2004 entwickelten Atkinson et al von Pfizer einen Fragebogen, um die Zufriedenheit der Patienten mit ihrer Medikation zu ermitteln. Der Fragebogen Treatment Satisfaction Questionnaire for Medications (TSQM) besteht aus 14 Fragen. Der Fragebogen wurde im Wortlaut übernommen von Atkinson et al und findet sich im Anhang [Atkinson et al 2004].

##### *Barkley's Side Effects Questionnaire (BSEQ)*

Barkley et al verwendeten in einer Studie 1990 den von Barkley entwickelten Fragebogen zur Erfassung von Nebenwirkungen während der Einnahme von Methylphenidat. In der Veröffentlichung wurde der Fragebogen noch allgemein als „Behavior Questionnaire“ bezeichnet, später erhielt er den Namen Barkley's Side Effects Questionnaire (BSEQ). In den untersuchten Studien wird der Fragebogen oft mit SERS abgekürzt, zur besseren Abgrenzung zur

Pittsburgh Side Effects Rating Scale wurde in dieser Arbeit die Abkürzung BSEQ verwendet. In dem Fragebogen werden die 17 häufigsten Nebenwirkungen von Stimulanzien abgefragt sowie nach ihrer Schwere gewichtet von 0 „absent“ bis 9 „severe“. Der Fragebogen wurde im Wortlaut übernommen von Barkley et al und findet sich im Anhang [Barkley et al 1990].

#### *Pittsburgh Side Effects Rating Scale (SERS)*

1993 veröffentlichte W. Pelham einen Fragebogen, der die Nebenwirkungen von stimulierenden Medikamenten erfasste. 11 Kategorien wurden nach ihrer Ausprägung gewichtet von „none“ bis hin zu „severe“. Der Fragebogen wurde im Wortlaut übernommen von Pelham und findet sich im Anhang [Pelham 1993].

#### *New York State Psychiatric Institute Side Effects Form for Children and Adolescents (NY-SEF)*

1994 veröffentlichte R. Klein im Buch „Clinical Evaluation of Psychotropic Drugs: Principles and Guidelines“ einen Fragebogen zum Erfassen von medikamentösen Nebenwirkungen bei Kindern und Erwachsenen. Anhand von 8 Kategorien mit insgesamt 52 Unterfragen konnten die Nebenwirkungen nach Häufigkeit und Ausprägung gewichtet werden. In dieser Arbeit wird der Fragebogen abgekürzt in NY-SEF. Der Fragebogen wurde im Wortlaut übernommen von Klein et al und findet sich im Anhang [Klein et al 1994].

- Die Nebenwirkungen von Methylphenidat werden anhand von Assessment Tools erfasst.
- In der für diese Arbeit verwendeten Literatur sind 4 unterschiedliche Assessment Tools aufgeführt.
- Am häufigsten wird Barkley Side Effects Questionnaire (BSEQ) verwendet.

### **4.1.2 Erwünschte Wirkung von Methylphenidat**

Die therapeutische Wirkung wurde einerseits aus der Fachinformation des Herstellers übernommen, andererseits wurden Studien herangezogen, die sich gezielt mit der erwünschten Wirkung von Methylphenidat befassen. Die nachfolgenden Studien werden als Beispiele zitiert.

Wie Kimko et al 1999 schrieben, wurde in zahlreichen Studien gezeigt, dass Methylphenidat die Kognition, die Vigilanz, die Reaktionszeit, das Kurzzeitgedächtnis und die Merkfähigkeit

von verbalem und nonverbalem Wissen verbessert [Kimko 1999]. Ob dabei die kognitive Flexibilität durch zum Beispiel „Überfokussierung“ eingeschränkt wird, konnte laut Kimko et al in Studien nicht eindeutig geklärt werden, was die Autoren darauf zurückführen, dass exakte Messinstrumente für die kognitive Leistung fehlen [Kimko 1999].

Die zentralstimulierende Wirkung wird in der Fachinformation über Ritalin® 10mg mit einer Steigerung von Konzentrationsfähigkeit, Leistungs- und Entscheidungsbereitschaft und psychophysischer Aktivität und gleichzeitig einer Unterdrückung von Müdigkeit und körperlicher Abgeschlagenheit angegeben [Fachinformation Ritalin 10mg 2014].

Agay N et al veröffentlichten 2010 eine Studie über den Effekt von Methylphenidat bei kognitiver Leistung und Entscheidungsfähigkeit. Dazu erhielten 26 Erwachsene mit ADHD-Diagnose sowie 32 Erwachsene ohne ADHD-Diagnose als Kontrollgruppe eine Einmalgabe von 15mg Methylphenidat bzw. ein Placebo. Bei der Auswertung zeigte sich, dass Methylphenidat eine Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses bedingt. Bezüglich der Entscheidungsfähigkeit zeigte sich kein Unterschied zwischen Placebo und Methylphenidat [Agay et al 2010].

- Methylphenidat steigert die kognitive Leistung
- Methylphenidat unterdrückt Müdigkeit und körperliche Abgeschlagenheit.

#### **4.1.3 Nebenwirkung von Methylphenidat**

Die Nebenwirkungen wurden aus der Fachinformation des Herstellers von Ritalin® 10mg entnommen, darüber hinaus werden beispielhaft Fallberichte aus der wissenschaftlichen Literatur dargestellt.

##### *Fachinformation der Pharmazie*

Die Fachinformation über Ritalin® 10mg von Novartis Pharma (Stand Oktober 2014), nennt als indirekt sympathomimetische Wirkung Blutdruckanstieg, Pulsfrequenzbeschleunigung und Verminderung des Tonus der Bronchialmuskulatur. [Fachinformation Ritalin 10mg 2014]. Desweiteren kann Methylphenidat laut Fachinformation den Appetit vermindern und bei höherer Dosierung zu einem Anstieg der Körpertemperatur führen. Weiterhin ist v. a. bei missbräuchlicher Anwendung eine Verkennung der Grenzen des Leistungsvermögens bis hin zum

Zusammenbruch physiologischer Funktionssysteme und bei Überdosierung auch der Todes- eintritt möglich. [Fachinformation Ritalin 10mg 2014].

### *Fallbeispiele aus der wissenschaftlichen Literatur*

Auf iGuard.org, einer von Quintiles betriebenen Seite, können Patienten Erfahrungen mit Medikamenten eingeben. Von 325 Patienten, die unter anderem Methylphenidat bei der Diagnose ADHS einnahmen, gaben mittels TSQM-Fragebogen 48% der Patienten an, an Nebenwirkungen wie Appetitlosigkeit, Schlafproblemen und Stimmungsschwankungen zu leiden. Von den Nebenwirkungen wurden 21% als beeinträchtigend bzw. stark beeinträchtigend beschrieben. Nur 20% der betroffenen Patienten teilten die Nebenwirkungen ihren behandelnden Ärzten mit [Cascade et al 2010].

1984 veröffentlichten Stecyk O. et al einen Fallbericht über eine 32jährige, die nach intravenöser Applikation von Methylphenidat ein Multiorganversagen mit Leber- und Nierenversagen und erhöhten Pankreasenzymen entwickelte. Als Ursache vermuten die Autoren eine immunologisch bedingte Vaskulitis, eine endgültige Diagnose konnte nicht erhoben werden [Stecyk et al 1984].

2010 stellten K Chakraborty und S Grover den Fall eines 11jährigen geistig retardierten Mädchens vor, das nach Einnahme von Methylphenidat manische Symptome zeigte. Die Patientin erhielt 10mg/d Methylphenidat, nach einer Woche wurde die Dosis gesteigert auf 15mg/d. Am 4. Tag zeigte sich die Pat. agitiert, motorisch unruhig, fremdaggressiv und schlaflos. Methylphenidat wurde abgesetzt, die Symptome besserten sich nicht. Erst nach intravenöser Gabe von Lorazepam 4-8mg/d sowie Valproinsäure 600mg/d und Olanzapin 5mg/d verringerten sich die Symptome. Es konnte neben der Methylphenidat-Gabe keine weitere Ursache für die Manie gefunden werden [Chakraborty und Grover 2010].

- Methylphenidat kann zu psychischen und physischen Nebenwirkungen bis hin zum Tod führen
- Methylphenidat kann bei missbräuchlicher Anwendung zu einer Verkennung der Grenzen des Leistungsvermögens führen

#### 4.1.4 Langzeitwirkung

Die Langzeitwirkung von Methylphenidat wird an beispielhaft herangezogenen Studien über Versuche an Ratten sowie Untersuchungen von Strukturveränderungen des menschlichen Gehirns erläutert.

Wie B. Vitiello 2001 berichtet, veranstaltete das National Institut of Mental Health im Dezember 1999 einen Workshop, um die Notwendigkeit von Studien bezüglich zweier Fragestellungen zu diskutieren:

- “How safe is long-term therapeutic use of stimulants in ADHD? Does behavioral sensitization occur with therapeutic use of these drugs? If so, is it clinically significant?”
- “What are the long-term benefits of stimulant medications for children with ADHD?”

Der Autor empfiehlt dabei sowohl Tierstudien und Gehirnuntersuchung mittels Bildgebung als auch randomisierte klinische Studien [Vitiello 2001].

Laut Fachinformation Ritalin ®10mg gibt es bezüglich einer Dauertherapie von mehr als 12 Monaten folgenden wissenschaftlichen Stand: „die Sicherheit und Wirksamkeit der Langzeitanwendung von Ritalin wurde nicht systematisch in kontrollierten Studien untersucht“ [Fachinformation Ritalin 10mg 2014].

##### *Studien an Ratten*

In zahlreichen Studien an Ratten wurden Langzeitwirkungen von Methylphenidat bis ins Erwachsenenalter untersucht. Wurde Methylphenidat im Kindes- und Jugendalter verabreicht, zeigten sich strukturelle Veränderungen des Gehirns, die teilweise noch bis ins Erwachsenenalter nachweisbar waren [Gray et al 2007].

Brandon et al gaben 2003 jugendlichen Ratten Methylphenidat einmal täglich in therapeutischer Dosis für insgesamt 7 Tage. Zeitnah (1-3 Tage) und später (14-21 Tage) nach Beendigung der Medikation wurde die Wirkung auf die Dopaminzellen untersucht. Die Zellen der Ratten, die Methylphenidat erhalten hatten, waren in der kurzen Zeit nach der Beendigung der Medikation deutlich aktiver als bei den Ratten der Kontrollgruppe. Nach zwei Wochen waren

die Zellen der Ratten mit Methylphenidat im Vergleich weniger aktiv. Die Autoren interpretieren die Ergebnisse so, dass eine niedrige – therapeutische - repetitive Medikation mit Methylphenidat auch nach längerer Abstinenz eine „hyperincentive motivation“ - sozusagen eine überstimulierte Motivation - bedingen und damit eine erhöhte Vulnerabilität bei erneuter Exposition bedeuten kann [Brandon et al 2003].

Carlezon et al gaben Rattenkindern im Alter von 20 bis 35 Tagen Methylphenidat. Trotz Beendigung der Medikation konnten im Erwachsenenalter (ab Tag 60) Verhaltensveränderungen nachgewiesen werden. Wie die Autoren berichten, zeigten sich vermehrt depressive Symptome sowie eine verringerte Anpassungsfähigkeit an vertraute Umgebung [Carlezon et al 2003].

Erhielten Ratten während des Wachstums über einen längeren Zeitraum Methylphenidat, konnten in der Langzeitbeobachtung nach Beendigung der Medikamentengabe erhöhte Corticosteroid- und Testosteron-Spiegel im Blut festgestellt werden [Avital et al 2011].

Bolanos et al zeigten 2003, dass erwachsene Ratten, die in ihrer Jugend Methylphenidat erhielten, sowohl auf positive Stimuli wie neue Umwelt oder Geschlechtsverkehr vermindert reagierten, als auch für Stressreaktionen anfälliger waren [Bolanos et al 2003].

### *Strukturelle zentralnervöse Veränderungen*

Methylphenidat wirkt zentralnervös durch die Hemmung der Wiederaufnahme von Dopamin.

Volkow et al untersuchten bei sieben gesunden Erwachsenen (mittleres Alter 24 Jahre) mittels PET-Scans, wie viele Prozent der Dopamintransporter bei Methylphenidat-Gabe geblockt werden. Die Probanden erhielten Methylphenidat oral mit Dosierungen zwischen 5 und 60mg. 120 Minuten nach Einnahme des Medikamentes wurde mit Hilfe von [<sup>11</sup>C]Cocaine die Aktivität der Dopamintransporter gemessen. Ab einer Dosis von 0,25mg/kg waren mehr als 50% der Dopamintransporter blockiert. Die empfohlene therapeutische Dosis liegt bei 0,3 bis 0,6mg/kg. Parallel zu den PET-Scans an den Erwachsenen wurde einem weiblichen Pavian radioaktives Methylphenidat oral zugeführt, um die maximale Konzentration von Methylphenidat im Gehirn zu bestimmen. Nach 60 min erreichte Methylphenidat die höchste Konzentration. Der radioaktive Tracer war Carbon-11, dessen Halbwertszeit zu gering war, um die Clearance von Methylphenidat aus dem Gehirn messen zu können [Volkow et al 1998].



Wang et al veröffentlichten 2013 eine Studie über strukturelle Hirnveränderungen durch chronische Methylphenidat-Einnahme. Sie untersuchten 18 Erwachsene mit ADHD-Diagnose, die bis dahin nie Methylphenidat erhalten hatten, mittels PET-Scan. In die Vergleichsgruppe wurden 11 gesunde Erwachsene aufgenommen. Den Pat. wurde [11C]cocaine verabreicht und mittels PET das Striatum (Ncl. Caudatus, Putamen und Ncl. accumbens) sowie das Cerebellum gescannt. Zu Beginn der Studie wurden beide Gruppen gescannt, dann erhielt die Gruppe mit ADHD-Diagnose für 12 Monate eine übliche Tagesdosis von Methylphenidat (ca. 1mg/kgKG). 24 Stunden nach der letzten Methylphenidat-Gabe wurde bei beiden Gruppen erneut ein PET-Scan durchgeführt. In der Vergleichsgruppe zeigte sich eine unveränderte Aktivität der Dopamintransporter. In der Methylphenidat-Gruppe war die Aktivität in Ncl. Caudatus und Putamen signifikant höher. Die Autoren begründen diese Steigerung der Aktivität damit, dass die Aktivität der Dopamintransporter durch die extrazelluläre Dopaminkonzentration gesteuert wird. Ist die Konzentration niedrig, ist die Aktivität der Transporter erniedrigt. Ist die Konzentration von Dopamin hoch, steigt die Aktivität der Transporter. Die Autoren vermuten, dass die erhöhte Aktivität der Dopamintransporter die pharmakologische Blockade der Transporter (durch Methylphenidat) kompensiert. Die Autoren vermuten, dass daraus ein verstärktes Aufmerksamkeitsdefizit entsteht und dadurch eine Dosiserhöhung nötig wird [Wang et al 2013].

- Methylphenidat führt bei Ratten zu Langzeitveränderungen sowohl beim Verhalten als auch bei der Struktur der Gehirns
- Methylphenidat blockiert die Dopamintransporter, was zu erhöhter Aktivität der Dopamintransporter nach Absetzen und damit einer Verschlechterung der ADHD-Symptomatik führen kann.

#### **4.1.5 Methylphenidat in der klinischen Forschung**

C. Advokat kommt in ihrem Review über neuropsychologische Studien zu dem Ergebnis, dass ein Stimulanz wie Methylphenidat oder Amphetamin, das Aufmerksamkeit und Konzentration verbessert, nicht wie erwartet besseren Lern- und akademischen Erfolg bedingt. Wie die Autorin ausführt, zeigen Daten aus mehr als 30 Jahren Forschung, dass weder bei Kindern und Jugendlichen, noch bei Studenten die gewünschten Effekte auftraten. C. Advokat äußert die Befürchtung, dass eine Einnahme von Stimulanzien wie Methylphenidat die Impulsivität verschlechtern kann, was dazu führen kann, dass das Lernen von Zusammenhängen und die kognitive Flexibilität eingeschränkt sind [Advokat 2010].

Die folgenden Studien wurden anhand der aktuellen Literatur ausgewählt. Drei der Studien haben Eigennamen (MTA-Studie, PATS-Studie, Raine-Studie), die anderen Studien werden nach dem Erstautor der Publikation benannt.

#### *Die Adler-Studie*

218 Erwachsene zwischen 18 und 60 Jahren erhielten randomisiert für 5 Wochen entweder Methylphenidat retardiert 20 bis 40mg/d oder Placebo. Ausgeschlossen waren Probanden mit bekannter Unverträglichkeit von Methylphenidat. Andere psychiatrische Medikation wurde ein bis 4 Wochen vor Studienbeginn abgesetzt. 18 Probanden brachen die Doppelblindstudie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerz, Appetitminderung, Schlaflosigkeit, Mundtrockenheit und Überspanntheit [Spencer et al 2007].

Von den 184 verbliebenen Probanden nahmen 170 an einer unverblindeten Erweiterungsstudie über 6 Monate teil. Die Teilnehmer erhielten 20 bis 40mg Methylphenidat retardiert. 25 Probanden brachen die Studie aufgrund von Nebenwirkungen ab. 148 (87,1%) der Probanden gaben Nebenwirkungen an, am häufigsten Kopfschmerz, Schlaflosigkeit und Appetitminderung. In der gesamten Studie beendeten 43 Probanden aufgrund von Nebenwirkungen die Studie. Die Studie wurde von der Pharmaindustrie finanziert. Wesensänderungen wurden erfasst aber nicht beschrieben. Es erfolgte keine Nachkontrolle. Es ist nicht bekannt, ob die Nebenwirkungen reversibel waren [Adler et al 2009].

#### *Die Adler-2-Studie*

550 Erwachsene zwischen 18 und 60 Jahren erhielten für 6 beziehungsweise 12 Monate Methylphenidat retardiert. 15 Prozent der Probanden hatten an der vorherigen Kurzzeitstudie [Adler et al 2009] teilgenommen. Der Schwerpunkt der Studie lag auf der Langzeitsicherheit von Methylphenidat. Die Autoren legten einen zusätzlichen Schwerpunkt auf psychiatrische Nebenwirkungen wie Psychose/Manie, suizidales Verhalten, aggressives und gewalttätiges Verhalten und schwerwiegende psychiatrische Vorfälle. 1,8% der Studienteilnehmer berichteten von Manie, Aggression und Paranoia. In der Diskussion wurde allerdings nicht auf diese Wesensänderungen eingegangen. 102 (18,5%) der Teilnehmer brachen aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig ab. 504 (91,6%) der Probanden gaben Nebenwirkungen an, am häufigsten Appetitlosigkeit (26,7%), Kopfschmerzen (24,0%), Schlaflosigkeit (20,7%) Mundtrockenheit (14,7%) und innere Unruhe (11,3%). Die Autoren gaben an, dass von 147 Probanden mit Appetitminderung 91, und von 114 Probanden mit Schlaflosigkeit 80 vor Beendigung der

Studie beschwerdefrei waren. Eine Nachkontrolle erfolgte nicht, so dass das Outcome der restlichen Patienten nicht bekannt ist [Adler et al 2011].

#### *Die Amiri-Studie*

60 Probanden zwischen 6 und 15 Jahren erhielten 6 Wochen lang verblindet Methylphenidat oder Modafinil. Eine Placebo-Gruppe war nicht vorhanden. Die Nebenwirkungen wurden von den behandelnden Psychiatern mittels einer Checkliste mit 20 Fragen erhoben. In der Methylphenidat-Gruppe wurden am häufigsten Appetitminderung (26), Mundtrockenheit (10), Schlafstörung (8) und Bauchschmerzen (7) angegeben, eine Angabe über die Ausprägung der Nebenwirkungen fehlt. Aufgrund von Nebenwirkungen brach keiner der Probanden die Studie vorzeitig ab. Es erfolgte keine Nachkontrolle, zum Outcome im Erwachsenenalter lassen sich keine Aussagen treffen. Es ist nicht bekannt, ob die Nebenwirkungen nach Beendigung der Medikation sistierten. Wesensänderungen wurden erfasst, aber nicht beschrieben. Die Studie wurde nicht finanziell unterstützt [Amiri et al 2008].

#### *Die Arabgol-Studie*

33 Probanden zwischen 7 und 16 Jahren erhielten 6 Wochen lang verblindet Methylphenidat oder Reboxetin. Eine Placebo-Gruppe war nicht vorhanden. Voraussetzung für die Teilnahme war, dass die Probanden seit mindestens zwei Wochen keine stimulierenden Medikamente einnahmen. 16 Patienten erhielten Methylphenidat mit einer durchschnittlichen Dosis von 32,27mg/d. Aus der Methylphenidat-Gruppe brach ein Proband aufgrund von ausgeprägter Anorexie und Blässe die Studie vorzeitig ab. Als häufigste Nebenwirkungen wurden Schlafstörung (18,75%) und Appetitminderung (31,25%) angegeben. Eine Nachkontrolle wurde nicht durchgeführt, zum Outcome der Probanden im Erwachsenenalter sind keine Informationen bekannt. Es ist nicht bekannt, ob die Nebenwirkungen reversibel waren. Wesensänderungen wurden erfasst, aber nicht beschrieben [Arabgol et al 2009].

#### *Die Barbaresi-Studie*

Barbaresi et al untersuchten die Schulunterlagen jedes Kindes, das zwischen 1.1.1976 und 31.12.1982 in Rochester, Minnesota geboren wurde. Bei 1951 der 5718 Kinder fanden sich Eintragungen über Lernschwierigkeiten oder Verhaltensauffälligkeiten. Von diesen Kindern waren bei 1171 Kindern Eintragungen über ADHD-typische Verhaltensweisen, Fragebögen über ADHD-Symptome, eine klinische Diagnose eines ADHD oder eine entsprechende medikamentöse Therapie dokumentiert. In den medizinischen Unterlagen der in den Schulunterla-

gen unauffälligen Kinder fanden sich in weiteren 173 Fällen ADHD-verdächtige Eintragungen. 379 Kinder erfüllten die Kriterien für ADHD, davon waren 74,9% männlich. 283 (77,8%) der Kinder wurden wenigstens einmal mit stimulierenden Medikamenten behandelt. In der gesamten Kohorte wurden 5,6% der Kinder wenigstens einmal mit stimulierenden Medikamenten behandelt. Die Kinder waren im Mittel zu Beginn der Behandlung 9,8 Jahre alt und erhielten im Mittel für 33,8 Monate Stimulanzien. Die Nebenwirkungen wurden allgemein erfasst mit „yes“ oder „no“, eine genauere Differenzierung erfolgte nicht. 63 der 283 Kinder (22,3%) gaben wenigstens einmal Nebenwirkungen an. Die meisten Nebenwirkungen wurden bei Kindern unter 5 Jahren und ab 16 Jahren dokumentiert. Die Art der Nebenwirkungen wurde nicht dokumentiert, Wesensänderungen wurden weder erfasst noch beschrieben. Die Kinder wurden im Mittel bis in das Alter von 17,6 Jahren (behandelt) bzw. 18,6 Jahren (unbehandelt) untersucht. Eine Aussage darüber, ob Nebenwirkungen auch nach Beendigung der letzten Medikation auftraten, kann nicht getroffen werden. Ob die Kinder die Medikation tatsächlich eingenommen haben, lässt sich retrospektiv nicht feststellen, die Daten beziehen sich auf Eintragungen in den Unterlagen und Vermerke über ausgestellte Rezepte. Es gibt keine Information über das Outcome im Erwachsenenalter [Barbaresi et al 2006].

#### *Die Barkley-Studie*

Barkley et al veröffentlichten 1990 eine Studie an 83 Kindern zwischen 5 und 13 Jahren. 85% der Probanden waren männlich. Die Studienteilnehmer wurden in 3 Gruppen aufgeteilt: Placebo, niedrige Dosis Methylphenidat (2x0,3mg/kgKG) und hohe Dosis Methylphenidat (2x0,5mg/kgKG). Eltern und Lehrer bewerteten die Nebenwirkungen anhand der Barkley's Side Effects Rating Scala. Als häufigste Nebenwirkungen wurden Schlaflosigkeit (15% in der Placebogruppe vs 52% bei niedriger Dosis vs 56% bei hoher Dosis) sowie Appetitlosigkeit angegeben (40% bei Placebo vs 62% bei niedriger Dosis vs 68% bei hoher Dosis). Drei der Kinder brachen aufgrund von Nebenwirkungen die Studie ab. Beim ersten Kind traten Kopfschmerzen, nervöse Zuckungen der Gesichtsmuskulatur und Schwindel auf. Das zweite Kind berichtete über Schwindel, Kopfschmerz und gesteigerte Hyperaktivität. Beim dritten Kind wurde die Behandlung aufgrund von Logorrhoe und Abreißen von Gedanken abgebrochen. Die Symptome sistierten nach Beendigung der Behandlung. Die Autoren vertreten die Ansicht, dass Wesensänderungen, die während der Studie auftraten, der Erkrankung geschuldet sind, da sie auch in der Placebo-Phase auftraten. Nach Meinung der Autoren treten 24 Stunden nach der letzten Einnahme von Methylphenidat keine Nebenwirkungen mehr auf. Ein

Follow-up erfolgte nicht, es stehen keine Informationen über das Outcome im Erwachsenenalter zur Verfügung [Barkley et al 1990].

#### *Die Bejerot-Studie*

133 erwachsene Patienten einer psychiatrischen Klinik in Stockholm wurden für 2 Jahre beobachtet. Sie erhielten entweder Methylphenidat in einer durchschnittlichen Dosis von 48,9mg/d oder Dexamphetamin. 17 Prozent brachen die Studie aufgrund von Nebenwirkungen wie z. B. Halluzinationen, Agitation, Krampfanfall, Depression und innere Unruhe ab. 76 der Patienten berichteten von mindestens einer Nebenwirkung wie Mundtrockenheit (46%) und Appetitminderung (34%). Wesensänderungen wurden erfasst und beschrieben. Ob die Nebenwirkungen reversibel waren, ist nicht bekannt [Bejerot et al 2010].

#### *Die Biederman-Studie*

2000 untersuchten Biederman et al in 13 amerikanischen und 2 kanadischen kinderpsychiatrischen und neurologischen Kliniken 128 Probanden zwischen 6 und 14 Jahren. Die Probanden waren entweder Stimulanzien-naiv, oder nahmen bereits Stimulanzien ein, meistens Methylphenidat. Über 4 Wochen erhielten die Probanden Methylphenidat titriert, um eine therapeutische Dosis zu erreichen. Anschließend folgte eine Woche Unterbrechung der Medikation (wash-out). Anschließend wurden die Probanden, die gut auf Methylphenidat angesprochen hatten, für zwei Wochen entweder in einer Methylphenidat-Gruppe oder in einer Placebo-Gruppe randomisiert. Laut Autoren folgte im Anschluss für 12 Wochen eine unverblindete Verlängerungsphase, nähere Informationen fehlen. Während der Titrations- und Wash-out-Phase brachen 27 Probanden die Studie ab, davon 4 aufgrund von Nebenwirkungen. An anderer Stelle schreiben die Autoren, dass während der Titrationsphase 6 Patienten aufgrund von Nebenwirkungen die Teilnahme abbrachen. Nach der Randomisierung brachen weitere 7 Probanden ab, davon 3 aufgrund von Nebenwirkungen. Für Methylphenidat wurden am häufigsten Nebenwirkungen des Nervensystems sowie des Gastrointestinalsystems angegeben. Gründe für den vorzeitigen Abbruch waren Migräne, Lethargie, Ärger, Hypomanie, Fatigue, Aufgeregtheit und depressive Verstimmung. Ob die Symptome nach Beendigung der Medikation reversibel waren, ist nicht bekannt. Über die Verlängerungsphase lässt sich zum aktuellen Stand keine Literatur eruieren. Es gibt keine Information über das Outcome im Erwachsenenalter [Biederman et al 2003].

### *Die Bron-Studie*

27 Methylphenidat-naive Erwachsene im Alter zwischen 18 und 55 Jahren erhielten entweder ein retardiertes Methylphenidat oder ein Placebo. Nach 3 Wochen wurde die Medikation gewechselt. Die Tagesdosis betrug 72mg. Fünf Probanden beendeten die Studie vorzeitig, davon drei aufgrund von Nebenwirkungen von Methylphenidat. Die Nebenwirkungen wurden mittels BSEQ erhoben. 17 Probanden (77%) gaben unter Methylphenidat-Medikation Nebenwirkungen an, am häufigsten verminderten Appetit (9,41%), Mundtrockenheit (7,32%), Gewichtsverlust (5,23%), Kopfschmerzen (5,23%) und Nervosität (5,23%). Eine Nachkontrolle erfolgte nicht, Wesensänderungen wurden erfasst aber nicht beschrieben. Es ist nicht bekannt, ob die Nebenwirkungen reversibel waren [Bron et al 2014].

### *Die Buitelaar-Studie*

Von April 2005 bis Juni 2006 wurde in 13 europäischen Ländern eine Studie mit 401 Erwachsenen zwischen 18 und 63 Jahren durchgeführt. Über 5 Wochen erhielten sie verblindet retardiertes Methylphenidat in 18, 36 oder 72mg/d oder Placebo. Eine bestehende Medikation wurde 4 Wochen vorher abgesetzt. 13 (4,3%) der Probanden brachen die Studie aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig ab, die Gründe waren innere Unruhe, Nervosität und Reizbarkeit. Am häufigsten wurden als Nebenwirkung verminderter Appetit, Kopfschmerz, Schlaflosigkeit, Nervosität, Erregbarkeit und innere Unruhe angegeben [Medori et al 2008]. Geeignete Probanden (N=370) nahmen im Anschluss an einer siebenwöchigen open-label Erweiterungsstudie teil. Die Probanden erhielten retardiertes Methylphenidat in einer Dosis zwischen 18 und 90mg/d. 17 (5%) der Teilnehmer brachen die Studie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Diese Probanden berichteten von Oberbauchschmerzen, Gewichtsabnahme, Appetitminderung, depressiver Verstimmung und Depression. Bei 253 (68%) der Probanden traten Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Appetitminderung und Schlaflosigkeit auf. Nach Beendigung der Studie wurden zwei Patienten hospitalisiert (gesteigerte Beklemmung und Arteriitis temporalis mit schweren Kopfschmerzen). Ein Follow-up erfolgte nicht. Die Studie wurde von der Pharmaindustrie finanziell unterstützt. Wesensänderungen traten in allen Gruppen mit einer Inzidenz <9 auf. Bei einem Probanden trat eine depressive Störung auf, es gibt keine Hinweise auf eine Besserung der Symptomatik [Buitelaar et al 2009].

### *Die Buitelaar-2-Studie*

2008 wurden die Probanden aus der Buitelaar-Studie in eine open-label Langzeitstudie eingeschleust. Über 52 Wochen erhielten 155 Erwachsene retardiertes Methylphenidat. 16 Probanden beendeten die Studie vorzeitig aufgrund von Nebenwirkungen. 81,3% gaben Nebenwirkungen an, vor allem Kopfschmerzen (21,3%), Rastlosigkeit (7,7%) und Schlaflosigkeit (7,1%). 45 Probanden davon nahmen anschließend an einer Auswaschphase teil. Für 4 Wochen erhielten die Probanden entweder weiter ihre vorherige Dosis Methylphenidat oder Placebo. 33% der Probanden gaben Nebenwirkungen wie Somnolenz, Rastlosigkeit und Reizbarkeit an. Ob die Nebenwirkungen reversibel waren, ist nicht bekannt [Buitelaar et al 2012].

### *Die Casas-Studie*

279 Erwachsene erhielten für 13 Wochen entweder retardiertes Methylphenidat in 54mg/d oder 72mg/d oder Placebo. Aufgrund von Nebenwirkungen brachen 16,9% der Probanden mit 54mg/d Methylphenidat, 20,7% der Probanden mit 72mg/d Methylphenidat und 1% der Probanden mit Placebo vorzeitig ab, am häufigsten aufgrund von Schlaflosigkeit und Übelkeit. 91,3% aus der Gruppe mit 72mg/d Methylphenidat und 86,5% aus der Gruppe mit 54mg/d Methylphenidat berichteten von Nebenwirkungen, versus 78,4% aus der Placebo-Gruppe. Ein Proband aus der Gruppe mit 54mg/d führte einen Suizidversuch durch. Wie die Nebenwirkungen erhoben wurden, ist nicht bekannt. Eine Woche nach Studienende erfolgte ein Follow-up, dabei wurden laut Autoren in keinem Studienarm von mehr als drei Probanden Nebenwirkungen berichtet. Ob Nebenwirkungen auftraten, lässt sich aus der Publikation nicht eruieren. Wesensänderungen wurden erfasst aber nicht beschrieben. Die Studie wurde von der Pharmaindustrie finanziert. Ob die Nebenwirkungen reversibel waren, ist nicht bekannt [Casas et al 2013].

### *Die Cherland-Studie*

Retrospektiv untersuchten Cherland et al die Akten von Patienten einer Kinderpsychiatrie, die von Januar 1989 bis März 1995 mit ADHD diagnostiziert wurden. 98 Kinder erhielten Methylphenidat über im Mittel 1 Jahr und 9 Monate. Mittels BSEQ wurden die Nebenwirkungen erhoben. 9 (6%) der Kinder entwickelten in Zusammenhang mit der Medikation Wesensänderungen wie Methylphenidat-induzierte Halluzination, langsam-progressive Paranoia und ADHD-typische psychotische Symptome (siehe Tabelle). Nach Absetzen der Medikation verschwanden die Symptome größtenteils. Von den 9 Patienten wurde bei 3 zu einem späteren

Zeitpunkt eine andere psychiatrische Erkrankung diagnostiziert [Cherland et al 1999]. Die Daten wurden retrospektiv erhoben, es lassen sich deshalb keine Aussagen über Langzeiteffekt oder das Outcome im Erwachsenenalter treffen.

Alter (Jahre)	Dosis (mg/d)	Auftritt der NW	Symptom
9	5	Erstgabe	Bizarres Verhalten
10	35	15 Monate	Paranoia
12	10	7 Jahre	Visuelle Halluzinationen
7	10	4 Monate	Verfolgungswahn
4	5	Erstgabe	Bizarres Verhalten, Schwindel
5	15	Einige Wochen	Euphorie, fliegende Gedanken, Schlafminderung, Energiesteigerung
17	80	6 Monate	„Concrete thought“, schwere Depression

**Tabelle 2:** Wesensänderungen bei Kindern unter Medikation mit Methylphenidat [Cherland et al 1999]

### *Die Döpfner-Studie*

2007 erhielten 822 Kinder zwischen 6 und 17 Jahren an 169 Zentren in Deutschland Equasym XL, eine retardierte Form von Methylphenidat. 25,3% der Kinder hatten bis dahin keine medikamentöse Therapie erhalten, 69,84% nahmen vorher eine andere Form von Methylphenidat ein, 4,87% ein anderes Medikament. Die Studie wurde über 6-12 Wochen durchgeführt. 26 Patienten (3,16%) brachen die Studie aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig ab. 209 Probanden (25,43%) berichteten von Nebenwirkungen; bei 29 Patienten wurden die Nebenwirkungen als schwerwiegend eingestuft. Am häufigsten traten Tics auf (12,17%), gefolgt von Aggression (3,77%), depressiver Verstimmung (1,58%), Schlaflosigkeit (1,34%) und Kopfschmerzen (1,09%). Bei 25 Patienten blieb die Ausprägung der Nebenwirkungen bis zum Ende der Studie unverändert. Eine Nachuntersuchung erfolgte nicht, es gibt keine Information über die Langzeitwirkung oder das Outcome im Erwachsenenalter [Döpfner et al 2011].



### *Die Efron-Studie*

Efron et al veröffentlichten eine Studie, die 1995 und 1996 an 125 Kindern zwischen 5 und 15 Jahren durchgeführt wurde. 91,2% der Studienteilnehmer waren männlich. Die Studienteilnehmer erhielten im Rahmen der Doppelblind-Cross-over-Studie für zwei Wochen 0,15mg/kg/Dosis Dexamphetamin 2xtgl sowie für 2 Wochen 0,3mg/kg/Dosis Methylphenidat 2xtgl. Für die Reihenfolge der Medikation wurden die Studienteilnehmer randomisiert. Zwei Teilnehmer der Methylphenidat-Gruppe brachen vorzeitig ab. Ein 11jähriges Mädchen entwickelte unter Methylphenidat nach jeder Einnahme ausgeprägte Kopfschmerzen und brach nach 4 Tagen die Medikation ab. Ein 5jähriger Junge wurde unter Methylphenidat extrem aggressiv und weinerlich. Die Nebenwirkungen wurden mittels BSEQ erhoben. Wie die Autoren anmerken, wurden die Studienteilnehmer aus der Ambulanz einer Kinderklinik rekrutiert, in der Eltern ihre Kinder auf ADHD testen lassen konnten. Die Eltern kamen oft aufgrund von Anraten von Freunden, Verwandten oder Betreuern mit ihren Kindern in die Ambulanz. Die Autoren vermuten, dass die Eltern anfänglich die Symptome bei ihren Kindern überschätzten und im Verlauf der Studie relativierten, wodurch die Nebenwirkungsrate im Studienverlauf teilweise sank. Die Nebenwirkungen sistierten nach Beendigung der Medikation [Efron et al 1997]. Eine Nachkontrolle erfolgte nicht, es gibt keine Information über das Outcome im Erwachsenenalter.

### *Die Findling-Studie*

An der Findling-Studie nahmen 318 Probanden zwischen 6 und 12 Jahren aus 44 Zentren in USA, Australien und Kanada teil. Einschlusskriterium war eine bestehende Medikation mit Methylphenidat. Die Probanden erhielten für 3 Wochen entweder Methylphenidat retardiert einmal täglich, Methylphenidat zweimal täglich oder Placebo. Die Nebenwirkungen wurden von den Eltern und Lehrern mittels BSEQ erhoben, außerdem wurden spontan berichtete Vorfälle protokolliert. Wesensänderungen wurden erfasst, aber nicht beschrieben. 14 Probanden aus der Kontrollgruppe und 7 Probanden aus beiden Methylphenidat-Gruppen zusammen brachen die Studie vorzeitig aufgrund von Nebenwirkungen ab. Die Lehrer gaben in den Methylphenidat-Gruppen mehr Fälle von Appetitlosigkeit und Bauchschmerzen an, von den Eltern wurden vor allem Appetitlosigkeit und Schlafstörung angegeben. [Findling et al 2006] Eine Nachkontrolle erfolgte nicht, es gibt keine Information über ein Sistieren der Nebenwirkungen oder das Outcome im Erwachsenenalter.

### *Die Fredriksen-Studie*

250 Probanden im mittleren Alter von 32,6 Jahren erhielten ein Jahr lang Methylphenidat. Die ersten 6 Wochen wurde die Dosis von 15mg/d bis auf 60mg/d auftitriert. Anschließend wurde die Dosis auf maximale Effektivität eingestellt bis max. 120mg/d. Parallel erhielten die Patienten eine psychosoziale Therapie. Traten Nebenwirkungen auf oder zeigte sich Methylphenidat ineffizient, wurde die Medikation auf Dextroamphetamin oder Atomoxetin umgestellt. 232 Probanden beendeten die Studie, davon nahmen 118 Methylphenidat bis zum Schluss ein. 69 Probanden setzten die Medikation vorzeitig ab – 31 aufgrund von Nebenwirkungen -, blieben aber weiterhin in der Studie. Zwei Patienten wurden aufgrund von Selbstmordgedanken beziehungsweise Ösophagitis stationär behandelt, was laut Autoren nicht auf die Medikation zurückzuführen ist, da beide mehrere Monate vor Beginn der Symptome ihre Medikation abgesetzt hatten. 73 (30%) der Teilnehmer gaben Nebenwirkungen an wie Palpitationen, Stimmungsschwankungen, Schwindel, Agitation, Anxiety, Mundtrockenheit, Fatigue, Kopfschmerzen, Tics und Magenschmerzen. Ein Follow-up nach Absetzen der Medikation erfolgte nicht, es ist nicht bekannt, ob die Nebenwirkungen reversibel waren [Fredriksen et al 2014].

### *Die Garg-Studie*

69 Kinder zwischen 6 und 14 Jahren wurden in einer Kinderklinik in Nordindien in einer open-label Studie für 8 Wochen entweder mit Methylphenidat oder mit Atomoxetin behandelt. Eine bestehende ADHD-Medikation wurde einen Monat vor Beginn der Studie abgesetzt. In der Methylphenidat-Gruppe waren 41 Probanden. 18 (55%) davon berichteten von Nebenwirkungen, am häufigsten wurde reduzierter Appetit genannt. Drei Probanden brachen die Studie vorzeitig aufgrund von Nebenwirkungen ab. Wesensänderungen wurden erfasst aber nicht beschrieben. Es erfolgte keine Nachuntersuchung, ein Sistieren der Nebenwirkungen oder das Outcome im Erwachsenenalter sind nicht bekannt [Garg et al 2015].

### *Die Gau-Studie*

In Taiwan führten Gau et al eine Studie an 64 Kindern zwischen 6 und 15 Jahren durch, um zwei verschiedene Darreichungsformen von Methylphenidat zu vergleichen: osmotic release oral system Methylphenidat (OROS Methylphenidat) und immediate-release Methylphenidat (IR Methylphenidat). Einschlusskriterien waren unter anderem eine Methylphenidat-Medikation zwischen 10 und 40mg täglich in den letzten drei Monaten und keine bekannte Überempfindlichkeit gegen Methylphenidat. Die Eltern und Lehrer bewerteten am Tag 14 und

am Tag 27 die Nebenwirkungen anhand von SERS. Die Ausprägung der Nebenwirkungen wurde durch den Verlauf von Tag 14 bis Tag 27 definiert. Kein Proband brach aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig ab. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Appetitminderung, Schlaflosigkeit, epigastrische Schmerzen und emotionale Instabilität [Gau et al 2006]. Wesensänderungen wurden erfasst aber nicht beschrieben. Eine Nachkontrolle erfolgte nicht, es gibt keine Information über das Outcome im Erwachsenenalter oder ein Sistieren der Nebenwirkungen.

### *Die Ghuman-Studie*

Ghuman et al veröffentlichten 2001 eine retrospektive Studie über 27 Kinder, die sich von 1995 bis 1999 in einer psychiatrischen Klinik für Verhaltensauffälligkeiten befanden. Die Kinder waren zwischen 3 und 5 Jahren alt, im Mittel 4,7  $\pm$  0,8 Jahre. 23 (85,2%) der Kinder waren männlich. Die Kinder erhielten über einen Zeitraum von bis zu 24 Monaten Methylphenidat, Dextroamphetamin oder Adderall, eine quantitative Angabe dazu fehlt. Ein Follow-up erfolgte nach 3 Monaten, 12 Monaten und 24 Monaten. 2 Kinder brachen innerhalb von 12 Monaten, ein weiteres innerhalb von 24 Monaten aufgrund von Nebenwirkungen ab. Die Nebenwirkungen wurden monatlich durch Psychiater mittels der Pittsburgh Side Effects Rating Scale erhoben. 19 (70,4%) der Probanden gaben mindestens eine Nebenwirkung an. Nach drei Monaten berichteten 17 (62,9%) der Kinder mindestens eine Nebenwirkung, dabei wurden die Nebenwirkungen bei 10 Kindern (37%) als mild, bei 5 Kindern (18,5%) als moderat und bei 2 Kindern (7,4%) als schwer angegeben. Nach 12 Monaten Follow-up gaben 9 (40,9%) der verbliebenen 22 Kinder das Auftreten von mindestens einer Nebenwirkung an, davon 4 mild (18,2%) und 5 moderat (22,7%). Nach 24 Monaten Follow-up trat bei 4 der verbliebenen Kinder wenigstens eine Nebenwirkung auf, als mild beschrieben. Als häufigste Nebenwirkungen wurden verringerter Appetit, Bauchschmerzen, Stimmungsschwankungen und Schlafstörung angegeben. Die Autoren schreiben, dass die Ausprägung der Nebenwirkungen im Laufe der Studien abnahm, vor allem bei Wesensänderungen wie „dull/tired/listless/sleepy/zombi-like, picking at skin/nail-biting and rocking“. Ob diese Nebenwirkungen nach Studienende sistierten, ist nicht bekannt [Ghuman et al 2001]. Nach Beendigung der Studie erfolgte kein Follow-up, das Outcome im Erwachsenenalter ist nicht bekannt. Wesensänderungen im speziellen wurden nicht untersucht.

### *Die Greenhill-Studie*

97 Probanden zwischen 6 und 17 Jahren erhielten über 7 Wochen Methylphenidat oder Placebo. 25% der Studienteilnehmer hatten im Vorfeld schon Methylphenidat eingenommen. 75,5% der Patienten in der Methylphenidat-Gruppe berichteten spontan von Nebenwirkungen (versus 57,4% in der Placebogruppe). Die am häufigsten genannten Nebenwirkungen waren verminderter Appetit (30,2% vs 8,5% für Placebo), epigastrische Schmerzen (13,2% vs 12,8%) und Kopfschmerzen (24,5% vs 10,6%). Schwere Nebenwirkungen wurden nicht berichtet, ein Patient aus der Kontrollgruppe brach die Studie aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig ab [Greenhill et al 2006]. Wesensänderungen wurden erfasst aber nicht beschrieben, es gibt keine Information über ein Sistieren der Nebenwirkungen nach Beendigung der Medikation oder das Outcome im Erwachsenenalter.

### *Die Haertling-Studie*

Zwischen 2008 und 2010 nahmen in 101 Zentren in Deutschland 262 Patienten mit einem mittleren Alter von 10,9 Jahren an einer 12-wöchigen Beobachtungsstudie mit retardiertem Methylphenidat teil. 50 erhielten erstmalig Methylphenidat, 212 Patienten hatten zuvor andere Darreichungsformen erhalten. 23 (8,8%) der Probanden brachen die Studie vorzeitig ab, es gibt keine Information über die Gründe. 36 der Probanden berichteten von Nebenwirkungen, davon wurden 22,2% als schwerwiegend eingestuft. Wesensänderungen wurden erfasst aber nicht beschrieben. Nach Beendigung der Studie waren die Nebenwirkungen bei fast der Hälfte der Probanden noch vorhanden. Eine Nachuntersuchung erfolgte nicht, über das Outcome als Erwachsene kann keine Aussage getroffen werden. Die Studie wurde von der Pharmaindustrie finanziert [Haertling et al 2014].

### *Die Huss-Studie*

Zwischen 2010 und 2012 wurde an 67 Zentren in 9 Ländern eine Studie mit MPH-LA an erwachsenen Probanden (18-60 Jahre) durchgeführt. Die Studie bestand aus 4 Phasen: einer neunwöchigen Dosis-Sicherungs-Phase (Phase 1), einer fünfwöchigen Dosis-Optimierungs-Phase (Phase 2), einer 26-wöchigen Effektphase (Phase 3) und einer 26-wöchigen Extensionphase zur Untersuchung der Langzeitsicherheit. Während Phase 1 erhielten 725 Probanden Methylphenidat mit 40, 60 oder 80mg/d oder Placebo. 61 (11,3%) Probanden aus den Methylphenidat-Gruppen brachen die Studie aufgrund von Nebenwirkungen (vor allem innerer Unruhe und Appetitlosigkeit) vorzeitig ab. 401 (74%) der Probanden aus den Methyl-

phenidat-Gruppen gaben Nebenwirkungen an wie Appetitminderung (25,1%), Kopfschmerzen (20,5%) und Mundtrockenheit (20,3%). 584 Probanden nahmen an Phase 2 teil, davon brachen 22 (3,8%) aufgrund von Nebenwirkungen ab. 378 (65,2%) der Probanden gaben Nebenwirkungen an wie Kopfschmerzen (13,4%), Appetitminderung (10,7%) und Mundtrockenheit (8,6%). 489 Probanden nahmen an Phase 3 teil, davon brachen 18 (5%) aus den Methylphenidat-Gruppen aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig ab. 197(54,6%) der Probanden gaben Nebenwirkungen an wie Nasopharyngitis (12,2%) und Kopfschmerzen (10,2%). Ein Proband führte einen Selbstmordversuch durch. 298 Probanden nahmen an der Extensionphase teil, davon 156, die in Phase 3 auf die Therapie reagiert hatten (treatment responders) und 91, die nicht auf die Therapie reagiert hatten (treatment nonresponders). 8 (2,7%) der Probanden brachen die Extensionsphase aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig ab. 208 (69,8%) der Probanden berichteten von Nebenwirkungen wie Nasopharyngitis (19,1%), Kopfschmerzen (14,1%) und Appetitminderung (7,7%). Der Schwerpunkt der Studie lag auf der Effektivität von Methylphenidat. Während Phase 3 wurden alle Patienten ausgeschlossen, die die Kriterien für eine nachgewiesene Effektivität nicht erfüllten. 50,4 % der Probanden aus der Placebogruppe erfüllten die Kriterien. Die Patienten hatten vor Phase 3 5-15 Wochen lang Methylphenidat erhalten. Die Autoren regen an, dass die Indikation für eine Medikation mit Methylphenidat nach einer gewissen Zeit re-evaluiert werden sollte. Wie die Nebenwirkungen erhoben wurden, ist nicht geschildert. Die Probanden erhielten Methylphenidat bis zu einem Jahr. Wesensänderungen wurden erfasst aber nicht beschrieben. Es erfolgte kein Follow-up nach Absetzen der Medikation. Die Studie wurde von der Pharmaindustrie gefördert [Huss et al 2014, Huss et al 2014-2, Ginsberg et al 2014].

#### *Die Karabekiroglu-Studie*

2008 veröffentlichten Karabekiroglu et al eine Studie über 90 Kinder im Alter von 5 bis 16 Jahren (9.0+-2,2). Die Methylphenidat-naiven Patienten erhielten für 15 Tage zwei bis dreimal täglich Methylphenidat mit einer Tagesdosis von 17.6+-4,95mg. An Tag 0, Tag 3, Tag 7 sowie Tag 15 gaben die Eltern der Probanden aufgetretene Nebenwirkungen mittels BSEQ an. 8,9% der Probanden brachen die Studie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Drei gaben Appetitlosigkeit als Grund an, zwei eine Verstärkung von vorhandenen Tics, zwei Unwohlsein und ein Patient den Drang zum Weinen. Statistisch zeigte sich die Appetitminderung nach 15d erhöht im Vergleich zu den Ergebnissen am Tag 0. Der Schwerpunkt der Studie lag auf Nebenwirkungen, Wesensänderungen wurden gezielt erfragt, erfasst und beschrieben. Die Autoren merken an, dass zum Beispiel eine Depression ein zwar seltener aber ernster direkter Ef-

fekt von Stimulanzien ist. Ein Viertel der Probanden berichtete von zunehmender Traurigkeit im Verlauf [Karabekiroglu et al 2008]. Eine Nachbeobachtung erfolgte nicht, es gibt keine Information über das Sistieren von Nebenwirkungen oder das Outcome im Erwachsenenalter.

#### *Die Kemner-Studie*

Kemner et al veröffentlichten 2005 eine Studie mit 1323 Kindern zwischen 6 und 12 Jahren, die an 323 Zentren rekrutiert wurden. Die Probanden erhielten über 3 Wochen hinweg entweder retardiertes Methylphenidat (n=850) oder Atomoxetin (n=473). Ausgeschlossen waren Probanden, die im Vorfeld Unverträglichkeiten oder Nichtansprechen auf Methylphenidat gezeigt hatten. 51% der Probanden aus der Methylphenidat-Gruppe hatten kurz vor Studienbeginn eine medikamentöse Therapie bei ADHD erhalten. Nebenwirkungen wurden entweder spontan von den Eltern bzw. den Probanden berichtet oder von den Untersuchern während der wöchentlichen Kontrollen vermerkt. In der Methylphenidat-Gruppe brachen 4,8 % der Probanden aufgrund von Nebenwirkungen ab. 22,5% der Probanden gaben Nebenwirkungen wie Bauchschmerzen (3,5%), Appetitminderung (5,8%), Schlaflosigkeit (6,2%) und Kopfschmerzen (3,9%) an [Kemner et al 2005]. Als schwere Nebenwirkungen unter Methylphenidat gaben die Autoren Symptome wie Manie, Paranoia, Weinen/Angst/Aggressivität, Tisch treten an, die wahrscheinlich mit Methylphenidat zusammenhingen. Diese Nebenwirkungen sistierten nach Beendigung der Medikation. Eine Nachkontrolle wurde nicht durchgeführt, Wesensänderungen wurden erfasst aber nicht beschrieben.

#### *Die Khajehpiri-Studie*

An der Children Medical Center Psychology Clinic der Tehran University of Medical Sciences wurden 46 männliche und 25 weibliche Probanden im Alter von 4 bis 15 Jahren (8.32+-3.27) auf Nebenwirkungen von Methylphenidat untersucht. Einschlusskriterien wie vorherige Medikamenteneinnahme oder Dosis wurden nicht berücksichtigt. 40 der Patienten erhielten Methylphenidat als Monotherapie, 23 eine Ergänzung mit Risperidon und 8 ein weiteres Medikament. Alle Probanden berichteten von mindestens einer Nebenwirkung. Bis auf einen schweren Fall von Kopfschmerzen wurden alle Nebenwirkungen als mild beschrieben. Am häufigsten traten verminderter Appetit (74,3%), Reizbarkeit (57,1%) und Schlaflosigkeit (47,2%) auf. Kein Proband brach die Studie vorzeitig ab. Es gibt keine Information darüber, ob die Nebenwirkungen nach Absetzen der Medikation fortbestanden, oder ob ein Follow-up erfolgte. Wesensänderungen wurden erfasst aber nicht beschrieben [Khajehpiri et al 2015].

### *Die Kooij-Studie*

45 Probanden zwischen 20 und 56 Jahren erhielten für 3 Wochen entweder Methylphenidat (bis zu einer Tagesdosis von 0,54-1.04mg/kg) oder Placebo. Nach 3 Wochen erfolgte eine Woche wash-out, dann erhielten die Probanden der anderen Gruppe die Medikation für 3 Wochen. Die Nebenwirkungen wurden wöchentlich mit einer modifizierten Form der BSEQ erhoben. Dabei wurde die Schwere der Nebenwirkungen eingeteilt von Null (nie) bis 3 (sehr häufig). Aufgrund von Nebenwirkungen brach kein Proband die Studie ab, allerdings reduzierten 8 Probanden (18%) die Dosis. Einer der Probanden berichtete von Kopfschmerzen, die anderen sieben Patienten gaben Nervosität/Unwohlsein als Grund an. Während der Studie berichteten 82% der Teilnehmer aus der Methylphenidat-Gruppe von Nebenwirkungen, versus 69% aus der Kontrollgruppe. Am häufigsten wurden Appetitlosigkeit (22% Methylphenidat vs 4% Placebo), Schlafstörung (33% Methylphenidat versus 22% Placebo), Kopfschmerzen (16% Methylphenidat versus 4%) und abdominale Schmerzen (13% Methylphenidat versus 4% Placebo) angegeben [Kooij et al 2004]. Es erfolgte keine Nachkontrolle. Es ist nicht bekannt, ob die Nebenwirkungen reversibel waren.

### *Die Kratochvil-Studie*

Kratochvil et al verglichen Atomoxetin und Methylphenidat in einer open-label-Studie, an der 228 Probanden zwischen 7 und 15 (männlich) bzw. 7 und 9 (weiblich) Jahren teilnahmen. 44 der Probanden erhielten Methylphenidat über 10 Wochen. 19 Probanden aus der Methylphenidat-Gruppe beendeten die Studie vorzeitig, davon 5 aufgrund von nicht näher beschriebenen Nebenwirkungen. Die Nebenwirkungen wurden mit offenen Fragen durch die Psychiater erfasst. Am häufigsten traten in der Methylphenidat-Gruppe Kopfschmerzen (13), Bauchschmerzen (7) und Schlaflosigkeit (7) auf [Kratochvil et al 2002]. Wesensänderungen wurden erfasst aber nicht beschrieben. Es gibt keine Information über das Sistieren der Nebenwirkungen oder das Outcome. Eine Nachkontrolle erfolgte nicht.

### *Die Lee-Studie*

157 Kinder zwischen 6 und 12 Jahren erhielten randomisiert und verblindet für jeweils eine Woche Methylphenidat und Placebo. Nebenwirkungen wurden von den Eltern mittels BSEQ dokumentiert. Ob Probanden aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig abbrachen, ist nicht berichtet. Am häufigsten wurden Appetitminderung sowie Schlaflosigkeit berichtet. Wesensänderungen wurden erfasst und beschrieben. Ein Follow-up erfolgte nicht, es gibt keine In-

formationen über das Sistieren von Nebenwirkungen oder das Outcome im Erwachsenenalter [Lee et al 2011].

#### *Die Maayan-Studie*

2009 veröffentlichten Maayan et al eine Studie an 11 Kindern zwischen 4 und 5 Jahren, die am New York State Psychiatric Institute durchgeführt wurde. Die Studienteilnehmer wurden durch einen dort angebotenen Service rekrutiert, bei dem Eltern ihre Kinder kostenlos auf psychiatrische Krankheiten untersuchen lassen können. Die 9 Jungen und 2 Mädchen erhielten über 4 Wochen retardiertes Methylphenidat. Drei (27%) Probanden brachen die Studie aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig ab. Die Gründe waren epigastrische Schmerzen und Erbrechen, Reizbarkeit und Sedierung. Von den restlichen Probanden gaben sieben (64%) Appetitminderung, drei (27%) Schlafschwierigkeiten und jeweils zwei (18%) emotionale Labilität und epigastrische Schmerzen an. Die Nebenwirkungen sistierten nach Beendigung der Medikation. Eruiert wurden die Nebenwirkungen durch offene Fragen während der Studienbesuche [Maayan et al 2009]. Ein Follow-up erfolgte nicht, so dass es keine Information über Langzeiteffekte gibt, ebenso lassen sich aufgrund des Alters der Kinder aktuell noch keine Aussagen über das Outcome im Erwachsenenalter treffen.

#### *Die Multimodal Treatment Study of ADHD (MTA-Studie)*

Die folgende Studie wurde von einer großen Studiengruppe durchgeführt. In mehreren Publikationen erläuterten Teilnehmer der Studiengruppe unterschiedliche Aspekte der Studie, die von jeweils unterschiedlichen Erstautoren publiziert wurden. Die folgenden Publikationen in diesem Abschnitt beziehen sich ausschließlich auf diese Studie.

Das National Institute of Mental Health (NIMH) in Rockville finanzierte 1992 die “Multimodal Treatment Study of Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (MTA study)”, die erste vom NIMH organisierte multizentrische Studie an Kindern zur Untersuchung der Langzeiteffekte von Methylphenidat. 576 Kinder von sechs bis neun Jahren wurden randomisiert in vier Gruppen aufgeteilt: medikamentöse Monotherapie, psychosoziale Monotherapie, medikamentöse und psychosoziale Kombinationstherapie und eine unabhängig von der Studie durchgeführte Therapie. Die Behandlung dauerte 14 Monate, nach 10 Monaten erfolgte ein Follow-up. Zu Beginn, nach drei Monaten, nach 9 Monaten, zum Endpunkt der Behandlung (14 Monate) und nach 24 Monaten wurden Assessments durchgeführt [Arnold et al 1997].



579 Kinder zwischen 7,0 und 9,9 Jahren wurden in die Studie eingeschlossen. Die vier Studienarme wurden umbenannt in „medication management“, „behavioral treatment“, „combined treatment“ und „community care“. Die Medikation erfolgte vorrangig mit Methylphenidat, initial blind auftitriert von Placebo bis hin zu 30,5mg/d. Zeigte die Medikation mit Methylphenidat keine Wirkung, wurde die Therapie auf andere Medikamente umgestellt. Nebenwirkungen wurden mittels SERS monatlich erfasst, am Ende der Behandlung hatten 35,9% der Familien keine Nebenwirkungen, 49,8% milde Nebenwirkungen, 11,4% moderate Nebenwirkungen und 2,9% schwere Nebenwirkungen angegeben [MTA 1999].

2001 wurden die Daten der Studie erneut analysiert, dabei zeigte sich bei den Kindern, die die Kombinationstherapie erhalten hatten, im Vergleich zur rein medikamentösen Therapie ein signifikant besseres Outcome in der Behandlung der Symptome. [Conners et al 2001].

2004 veröffentlichte die MTA Cooperative Group erste Ergebnisse aus der Untersuchung der Kinder nach 24 Monaten. Initial zeigten die Kinder mit rein medikamentöser Therapie bzw. der Kombinationstherapie eine deutliche Verbesserung der Symptome. Beim Assessment nach 24 Monaten war dieser positive Effekt rückläufig, sowohl bei den Kindern, die weiter medikamentös behandelt wurden, als auch bei den Kindern, bei denen die Medikation nach 14 Monaten abgesetzt wurde [MTA 2004] [MTA 2004/1].

36 Monate nach Randomisierung erfolgte bei 485 (83,8%) Kindern ein erneutes Assessment. Alle vier Studienarme zeigten eine Verbesserung der ADHD-Symptome im Vergleich zu den Anfangswerten, allerdings gab es keine unbehandelte Kontrollgruppe [Jensen 2007].

2009 veröffentlichten Molina et al ein Follow-up der MTA-Studie nach 6 bzw. 8 Jahren. 436 Kinder aus der MTA-Studie wurden 261 gesunden Kindern aus der Normalbevölkerung gegenübergestellt. Dabei zeigte sich – unabhängig von der ursprünglichen Therapie – ein weiterhin deutlich reduziertes Outcome der Kinder aus der MTA-Studie bzgl. der schulischen Leistung. Allerdings standen nur 32,5% der Kinder an mindestens 50% der Tage des vergangenen Jahres unter Medikation. 61,5% der Kinder hatten nach Studienende die Medikation beendet. Molina et al weisen darauf hin, dass bei den Kindern der MTA-Studie öfter Einweisungen in psychiatrische Einrichtungen erfolgten als bei den Kindern aus der Kontrollgruppe. Laut Molina et al wurden 10% der Kinder aus der MTA-Studie hospitalisiert, im Vergleich zu 1% aus der Kontrollgruppe, die Autoren weisen allerdings darauf hin, dass sich daraus kein Anstieg von Psychosen, Manien oder Hypomanien ableiten lasse [Molina et al 2009].

Molina et al gingen der Frage nach, wie sich die Einnahme von Methylphenidat langfristig auf einen Drogenmissbrauch auswirkt. Sowohl nach 24 Monaten als auch nach 6 und 8 Jahren Follow-up konsumierten die Probanden im Vergleich zur Kontrollgruppe häufiger Nikotin und Marihuana. Am größten war der Unterschied nach 6 Jahren mit 35% in der mit Methylphenidat therapierten Gruppe versus 20% der Kontrollgruppe, unabhängig vom Geschlecht. Die Autoren fassen zusammen: „Across all analyses, we found no associations to suggest either harm or benefit from medication (mostly stimulant) treatment in regard to rates of adolescent substance use or SUD.” (SUD steht für Substance use disorder) [Molina et al 2013].

Nebenwirkungen wurden monatlich mittels SERS erfasst, in der Publikation finden sich nur Prozentangaben über die berichtete Ausprägung der Nebenwirkungen. [MTA 1999]. Eine Auflistung der einzelnen Nebenwirkungen sowie eine gezielte Untersuchung von Wesensänderungen erfolgten nicht. Es ist nicht bekannt ob die Nebenwirkungen reversibel waren. Nach aktuellem Stand erfolgte keine Nachuntersuchung der Probanden im Erwachsenenalter.

#### *Die Newcorn-Studie*

Newcorn et al verabreichten 516 Probanden zwischen 6 und 16 Jahren für 6 Wochen entweder Atomoxetin (n=222), Methylphenidat (n=220) oder Placebo. Anschließend erhielten die Probanden der Methylphenidat-Gruppe für weitere 6 Wochen Atomoxetin. 301 der Probanden waren vor der Studie mit Stimulanzien behandelt worden. Die durchschnittliche Tagesdosis betrug in der Methylphenidat-Gruppe 39,9mg/d bzw. 1,16mg/kg/d. Aus der Methylphenidat-Gruppe beendeten 5 Probanden die Studie vorzeitig aufgrund von Nebenwirkungen. Die Nebenwirkungen wurden mittels offener Fragen während der Studienbesuche in Woche 1, 3 und 6 ermittelt. In der Methylphenidat-Gruppe berichteten 146 (67%) der Studienteilnehmer von Nebenwirkungen. Am häufigsten wurden Appetitminderung (37 (17%)) und Schlafstörung (29 (13%)) angegeben [Newcorn et al 2008]. Eine Nachkontrolle erfolgte nicht, über ein Sistieren der Nebenwirkungen oder das Outcome im Erwachsenenalter gibt es keine Informationen. Wesensänderungen wurden erfasst aber nicht beschrieben.

#### *Die PATS-Studie*

Die PATS-Studie wurde von einer Studiengruppe durchgeführt. Verschiedene Autoren publizierten Artikel mit unterschiedlichen Aspekten der Studie. Die folgenden Publikationen in diesem Abschnitt beziehen sich auf diese Studie.

2001 wurde eine vom National Institute of Mental Health geförderte Studie an Vorschulkindern durchgeführt: Die Preschool ADHD Treatment Study (PATs). Wie Greenhill et al berichten, wurden 303 Kinder im Alter zwischen 3 und 5,5 Jahren über Kliniken, Werbeanzeigen, Ärzte, Kindergärten, Schwesternschulen und Tagesstätten rekrutiert. Placebokontrolliert erhielten insgesamt 165 Methylphenidat-naive Kinder im Rahmen der doppelblinden, über 8 Phasen gestaffelten Multicenterstudie Methylphenidat in einer Dosis von im Mittel 14,2mg  $\pm$  8,1mg/d [Greenhill et al 2006/2].

Wie Kollins et al berichteten, musste aufgrund von ethischen Bedenken das Studiendesign mehrfach geändert werden. Da Methylphenidat für Vorschulkinder nicht zugelassen ist, wurde die Titrationsdosis von Methylphenidat von ursprünglich 2,5mg bis 10mg auf 1,25mg gesenkt, die 10mg-Obergrenze wurde gestrichen, außer ein Kind benötigte höhere Dosen. Die Studie bestand aus 8 Phasen; um die Eltern besser zu informieren, wurden nicht nur wie ursprünglich geplant zu Beginn der Studie, sondern zu Beginn jeder Phase Informationsgespräche mit den Eltern geführt. [Kollins et al 2006].

Nach Wigal et al wurden die Nebenwirkungen von den Eltern und den Lehrern der Kinder mit Hilfe der SERS erhoben. Am häufigsten wurden Nebenwirkungen wie emotionale Ausbrüche, verminderter Appetit, Schlafstörung, periodische Handlungen/Gedanken und Reizbarkeit genannt. Ernste Nebenwirkungen kamen in allen Phasen der Studie vor: 10 Berichte von Aggression, 6 Berichte von Schlaflosigkeit, 5 Berichte über klinisch relevante Erhöhung des systolischen Blutdrucks und weitere Auffälligkeiten wurden erfasst. Zwei Kinder mussten wegen Bauchschmerzen stationär aufgenommen werden, ein Kind erlitt einen fraglichen epileptischen Anfall. Ein viertes Kind entwickelte eine Mycoplasmen-Pneumonie, ein anderes Kind musste zweimal aufgrund von schwerer, unkontrollierbarer Aggressivität hospitalisiert werden. 21 (11%) der Kinder brachen die Studie aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig ab [Wigal et al 2006].

2013 veröffentlichten Riddle et al die Ergebnisse eines Follow-ups nach 3, 4 und 6 Jahren. 207 der ursprünglich 303 Studienteilnehmer wurden im Rahmen der Follow-ups untersucht. Ziel der Studie war eine Verlaufskontrolle über die Ausprägung der ADHD-Symptomatik. Nach 6 Jahren bestätigte sich bei 89% der verbliebenen Teilnehmer die Diagnose ADHD. Die Ausprägung der Symptomatik war insgesamt geringer geworden, unabhängig von der Medikation. Die positiven Effekte der ADHD-Symptomatik, die unter Medikation aufgetreten waren, waren im Follow-up nicht mehr nachweisbar [Riddle et al 2013].

Vitiello et al zeigten 2015, dass nach 3 Jahren 34,0% der Probanden keine Medikation mehr einnahmen. Nach 6 Jahren nahm jedes 4. Kind keine Medikation mehr ein. 70,9% der Kinder erhielten eine ADHD-Medikation, 40,2% eine Monotherapie mit Stimulanzen [Vitiello et al 2015].

In der PATS-Studie wurden Nebenwirkungen mittels SERS erfasst. Dabei zeigte sich, dass während der Medikation Wesensänderungen wie emotionale Ausbrüche, periodische Handlungen/Gedanken und Reizbarkeit auftraten. In beiden Publikationen über die Follow-ups nach 3, 4, und 6 Jahren (Riddle et al 2013 und Vitiello et al 2015) findet sich kein Hinweis darauf, dass Nebenwirkungen im Langzeitverlauf dokumentiert wurden. Deshalb lässt sich keine Aussage über Langzeitwirkung von Methylphenidat treffen. Ebenso findet sich kein Hinweis, ob die Nebenwirkungen bei den Teilnehmern, die die Studie deshalb abbrachen, nach Beendigung der Medikation reversibel waren. Die Studienteilnehmer waren beim Follow-up nach 6 Jahren im Mittel 10,6 Jahre alt, so dass sich noch keine Aussagen über das Outcome im Erwachsenenalter treffen lassen.

#### *Die Pelham-Studie*

1998 erhielten 70 Probanden zwischen 6 und 12 Jahren für jeweils 7 Tage Methylphenidat 3xtgl, Methylphenidat ret. 1xtgl. oder Placebo. Die Probanden wurden über Werbeanzeigen, Agenturen, Ärzte und Schulen rekrutiert. Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war eine stabile Einstellung auf Methylphenidat. Wie die Autoren berichten, brach kein Proband die Studie vorzeitig ab, desweiteren wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet. Die Dokumentation der Nebenwirkungen erfolgte durch allgemeine Fragen im Rahmen der wöchentlichen Rückmeldungen durch Eltern und Lehrer. Am häufigsten wurden Kopfschmerzen und Bauchschmerzen angegeben [Pelham et al 2001], Wesensänderungen wurden nicht erfasst und nicht beschrieben. Ein Follow-up wurde nicht durchgeführt, es gibt keine Aussagen über das Outcome.

#### *Die Raine-Studie*

Die Raine-Studie ist eine laufende longitudinale Studie mit 2868 Kindern aus der Western Australian Pregnancy Birth Cohort. Zur Zeit der veröffentlichten Studie waren die Daten des Follow-ups bis zu 14 Jahren verfügbar. Für die Studie wurden zwei Gruppen gebildet: alle Kinder, von denen Daten über 14 Jahren verfügbar waren (1785), und davon alle Kinder mit ADHD-Diagnose (131). In der Gesamtgruppe waren 808 Kinder männlich (48,9%), in der

Subgruppe waren 99 männlich (75,6%). Aus der Subgruppe nahmen 21 (16%) der Kinder bei allen 3 Folgeuntersuchungen Stimulanzen ein (mit 8,10,14 Jahren), 42 (32,1%) der Kinder an 2 Folgeuntersuchungen, 29 (29,8%) an einer der Folgeuntersuchungen, und 29 (22,1) nahmen an keiner der Folgeuntersuchungen stimulierende Medikamente ein. 21,6% der Kinder erhielten Methylphenidat als Monotherapie, 61,7% der Kinder Dextroamphetamin als Monotherapie, 16,7% erhielten die Kombination aus beiden Medikamenten. Der Einsatz von stimulierenden Medikamenten zeigte bei den Kindern mit ADHD-Diagnose keinen positiven Einfluss auf den depressiven Affekt, die Selbstwahrnehmung und die soziale Funktionalität, andererseits konnte auch kein negativer Einfluss festgestellt werden. Es konnte kein Einfluss der Medikation auf die Größe und das Gewicht der Kinder nachgewiesen werden. Kinder, die Stimulanzen erhielten, hatten einen um 10,8mmHg erhöhten diastolischen Blutdruck im Vergleich zu Kindern ohne ADHD-Diagnose. Im Vergleich zur kurzfristigen aktuellen Medikation erhöhte eine Dauermedikation den diastolischen Blutdruck um 7,05mmHg. Die Autoren bemerken dazu, dass eine Erhöhung des diastolischen Blutdrucks vorliegen könnte, die nicht vollständig mit den kurzfristigen Effekten der Medikation auf die kardiovaskuläre Funktion erklärt werden kann. Weiter weisen die Autoren darauf hin, dass in der Studie Kinder mit ADHD-Diagnose ohne Medikation einen um 3,79mmHg erniedrigten diastolischen Blutdruck im Vergleich zu den Kindern ohne ADHD-Diagnose hatten. Die Autoren weisen darauf hin, dass sich nach ihren Ergebnissen die kurzzeitigen Effekte der Medikation, die ADHD-Symptome wie Unaufmerksamkeit und schlechtere Schulleistungen zu mildern, auf lange Frist nicht zeigen. Selbst Kinder, die seit dem zehnten Lebensjahr durchgängig mit Stimulanzen behandelt wurden, zeigten keinen signifikanten Unterschied. In der schulischen Leistung wurden Kinder mit Medikation von den Lehrern teils deutlich schlechter eingestuft als Kinder ohne Medikation. Die Studie wird limitiert durch die geringe Anzahl an Studienteilnehmern (131), wodurch statistische Unterschiede bei den Untersuchungen teilweise nicht mehr erreicht werden konnten. Desweiteren findet sich keine Information über die Dosierung der Medikation, so dass keine Aussage über dosisabhängige Nebenwirkungen getroffen werden kann [Smith et al 2010]. Wesensänderungen wurden nicht erfasst und nicht beschrieben.

#### *Die Ramtvedt-Studie*

Ramtvedt et al verglichen 2014 in einer norwegischen Studie an 34 Kindern zwischen 9 und 14 Jahren die Nebenwirkungen von Methylphenidat mit Dextroamphetamin und Placebo. Für jeweils eine Woche erhielten die Probanden das Medikament in niedriger und hoher Dosis. Während der Studie musste ein Proband aufgrund von Nebenwirkungen von Methylphenidat

auf Dextroamphetamin umgestellt werden. Die Nebenwirkungen wurden von den Eltern mittels BSEQ erhoben. Bei 20 Kindern (59%) traten keine Nebenwirkungen auf. Bei Methylphenidat kam es im Vergleich zu Placebo vermehrt zu Appetitminderung und Staren/Tagträumen. Wie die Autoren berichten, konnte kein signifikanter Effekt auf emotionale Symptome (Verwirrtheit, Traurigkeit, Aufgeregtheit, Weinerlichkeit) nachgewiesen werden. [Ramtvedt et al 2014]. Eine Nachkontrolle erfolgte nicht. Die Autoren wiesen darauf hin, dass die Verblindung nicht sicher gegeben war, da die einzelnen Medikamente unterschieden werden konnten. Ein Proband wurde deshalb aus der Studie ausgeschlossen. Eine Nachuntersuchung erfolgte nicht, es gibt keine Information über ein Sistieren von Nebenwirkungen oder das Outcome.

#### *Die Robb-Studie*

45 Probanden zwischen 6 und 12 Jahren (im Mittel 8,8 Jahre) erhielten für 4-6 Wochen Methylphenidat auftitriert bis zur optimalen Dosis. Anschließend wurde eine Doppelblindphase über 2 Wochen durchgeführt mit jeweils einer Woche Medikation und einer Woche Placebo-Gabe. Erhielten die Probanden im Vorfeld ADHD-Medikation, wurde diese einen Tag vor Studienbeginn abgesetzt. Nebenwirkungen wurden spontan berichtet oder bei den Studienbesuchen beobachtet. 42 Probanden berichteten von Nebenwirkungen. Zwei Teilnehmer brachen die Studie aufgrund von ausgeprägter Affektlabilität bzw. schwerer Aggression ab. Nach Absetzen der Medikation sistierten die Symptome. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Appetitminderung, Oberbauchschmerzen und Affektlabilität. Ob diese Nebenwirkungen nach Beendigung der Studie sistierten, ist nicht bekannt. Ein Follow-up erfolgte nicht. Über das Outcome im Erwachsenenalter lassen sich noch keine Aussagen treffen. Die Studie wurde von der Pharmaindustrie finanziert [Robb et al 2014].

#### *Die Silva-Studie*

54 Probanden von 6-12 Jahren erhielten für 5 Tage entweder Methylphenidat 20mg oder Placebo, anschließend erfolgte ein Cross-over. Die Probanden wurden ein Monat vor Studienbeginn auf Methylphenidat eingestellt, ausgeschlossen waren Probanden mit einer bekannten Unverträglichkeit von Methylphenidat. Nebenwirkungen wurden spontan durch Eltern oder Probanden berichtet oder beim Assessment beobachtet. Ein Proband aus der Placebo-Gruppe brach aufgrund von Übelkeit die Studie vorzeitig ab. In der Methylphenidat-Gruppe traten vor allem Appetitminderung (9,4% vs 0%), Anorexie (7,5% vs 0%), Oberbauchschmerzen (5,7% vs 1,9%), Fatigue (3,8% vs 0%) und Schlaflosigkeit (5,7% vs 1,9%) auf. Die Nebenwirkun-

gen wurden überwiegend als mild beschrieben [Silva et al 2006]. Wesensänderungen wurden erfasst aber nicht beschrieben. Eine Nachkontrolle erfolgte nicht, es gibt keinen Hinweis auf ein Sistieren der Nebenwirkungen oder das Outcome im Erwachsenenalter.

#### *Die Steele-Studie*

An 13 Zentren in Kanada erhielten 147 Probanden von 6 bis 12 Jahren für 8 Wochen entweder Methylphenidat (Dosis 33,3+-13,2mg/d in zwei bis drei Einzeldosen) oder retardiertes Methylphenidat (Dosis 37,8+-11,9mg/d). Die Medikamentengabe erfolgte unverblindet, es gab keine Kontrollgruppe. Über vier Wochen wurde die Dosis auftitriert und über weitere vier Wochen verabreicht. Probanden mit Unverträglichkeit und Nicht-Ansprechen von Methylphenidat waren ausgeschlossen. 8 (11,6%) der Probanden brachen die Studie aufgrund von nicht näher beschriebenen Nebenwirkungen vorzeitig ab. Laut Autoren traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf, am häufigsten kam es zu Appetitminderung, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, abdominellen Schmerzen und emotionaler Labilität [Steele et al 2006]. Als Wesensänderung werden folgende Symptome genannt: Streitlust, Logorrhoe, weinerlich, gesteigerte Impulsivität, Verhaltensauffälligkeit, unorganisiert, geschwätzig, talking less. Die Wesensänderungen wurden nicht diskutiert. Eine Nachkontrolle erfolgte nicht, es gibt keine Informationen, ob die Symptome nach Absetzen der Medikation fortbestanden.

#### *Die Stein-Studie*

47 Probanden zwischen 5 und 16 Jahren erhielten für eine Woche entweder retardiertes OROS Methylphenidat mit 18mg/d, 36mg/d oder 54mg/d oder Placebo. Die Dosis war durch unterschiedliche Darreichungsform und Menge der Medikation zu erkennen. Eine vorbestehende Methylphenidat-Medikation wurde 2 Wochen vor Studienbeginn beendet. Die Eltern gaben Nebenwirkungen anhand der BSEQ an. Milde Nebenwirkungen traten laut Autoren bei allen Dosierungen auf, bei mehr als 20% der Probanden kam es mit der Dosis 54mg zu ausgeprägter Schlaflosigkeit und deutlich vermindertem Appetit. Laut Autoren zeigten sich vor allem jüngere Probanden und Kinder mit niedrigem Gewicht anfällig für Schlaflosigkeit und Appetitminderung [Stein et al 2003]. Wesensänderungen wurden erfasst und beschrieben. Eine Nachkontrolle erfolgte nicht, es gibt keine Information über ein Sistieren der Nebenwirkungen oder das Outcome im Erwachsenenalter.

### *Die Swanson-Studie*

Swanson et al veröffentlichten 2004 eine Studie an 184 Kindern zwischen 6 und 12 Jahren. Die Probanden nahmen bereits Methylphenidat ein. Eingeschlossen wurden nur Probanden, die keine Allergie oder Intoleranz auf Methylphenidat in der Vorgeschichte hatten. Über 21 Tage erhielten die Teilnehmer entweder Placebo oder eines von zwei Methylphenidat-Medikamenten (Metadate CD oder Concerta). Jeweils 7 Tage wurde eine geringe, mittlere oder hohe Dosis verabreicht. Die Nebenwirkungen wurden einerseits durch Berichte von Probanden, Eltern oder Betreuer erfasst, andererseits füllten Eltern oder Betreuer nach jeweils einer Woche den BSEQ aus. Aufgrund von Nebenwirkungen verließ kein Proband die Studie vorzeitig. Die am häufigsten dokumentierten Nebenwirkungen waren Oberbauchschmerzen (3,4% Metadate CD vs 4,4% Concerta vs 3,3% Placebo) [Swanson et al 2004]. Eine Nachkontrolle erfolgte nicht, es gibt keine Information über ein Sistieren der Nebenwirkungen oder das Outcome im Erwachsenenalter. Wesensänderungen wurden weder erfasst noch beschrieben.

### *Die Valdizan-Uson-Studie*

Die DIHANA-Studie wurde retrospektiv an 25 spanischen Zentren durchgeführt. Zwischen Januar 2002 und Dezember 2006 wurden die Krankenakten von 730 Patienten zwischen 4 und 65 Jahren untersucht und 598 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Patienten erhielten Methylphenidat, nach einem Jahr wurde ein Follow-up durchgeführt. Die Patienten wurden in drei Gruppen eingeteilt: <6 Jahre, 6-16 Jahre, 17-65 Jahre. 80,87% waren männlich. 365 (61,04%) der Patienten nahmen nach einem Jahr noch Methylphenidat ein. 188 (25,75%) Patienten berichteten von Nebenwirkungen. Am häufigsten traten Essstörungen (29,91%), Schlafstörungen (14,96%) sowie Bewegungsstörungen (7,26%) und Verhaltensstörungen (6,41%) auf. Eine Auflistung der einzelnen Nebenwirkungen wurde nicht veröffentlicht, Wesensänderungen wurden weder erfasst noch beschrieben. Eine Nachuntersuchung erfolgte nicht, es ist nicht bekannt, ob die Nebenwirkungen nach Beendigung der Therapie weiter bestanden [Valdizan-Uson et al 2013].

### *Die Wigal Studie*

An 16 Zentren in den USA erhielten 230 Probanden zwischen 6 und 18 Jahren für eine Woche verblindet Methylphenidat mit 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60mg oder Placebo. Danach folgte eine 11wöchige Phase mit optimierter Medikation. Nach 30 Tagen erfolgte telefonisch ein Follow-



up. Erhielten die Probanden im Vorfeld Methylphenidat, erfolgte ein Wash-out mit 48h. Während der Doppelblindphase traten am häufigsten Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit und Oberbauchschmerzen auf. Dreimal wurden schwere Nebenwirkungen berichtet: zweimal Schlaflosigkeit und einmal Weinen. Während der open-label Phase wurden am häufigsten verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Oberbauchschmerzen, Irritability und Fatigue beschrieben. Von vier schweren Nebenwirkungen wurden Aggression und Stimmungsschwankungen als medikamenteninduziert betrachtet. Zwei Probanden brachen die Studie ab, einer aufgrund einer verletzungsbedingten Migräne, der andere aufgrund einer Anpassungsstörung; beide Vorfälle standen laut Autoren nicht im Zusammenhang mit einer Medikation. Es gibt keine Information, wie die Nebenwirkungen erhoben wurden. Wesensänderungen wurden erfasst aber nicht beschrieben. Ein Follow-up wurde nicht durchgeführt, es ist nicht bekannt ob die Nebenwirkungen reversibel waren [Wigal et al 2015].

#### *Die Zarinara-Studie*

2010 veröffentlichten Zarinara et al eine Vergleichsstudie Venlafaxin vs Methylphenidat. Am Roozbeh Psychiatric Hospital in Tehran, Iran wurden aus 60 Patienten 38 Teilnehmer zwischen 6 und 13 Jahren ausgewählt. Bei den Probanden wurde ADHD neu diagnostiziert, sie hatten bis dahin keine psychiatrische Medikation eingenommen. Jeweils 18 Probanden erhielten über 6 Wochen entweder Venlafaxin oder Methylphenidat. Die Tagesdosis von Methylphenidat betrug zwischen 20mg/d (Körpergewicht unter 30kg) und 30mg/d (Körpergewicht über 30kg). Aus dem Methylphenidat-Arm schied ein Proband vorzeitig aus, als Grund wird fehlende Mitarbeit der Eltern angegeben. Die Nebenwirkungen wurden anhand einer nicht näher erläuterten Checkliste mit 20 Fragen erhoben. Die Nebenwirkungen wurden als mild bis moderat beschrieben, besonders häufig (und auch signifikant häufiger im Vergleich zu Venlafaxin) traten Kopfschmerzen (57,89%) und Schlafstörungen (52,63%) auf [Zarinara et al 2010]. Wesensänderungen wurden nicht erfasst und nicht beschrieben. Eine Nachkontrolle erfolgte nicht, es gibt keine Information über ein Sistieren der Nebenwirkungen oder das Outcome im Erwachsenenalter.

*Die Studien im Überblick*

#	Studie	Jahr	Dauer	Follow up	Probanden N	Alter (J)	Schwerpunkt NW	Abbruchrate bei NW in %
1	Adler	2007, 2009	5W+6M	n	218 (5W), 170 (6M)	18-60	J	19,7
2	Adler-2	2011	6-12 M	n	550	18-65	J	18,5
3	Bejerot	2010	2 J	n	133	31,1 +-10,9	N	17
4	Bron	2014	6 W	n	27	18-55	N	11,1
5	Buitelaar	2008-09	12 W	n	401, 370 (o-l)	18-63	J	4,3. 5 (o-l)
6	Buitelaar-2	2012	56 W	n	155 (o-l), 45 (wd)	18-65	J	10,4 (o-l)
7	Casas	2013	14 W	1 W	279	18-65	N	G1:16,9. G2:20,7. P: 1
8	Fredriksen	2014	12 M	n	250	18-60	N	12
9	Huss	2014	66 W	n	725	18-60	teils (EP)	P1:11,3. P2:3,8. P3:5. EP: 2,7
10	Kooij	2004	7 W	n	45	20-56	N	0
11	Valdizan-Uzon	2013	1 J	n	730	4-65	N	n. b.
12	Amiri	2008	6 W	n	60	6-15	N	0
13	Arabgol	2008	6 W	n	33	6,5-16	N	6,23
14	Barbaresi	2006	33,8 M	17,2 J	283	9,8	N	n. b.
15	Barkley	1990	30 T	n	83	5-13	J	3,6
16	Biederman	2003	19 W	n	161	6-14	N	4,35
17	Cherland	1999	21 M	n	98	4-17	J	n. b.
18	Döpfner	2011	6-12 W	n	822	7-16	N	3,16
19	Efron	1997	4 W	n	125	104,8M	J	3,2
20	Findling	2006	3 W	n	318	6-12	N	6,6
21	Garg	2014	8 W	n	69 (33 MPH)	6-14	J	18,18
22	Gau	2006	28T	n	64	6-15	N	0
23	Ghuman	2001	24 M	n	27	3-5	N	6
24	Greenhill	2006	9 W	n	97	6-17	N	0
25	Haertling	2015	12 W	n	262	10,9+-2,5	N	n. b.
26	Karabekiroglu	2008	15T	n	90	5-16	J	8,9
27	Kemner	2005	21 T	n	1323 (850 MPH)	6-12	N	4,8
28	Khajehpiri	2014	6 M	n	71	4-15	J	0
29	Kratochvil	2002	10 W	n	228 (MPH 44)	7-15 (m), 7-9 (w)	N	11,4
30	Lee	2011	2 W	n	157	6-12	J	n. b.
31	Maayan	2009	4 W	n	11	4-5	N	27
32	MTA	1997-2013	14 M	24 M, 6, 8 J	579	7-9.9	N	<1
33	Newcorn	2008	12 W	6 W	516	616-	N	5
34	PATS (Greenhill)	2006,13,1 5	70 W	3, 4, 6 J	165	3-5.5	J	11
35	Pelham	2001	3 W	n	70	6-12	N	0
36	Raine (Smith)		14 J	laufend	131	1-17	N	n. b.
37	Ramtvedt	2014	6 W	n	34	11,3 J	J	2,94
38	Robb	2014	6-8 W	n	45	6-12	J	13,30

39	Silva	2006	2 W	n	54	6-12	N	1 (P)
40	Steele	2006	8 W	n	145	6-12	N	11,6
41	Stein	2003	4 W	n	47	5-16	J	n. b.
42	Swanson	2014	21T	n	184	6-12	N	0
43	Wigal	2015	12 W	30 T	230	6-18	N	2
44	Zarinara	2010	6 W	n	38	6-13	N	5,3

**Tabelle 3:** Auflistung der 44 Studien mit zugewiesener Nummer, Erstautor und Erscheinungsjahr, Studiendauer, ob ein Follow-up durchgeführt wurde, Zahl der Probanden, Alter der Probanden, ob der Schwerpunkt auf den Nebenwirkungen lag, Abbruchrate bei Nebenwirkungen.

Abkürzungen: Extensionphase (EP), Gruppe 1 (G1), Gruppe 2 (G2), ja (j), Jahre (J), männlich (m), Monate (M), nein (n), nicht bekannt (n. b.), Nebenwirkung (NW), open-label (o-l), Phase 1 (P1), Phase 2 (P2), Phase 3 (P3), Placebo (P), Tage (T), weiblich (w), withdrawal (wd), Wochen (W).

### *Studiendesign*

Die verglichenen Studien hatten unterschiedliche Studiendesigns: randomisiert parallel mit Placebo (N=13, [Adler et al 2009] [Buitelaar et al 2009] [Casas et al 2013] [Amiri et al 2008] [Arabgol et al 2009] [Biederman et al 2003] [Findling et al 2006] [Greenhill et al 2006] [MTA 1999] [Newcorn et al 2008] [Greenhill et al 2006/2] [Wigal et al 2015] [Zarinara et al 2010]), randomisiert cross-over (N=10, [Bron et al 2014] [Kooij et al 2004] [Barkley et al 1990] [Efron et al 1997] [Lee et al 2011] [Pelham et al 2001] [Ramtvedt et al 2014] [Silva et al 2006] [Stein et al 2003] [Swanson et al 2004]), open-label (N=17, [Adler et al 2011] [Bejerot et al 2010] [Buitelaar et al 2012] [Fredriksen et al 2014] [Huss et al 2014] [Döpfner et al 2011] [Garg et al 2015] [Gau et al 2006] [Haertling et al 2014] [Karabekiroglu et al 2008] [Kemner et al 2005] [Khajehpiri et al 2015] [Kratochvil et al 2002] [Maayan et al 2009] [Smith et al 2010] [Robb et al 2014] [Steele et al 2006]) und retrospektiv (N=4, [Valdizan-Uson et al 2013] [Barbareasi et al 2006] [Cherland et al 1999] [Ghuman et al 2001]).

### *Einschlusskriterien*

Bei 13 Studien mussten die Probanden Methylphenidat-naiv sein ([Bron et al 2014] [Fredriksen et al 2014] [Kooij et al 2004] [Amiri et al 2008] [Efron et al 1997] [Ghuman et al 2001] [Karabekiroglu et al 2008] [Khajehpiri et al 2015] [Maayan et al 2009] [Greenhill et al 2006/2] [Smith et al 2010] [Ramtvedt et al 2014] [Zarinara et al 2010]). Bei 19 Studien wurde Methylphenidat im Zeitraum von 1 bis 30 Tagen vor Studienbeginn abgesetzt ([Adler et al 2009] [Adler et al 2011] [Buitelaar et al 2009] [Buitelaar et al 2012] [Casas et al 2013] [Arabgol et al 2009] [Findling et al 2006] [Kemner et al 2005] [Kratochvil et al 2002] [Lee et al 2011] [Newcorn et al 2008] [Pelham et al 2001] [Robb et al 2014] [Silva et al 2006] [Steele et al 2006] [Stein et al 2003] [Swanson et al 2004] [Wigal et al 2015]). Bei 7 Studien war nicht beschrieben, ob die Probanden vorher Methylphenidat eingenommen hatten ([Bejerot et

al 2010] [Valdizan-Uson et al 2013] [Barbaresi et al 2006] [Barkley et al 1990] [Cherland et al 1999] [Garg et al 2015] [Gau et al 2006] [MTA 1999]). Bei 5 Studien waren sowohl Methylphenidat-naive als auch Probanden dabei, die vorher Methylphenidat eingenommen hatten ([Huss et al 2014] [Biederman et al 2003] [Döpfner et al 2011] [Greenhill et al 2006] [Haertling et al 2014]).

### *Sponsoring der Studien*

19 Studien wurden von der Pharmaindustrie finanziert, 10 Studien von Regierung oder Universität. Bei 4 Studien wurde ausschließlich ein Autorenkonflikt angegeben. 5 Studien wurden nicht finanziert, bei 6 Studien fehlen Informationen dazu.

### *Form von Methylphenidat, Tagesdosis*

In den Studien wurden unterschiedliche Formen von Methylphenidat eingesetzt:

MPH-IR: kurzwirksames Methylphenidat (immediate release) mit einer Halbwertszeit von 2 bis 3 Stunden [Fredriksen et al 2014].

d-MPH-ER, MPH-LA: Soll eine zweimalige Einnahme (morgens und mittags) pro Tag simulieren. d-MPH hat eine Halbwertszeit von etwa 2,2h. Bei d-MPH-ER (extended release) wird das Medikament in zwei Stufen freigesetzt: sofort nach Einnahme sowie etwa 4 Stunden später. Die Wirksamkeit wird mit etwa 6 bis 8 Stunden angegeben. Je nach Hersteller unterscheidet sich der Anteil an kurzwirksamem und retardiertem Methylphenidat [Spencer et al 2007] [Biederman et al 2003] [Huss et al 2014] [Döpfner et al 2011].

MPH-MLR: Soll eine dreimalige Einnahme pro Tag simulieren. Eine Kombination aus kurzwirksamem Methylphenidat sowie einer retardierten Form mit einer Freisetzung des Medikaments bis zu 12 Stunden. Je nach Hersteller unterscheidet sich die Kombination aus kurzwirksamem und retardiertem Methylphenidat [Adler et al 2011] [Biederman et al 2003] [Robb et al 2014] [Wigal et al 2015].

Die tägliche Dosis lag bei den Erwachsenen von 18 bis 120mg/d, bei den Kindern und Jugendlichen von 10 bis 80mg/d.

### *Vergleichsgruppe*

22 Studien hatten eine Placebo-Gruppe als Vergleich. Bei einer Studie wurde Methylphenidat mit Modafinil, bei 4 Studien mit Atomoxetin, bei einer Studie mit Reboxetin, bei 3 Studien mit Dexamphetamin und bei einer Studie mit Venlafaxin verglichen. Bei 5 Studien wurden verschiedene Formen von Methylphenidat gegenübergestellt, bei 2 Studien wurden Methylphenidate in unterschiedlicher Dosierung miteinander verglichen. 10 Studien hatten keine Vergleichsgruppe.

### *Studiendauer*

7 Studien hatten eine Dauer von 11 bis 21 Tagen, 5 Studien hatten eine Dauer von 22 bis 40 Tagen, 13 Studien dauerten 41 bis 80 Tage, und bei 19 Studien betrug die Dauer mehr als 80 Tage.

### *Population*

Bei 10 Studien waren die Probanden Erwachsene im Alter von 18 bis 65 Jahren. 2783 Probanden wurden in die Studien eingeschlossen, davon waren 1498 männlich.

Bei 33 Studien waren die Probanden im Alter von 3 bis 17 Jahren. 6620 nahmen an den Studien teil, davon waren 3678 männlich. Bei drei Studien gab es keine Informationen zur Geschlechtsverteilung der Probanden.

Eine Studie hatte 730 Probanden von 4 bis 65 Jahren (Valdizan-Uzon-Studie) eingeschlossen, davon waren 590 männlich.

### *Größe der Studien*

3 Studien hatten weniger als 30 Probanden. Bei 16 Studien betrug die Zahl der Probanden zwischen 31 und 100 Teilnehmer. 18 Studien hatten zwischen 101 und 500 Probanden, und bei 7 Studien war die Probandenzahl höher als 500.

### *Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen*

In den einzelnen Studien brachen zwischen 0 Prozent und 27 Prozent der Probanden die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig ab. Bei 8 Studien betrug die Abbruchrate 0 Prozent (bei einer Studie brach ein Proband der Placebogruppe vorzeitig ab). Bei 6 Studien ist

entweder die Zahl der Studienabbrecher oder die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen nicht bekannt.

#### *Grenze für die Nennung von Nebenwirkungen*

Bei 28 Studien gibt es keine Information, dass eine Grenze für die Nennung von Nebenwirkungen gezogen wurde. Bei einer Studie wurden alle Nebenwirkungen erwähnt, die bei mindestens 1 Prozent der Probanden auftraten, bei 4 Studien bei mindestens 2 Prozent, bei einer Studie bei mindestens 3 Prozent, bei 7 Studien bei mindestens 5 Prozent, bei 2 Studien bei mindestens 10 Prozent, und bei zwei Studien wurden die häufigsten Nebenwirkungen angegeben.

#### *Häufigkeit von Nebenwirkungen*

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen war in den einzelnen Studien sehr heterogen. Bei Haertling et al gaben 13,7 Prozent der Probanden an, dass Nebenwirkungen aufgetreten seien [Haertling et al 2015]. Bei Khajehpiri et al waren es 100 Prozent [Khajehpiri et al 2015]. Bei 16 Studien fehlt die Information.

#### *Nebenwirkungen*

Tabelle 4 zeigt die Nebenwirkungen, die in den Studien aufgelistet sind. Die Nebenwirkungen sind in Prozent angegeben, dazu der Bereich, wie häufig die einzelne Nebenwirkung im Studienvergleich auftrat. Falls vorhanden, wird die Häufigkeit bei Placebo gegenübergestellt. Zusätzlich wird die Häufigkeitsgrenze genannt, ab der die Autoren die einzelnen Nebenwirkungen beschreiben. Zur besseren Vergleichbarkeit werden die Nebenwirkungen wie in den Publikationen auf Englisch wiedergegeben.

Nummer	Studie	Grenze, ab der NW genannt werden (%)	Abdominal pain	Abnormal behavior	Accidental injury	Agitation	Aggression	Anxiety	Appetite decrease	Depression	Depression mood	Desinterested in others	Dizziness	Drowsiness
1	Adler	*1)	-	-	-	5%	-	12%	18%	-	-	-	-	-
2	Adler-2	10	-	-	-	-	-	13%	26%	-	-	-	-	-
3	Bejerot	keine	11%	-	-	-	-	-	34%	-	-	-	17%	-
4	Bron	keine	-	-	-	-	-	-	41%	-	-	-	-	-
5	Buitelaar	2	-	-	-	-	-	5%	25%	-	4%	-	8%	-
6	Buitelaar-2	*2)	-	-	-	-	-	2%	-	-	5%	-	-	-
7	Casas	5	-	-	-	8%	-	9%	28%	-	6%	-	12%	-
8	Fredriksen	keine	ja	-	-	ja	ja	ja	-	-	-	-	-	-
9	Huss	5	4%	-	-	-	-	5%	25%	-	-	-	6%	-
10	Kooij		13%	-	-	-	-	-	22%	-	-	-	16%	
11	Valdizan-Uzon		3%	-	-	-	-	-	30%	-	-	-	-	-
12	Amiri	keine	23%	-	-	-	-	13%	86%	-	-	-	-	-
13	Arabgol	keine	0	-	-	-	-	-	31%	-	-	-	-	0
14	Barbaresi	keine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	Barkley	keine	39%	-	-	-	-	58%	56%	-	-	43%	10%	25%
16	Biederman	keine	-	-	-	-	-	ja	-	-	-	-	-	ja
17	Cherland	keine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	Döpfner	keine	1%	-	-	-	3%	-	1%	1%	1%	-	-	-
19	Efron	keine	32%	-	-	-	-	61%	56%	-	-	31%	12%	18%
20	Findling	3	11%	3%	-	-	3%	-	3%	-	-	-	-	-
21	Garg	keine	9%	-	-	-	-	-	43%	-	-	-	-	3%
22	Gau	keine	31%	-	-	-	-	31%	59%	-	-	40%	-	25%
23	Ghuman	keine	40%	-	-	11%	-	3%	52%	-	-	-	-	18%
24	Greenhill	2	22%	-	-	-	-	-	30%	-	-	-	-	-
25	Haertling	keine	1%	-	-	1%	1%	-	4%	1%	-	-	1%	-
26	Karabekiroglu	keine	-	-	-	-	-	-	ja	-	-	-	-	-
27	Kemner	1	4%	1%	-	-	1%	-	5%	-	-	-	1%	-
28	Khajehpiri	keine	41%	-	-	36%	-	-	74%	-	-	-	-	-
29	Kratochvil	5	17%	5%	12%	-	-	-	15%	5%	-	-	-	0
30	Lee	keine	29%	-	-	-	-	38%	66%	-	-	17%	6%	16%
31	Maayan	keine	27%	-	-	-	9%	-	64%	-	-	-	-	9%
32	MTA	keine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
33	Newcorn	5	10%	-	-	-	-	-	17%	-	-	-	-	-
34	PATS (Greenhill)	*3)	5%	-	-	-	4%	3%	14%	-	-	-	-	ja
35	Pelham	2	17%	-	4%	-	-	-	-	-	-	-	3%	-
36	Raine (Smith)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
37	Ramtvedt	keine	27%	-	-	-	-	30%	74%	-	-	21%	18%	32%
38	Robb	5	42%	-	-	-	6%	-	55%	-	-	-	6%	-
39	Silva		5%	-	-	-	-	-	9%	-	-	-	-	-
40	Steele	10	14%	-	-	11%	-	-	32%	-	-	-	-	-
41	Stein		47%	-	-	-	-	55%	79%	-	-	34%	11%	28%
42	Swanson	2	4%	-	-	-	-	-	3%	-	-	-	-	-
43	Wigal	5	13%	-	-	-	-	-	9%	-	-	-	9%	-
44	Zarinara		15%	-	-	-	-	-	10%	-	-	-	-	-
Zusammenfassung	Bereich gesamt		0-47%	1-5%	4-12%	1-36%	1-9%	2-61%	1-86%	1-5%	1-6%	17-41%	1-18%	0-32%
	Placebo gesamt		0-26%	0-4%	0-3%	0-1%	0-5%	1-58%	0-50%	-	1-5%	17-36%	0-15%	8-53%
	Bereich Erw		3-13%	-	-	5-8%	-	2-13%	18-41%	-	4-6%	-	6-17%	0-32%
	Placebo Erw		4%	-	-	1%	-	1-7%	4-13%	-	1-5%	-	2-7%	8-53%
	Bereich Kind		0-47%	1-5%	4-12%	1-36%	1-9%	3-61%	1-86%	1-5%	1%	17-41%	1-18%	0-32%
	Placebo Kind		0-26%	0-4%	0-3%	-	0-5%	1-58%	0-50%	-	-	17-36%	0-15%	8-53%

\*1) 1. Teil: keine 2. Teil: "am häufigsten genannt"

\*2) 5 (open-label), 4 (withdrawal)

\*3) 15 most frequent adverse events

Nummer	Studie	Dry mouth	Emotional lability	Euphoria	Fatigue	Feeling jittery	Headache	Insomnia	Irritability	Mood alteration	Nail biting	Nausea	Nervousness
1	Adler	15%	-	-	8%	13%	31%	20%	8%	-	-	9%	-
2	Adler-2	14%	-	-	-	-	24%	20%	10%	-	-	11%	-
3	Bejerot	46%	-	-	-	-	17%	25%	-	10%	-	15%	12%
4	Bron	32%	-	-	-	-	23%	-	-	-	-	-	23%
5	Buitelaar	11%	-	-	4%	-	21%	16%	5%	-	-	12%	3%
6	Buitelaar-2	-	-	-	-	-	21%	7%	4%	-	-	-	-
7	Casas	21%	-	-	9%	-	29%	26%	5%	-	-	18%	-
8	Fredriksen	ja	ja	-	ja	-	ja	-	-	-	-	ja	-
9	Huss	20%	-	-	7%	-	20%	13%	6%	-	-	10%	-
10	Kooij	24%	-	-	-	-	16%	33%	15%	-	-	-	-
11	Valdizan-Uzon	-	-	-	-	-	5%	15%	-	-	-	-	-
12	Amiri	33%	-	-	-	-	23%	26%	20%	-	-	13%	-
13	Arabgol	0	-	-	-	-	-	18%	6%	-	-	0	-
14	Barbaresi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	Barkley	-	-	43%	-	-	26%	68%	66%	-	29%	-	-
16	Biederman	-	ja	-	ja	-	1%	3%	-	-	-	-	-
17	Cherland	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	Döpfner	-	-	-	-	-	1%	2%	-	-	-	1%	-
19	Efron	-	-	28%	-	-	24%	64%	80%	-	45%	-	-
20	Findling	-	3%	-	-	-	18%	4%	3%	-	-	-	-
21	Garg	-	-	-	6%	-	12%	3%	6%	-	-	3%	-
22	Gau	47%	-	28%	-	-	34%	47%	21%	-	25%	-	-
23	Ghuman	-	29%	-	-	-	26%	22%	29%	-	-	-	-
24	Greenhill	-	3%	-	3%	-	24%	13%	3%	-	-	11%	-
25	Haertling	-	1%	-	-	-	1%	2%	-	1%	-	1%	-
26	Karabekiroglu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
27	Kemner	-	1%	-	1%	-	4%	7%	1%	1%	-	1%	-
28	Khajehpiri	-	-	-	-	-	30%	47%	57%	-	-	14%	-
29	Kratochvil	-	5%	-	-	-	32%	17%	-	-	-	5%	10%
30	Lee	-	-	25%	-	-	39%	60%	64%	-	30%	-	-
31	Maayan	-	18%	-	-	-	-	27%	-	-	-	-	-
32	MTA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
33	Newcorn	-	-	-	2%	-	11%	13%	6%	-	-	6%	-
34	PATS (Greenhill)	-	15%	-	-	-	-	16%	8%	7%	-	-	-
35	Pelham	-	-	-	-	-	16%	-	-	-	-	-	-
36	Raine (Smith)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
37	Ramtvedt	-	-	18%	-	-	27%	53%	65%	-	-	29%	-
38	Robb	-	26%	-	8%	-	17%	40%	13%	-	-	-	-
39	Silva	-	-	-	3%	-	2%	3%	0	-	-	-	-
40	Steele	-	13%	-	10%	-	19%	24%	-	-	-	-	-
41	Stein	-	-	16%	-	-	37%	72%	71%	-	22%	-	-
42	Swanson	-	-	-	-	-	4%	1%	1%	-	-	-	-
43	Wigal	-	-	-	-	-	13%	13%	-	-	-	6%	-
44	Zarinara	-	-	-	-	-	58%	52%	-	-	-	26%	-
Zusammenfassung	Bereich gesamt	0-47%	1-29%	16-43%	1-10%	13%	1-58%	1-72%	0-80%	1-10%	22-45%	0-29%	3-23%
	Placebo gesamt	3-11%	0-11%	25-45%	0-6%	2%	2-34%	0-45%	1-80%	6%	15-29%	4-18%	1%
	Bereich Erw	11-46%	-	-	4-9%	13%	5-31%	7-33%	4-15%	10%	-	9-18%	3-23%
	Placebo Erw	3-11%	-	-	4-6%	2%	4-25%	5-22%	1-23%	-	-	4-8%	1%
	Bereich Kind	0-47%	1-29%	16-43%	1-10%	-	1-58%	1-72%	0-80%	1-7%	22-45%	0-29%	10%
	Placebo Kind	-	0-11%	25-45%	0-1%	-	2-34%	0-45%	1-80%	6%	15-29%	6-18%	-



Nummer	Studie	Nightmares	Prone to crying	Psychomotoric hyperactivity	Restlessness	Sadness	Somnolence	Staring	Talks less	Tics	Vomiting	Weakness
1	Adler	-	-	5%	-	-	-	-	-	-	-	-
2	Adler-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	Bejerot	-	-	-	-	-	-	-	-	1%	-	-
4	Bron	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	Buitelaar	-	-	-	5%	-	-	-	-	-	-	-
6	Buitelaar-2	-	-	-	7%	-	4%	-	-	-	-	-
7	Casas	-	-	-	9%	-	-	-	-	-	-	-
8	Fredriksen	-	-	-	-	-	-	-	-	ja	-	-
9	Huss	-	-	-	4%	-	-	-	-	-	-	-
10	Kooij	-	-	-	-	-	-	-	-	7%	-	-
11	Valdizan-Uzon	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	Amiri	-	-	-	-	20%	-	-	-	-	-	-
13	Arabgol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12%
14	Barbaresi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	Barkley	21%	59%	28%	-	48%	-	57%	42%	-	-	-
16	Biederman	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-
17	Cherland	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	Döpfner	-	-	-	-	17%	-	-	-	12%	-	-
19	Efron	21%	71%	-	-	56%	-	62%	28%	28%	-	-
20	Findling	-	-	-	-	-	-	-	-	0	3%	-
21	Garg	-	-	-	-	0	-	-	-	-	3%	-
22	Gau	25%	47%	-	-	-	-	31%	31%	18%	-	-
23	Ghuman	-	29%	3%	-	-	18%	-	-	-	-	-
24	Greenhill	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3%	-
25	Haertling	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
26	Karabekiroglu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
27	Kemner	-	1%	-	-	-	1%	-	-	-	1%	-
28	Khajehpiri	24%	-	-	-	-	21%	-	-	35%	1%	-
29	Kratochvil	-	-	-	-	-	0	-	-	-	0	-
30	Lee	13%	49%	-	-	38%	-	35%	27%	17%	-	-
31	Maayan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9%	-
32	MTA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
33	Newcorn	-	-	-	-	-	2%	-	-	-	4%	-
34	PATS (Greenhill)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
35	Pelham	-	-	5%	-	-	-	-	-	-	3%	-
36	Raine (Smith)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
37	Ramtvedt	9%	65%	-	-	41%	-	21%	29%	15%	-	-
38	Robb	-	-	-	-	-	-	-	-	-	11%	-
39	Silva	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
40	Steele	13%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
41	Stein	17%	54%	-	-	47%	-	54%	32%	17%	-	-
42	Swanson	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1%	-
43	Wigal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6%	-
44	Zarinara	-	-	-	26%	-	15%	-	-	-	21%	-
Zusammenfassung	Bereich gesamt	9-25%	1-71%	3-28%	4-26%	0-47%	0-21%	21-62%	27-42%	0-35%	0-21%	12%
	Placebo gesamt	12-20%	38-49%	0-7%	0-4%	31-50%	4%	30-68%	15-38%	2-30%	0-5%	-
	Bereich Erw	-	-	5%	4-9%	-	4%	-	-	1%	0-21%	-
	Placebo Erw	-	-	7%	0-4%	-	4%	-	-	2%	0-5%	-
	Bereich Kind	9-25%	1-71%	3-28%	26%	0-47%	0-21%	21-62%	27-42%	0-35%	0-21%	12%
	Placebo Kind	12-20%	38-49%	-	-	31-50%	-	30-68%	15-38%	4-30%	0-5%	-

**Tabelle 4:** Nebenwirkungen in Prozent je nach Studie. Zum Vergleich ist der Rang gelistet, falls vorhanden, wurde der durchschnittliche Wert bei Placebo eingefügt. Erwachsene und Kinder/Jugendliche werden zusätzlich getrennt aufgezeigt.

In den Studien wurden 35 Nebenwirkungen aufgelistet. Abhängig vom verwendeten Assessment-Tool wurde in den jeweiligen Studien teils eine Auswahl der Symptome abgefragt, teils wurden Nebenwirkungen auf spontane Nennung hin notiert. Veränderungen des Blutdrucks oder der Körpergröße wurden nicht berücksichtigt, da diese Parameter nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit waren. Am häufigsten traten Appetite decrease (1-86%), Irritability (0-80%), Insomnia (1-72%), Prone to crying (1-71%), Staring (21-62%), Anxiety (2-61%), Headache (1-58%), Sadness (0-47%) und Abdominal pain (0-47%) auf.

Werden nur die Studien mit Erwachsenen betrachtet, traten Dry mouth (11-46%), Appetite decrease (18-41%), Insomnia (7-33%), Drowsiness (0-32%) und Headache (5-31%) am häufigsten auf.

#### *Wesensänderungen*

In Tabelle 5 sind die Nebenwirkungen aufgelistet, die Veränderungen des Wesens betreffen. Reiche definierte Wesensänderungen 2003 folgendermaßen: “Wesensänderungen lassen sich definieren als eine allmähliche, dauerhafte Veränderung persönlichkeits-eigener Charakteristika ohne stärkere Einbuße an intellektuellen Fähigkeiten [Reiche 2003]. Dieser Definition folgend wurden Nebenwirkungen ausgewählt, die das soziale Verhalten, den psychischen Zustand und physische Handlungen beschreiben.

Bei 5 Studien wurden gezielt Wesensänderungen abgefragt, erfasst und beschrieben: [Adler et al 2011] [Cherland et al 1999] [Karabekiroglu et al 2008] [Wigal et al 2006] (PATS-Studie), [Ramtvedt et al 2014]. Die Cherland-Studie hat ihren Schwerpunkt auf psychotischen Nebenwirkungen bei Methylphenidat, in den anderen 4 Studien wird bei der Untersuchung von Langzeit-Sicherheit von Methylphenidat (Adler-2-Studie), kurzfristigen Nebenwirkungen von Methylphenidat (Karabekiroglu-Studie), Sicherheit und Verträglichkeit von Methylphenidat [PATS-Studie) und Minimierung von Nebenwirkungen unter Methylphenidat (Ramtvedt) speziell auf Wesensänderungen eingegangen.

Nummer	Studie	Grenze ab der NW genannt werden (%)	Abnormal behavior	Accidental injury	Agitation	Aggression	Anxiety	Depression	Depression mood	Desinterested in others	Dizziness	Drowsiness	Emotional lability	Euphoria
1	Adler	*1)	-	-	5%	-	12%	-	-	-	-	-	-	-
2	Adler-2	10	-	-	-	-	13%	-	-	-	-	-	-	-
3	Bejerot	keine	-	-	-	-	-	-	-	-	17%	-	-	-
4	Bron	keine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	Buitelaar	2	-	-	-	-	5%	-	4%	-	8%	-	-	-
6	Buitelaar-2	*2)	-	-	-	-	2%	-	5%	-	-	-	-	-
7	Casas	5	-	-	8%	-	9%	-	6%	-	12%	-	-	-
8	Fredriksen	keine	-	-	ja	ja	ja	-	-	-	-	-	ja	-
9	Huss	5	-	-	-	-	5%	-	-	-	6%	-	-	-
10	Kooij		-	-	-	-	-	-	-	-	16%	-	-	-
11	Valdizan-Uzon		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	Amiri	keine	-	-	-	-	13%	-	-	-	-	-	-	-
13	Arabgol	keine	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-
14	Barbatesi	keine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	Barkley	keine	-	-	-	-	58%	-	-	43%	10%	25%	-	43%
16	Biederman	keine	-	-	-	-	ja	-	-	-	-	ja	ja	-
17	Cherland	keine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	Döpfner	keine	-	-	-	3%	-	1%	1%	-	-	-	-	-
19	Efron	keine	-	-	-	-	61%	-	-	31%	12%	18%	-	28%
20	Findling	3	3%	-	-	3%	-	-	-	-	-	-	3%	-
21	Garg	keine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3%	-	-
22	Gau	keine	-	-	-	-	31%	-	-	40%	-	25%	-	28%
23	Ghuman	keine	-	-	11%	-	3%	-	-	-	-	18%	29%	-
24	Greenhill	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3%	-
25	Haertling	keine	-	-	1%	1%	-	1%	-	-	1%	-	1%	-
26	Karabekiroglu	keine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
27	Kemner	1	1%	-	-	1%	-	-	-	-	1%	-	1%	-
28	Khajehpiri	keine	-	-	36%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
29	Kratochvil	5	5%	12%	-	-	-	5%	-	-	0	5%	-	-
30	Lee	keine	-	-	-	-	38%	-	-	17%	6%	16%	-	25%
31	Maayan	keine	-	-	-	9%	-	-	-	-	-	9%	18%	-
32	MTA	keine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
33	Newcorn	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
34	PATS (Greenhill)	*3)	-	-	-	4%	3%	-	-	-	-	ja	15%	-
35	Pelham	2	-	4%	-	-	-	-	-	-	3%	-	-	-
36	Raine (Smith)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
37	Ramtvedt	keine	-	-	-	-	30%	-	-	21%	18%	32%	-	18%
38	Robb	5	-	-	-	6%	-	-	-	-	6%	-	26%	-
39	Silva		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
40	Steele	10	-	-	11%	-	-	-	-	-	-	-	13%	-
41	Stein		-	-	-	-	55%	-	-	34%	11%	28%	-	16%
42	Swanson	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
43	Wigal	5	-	-	-	-	-	-	-	-	9%	-	-	-
44	Zarinara		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zusammenfassung	Bereich gesamt		1-5%	4-12%	1-36%	1-9%	2-61%	1-5%	1-6%	17-41%	1-18%	0-32%	1-29%	16-43%
	Placebo gesamt		0-4%	0-3%	0-1%	0-5%	1-58%	-	1-5%	17-36%	0-15%	8-53%	0-11%	25-45%
	Bereich Erw		-	-	5-8%	-	2-13%	-	4-6%	-	6-17%	0-32%	-	-
	Placebo Erw		-	-	1%	-	1-7%	-	1-5%	-	2-7%	8-53%	-	-
	Bereich Kind		1-5%	4-12%	1-36%	1-9%	3-61%	1-5%	1%	17-41%	1-18%	0-32%	1-29%	16-43%
	Placebo Kind		0-4%	0-3%	-	0-5%	1-58%	-	-	17-36%	0-15%	8-53%	0-11%	25-45%

\*1) 1. Teil: keine 2. Teil: "am häufigsten genannt"

\*2) 5 (open-label), 4 (withdrawal)

\*3) 15 most frequent adverse events

Nummer	Studie	Feeling jittery	Irritability	Mood alteration	Nail biting	Nervousness	Nightmares	Prone to crying	Psychomotoric hyperactivity	Restlessness	Sadness	Staring	Talkless	Tics
1	Adler	13%	8%	-	-	-	-	-	5%	-	-	-	-	-
2	Adler-2	-	10%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	Bejerot	-	-	10%	-	12%	-	-	-	-	-	-	-	1%
4	Bron	-	-	-	-	23%	-	-	-	-	-	-	-	-
5	Buitelaar	-	5%	-	-	3%	-	-	-	5%	-	-	-	-
6	Buitelaar-2	-	4%	-	-	-	-	-	-	7%	-	-	-	-
7	Casas	-	5%	-	-	-	-	-	-	9%	-	-	-	-
8	Fredriksen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ja
9	Huss	-	6%	-	-	-	-	-	-	4%	-	-	-	-
10	Kooij	-	15%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7%
11	Valdizan-Uzon	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	Amiri	-	20%	-	-	-	-	-	-	20%	-	-	-	-
13	Arabgol	-	6%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	Barbaresi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	Barkley	-	66%	-	29%	-	21%	59%	28%	-	48%	57%	42%	-
16	Biederman	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17	Cherland	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	Döpfner	-	-	-	-	-	-	-	-	-	17%	-	-	12%
19	Efron	-	80%	-	45%	-	21%	71%	-	-	56%	62%	28%	28%
20	Findling	-	3%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
21	Garg	-	6%	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-
22	Gau	-	21%	-	25%	-	25%	47%	-	-	-	31%	31%	18%
23	Ghuman	-	29%	-	-	-	-	29%	3%	-	-	-	-	-
24	Greenhill	-	3%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
25	Haertling	-	-	1%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
26	Karabekiroglu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
27	Kemner	-	1%	1%	-	-	-	1%	-	-	-	-	-	-
28	Khajehpiri	-	57%	-	-	-	24%	-	-	-	-	-	-	35%
29	Kratochvil	-	-	-	-	10%	-	-	-	-	-	-	-	-
30	Lee	-	64%	-	30%	-	13%	49%	-	-	38%	35%	27%	17%
31	Maayan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
32	MTA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
33	Newcorn	-	6%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
34	PATS (Greenhill)	-	8%	7%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
35	Pelham	-	-	-	-	-	-	-	5%	-	-	-	-	-
36	Raine (Smith)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
37	Ramtvedt	-	65%	-	-	-	9%	65%	-	-	41%	21%	29%	15%
38	Robb	-	13%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
39	Silva	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
40	Steele	-	-	-	-	-	13%	-	-	-	-	-	-	-
41	Stein	-	71%	-	22%	-	17%	54%	-	-	47%	54%	32%	17%
42	Swanson	-	1%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
43	Wigal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
44	Zarinara	-	-	-	-	-	-	-	-	26%	-	-	-	-
Zusammenfassung	Bereich gesamt	13%	0-80%	1-10%	22-45%	3-23%	9-25%	1-71%	3-28%	4-26%	0-47%	21-62%	27-42%	0-35%
	Placebo gesamt	2%	1-80%	6%	15-29%	1%	12-20%	38-49%	0-7%	0-4%	31-50%	30-68%	15-38%	2-30%
	Bereich Erw	13%	4-15%	10%	-	3-23%	-	-	5%	4-9%	-	-	-	1%
	Placebo Erw	2%	1-23%	-	-	1%	-	-	7%	0-4%	-	-	-	2%
	Bereich Kind	-	0-80%	1-7%	22-45%	10%	9-25%	1-71%	3-28%	26%	0-47%	21-62%	27-42%	0-35%
	Placebo Kind	-	1-80%	6%	15-29%	-	12-20%	38-49%	-	-	31-50%	30-68%	15-38%	4-30%

**Tabelle 5:** Auflistung der Wesensänderungen unter Methylphenidat, aufgelistet pro Studie und nach den einzelnen Symptomen. Der Durchschnittliche Wert wurde angegeben und – falls vorhanden – gegen Placebo verglichen. Zusätzlich erfolgte die Darstellung der Wesensänderungen bei Erwachsenen und bei Kindern.

Am häufigsten traten Irritability (0-80%), Prone to crying (1-71%), Staring (21-62%), Anxiety (2-61%), Sadness (0-47%), Nail biting (22-45%), Euphoria (16-43%) und Talks less (27-42%) auf.

Werden nur die Studien mit Erwachsenen betrachtet, traten Drowsiness (0-32%) und Nervousness (3-23%) am häufigsten auf.

In der Tabelle nicht aufgelistet sind die Einzelberichte schwerer Nebenwirkungen. Casas et al sowie Huss et al erwähnen jeweils einen Suizidversuch eines Probanden [Casas et al 2003] [Huss et al 2014]. Bei Fredriksen et al führen die Autoren aus, dass die Selbstmordgedanken eines Probanden nicht medikamenteninduziert seien, da die Medikation mit Methylphenidat bereits Monate zuvor abgesetzt wurde [Fredriksen et al 2014]. In der Adler-2-Studie werden die Nebenwirkungen aufgelistet, die von mehr als 10 Prozent der Teilnehmer berichtet wurden. Im Text erwähnen die Autoren, dass bei 1,8 Prozent der Studienteilnehmer psychiatrische Symptome wie Manie, Aggression und Paranoia auftraten [Adler et al 2011]. Bejerot et al beschreiben im Text, dass drei der Probanden mit psychiatrischen Begleiterkrankungen unter Methylphenidat Symptome wie Halluzinationen, Agitation und Aggressivität oder einen Krampfanfall entwickelten [Bejerot et al 2010]. Kemner et al berichten, dass unter Methylphenidat schwere Nebenwirkungen wie Manie, Paranoia, Weinen/Angst/Aggressivität, Tisch treten auftraten, die nach der Beendigung der Medikation sistierten [Kemner et al 2005].

#### *Sind die Nebenwirkungen reversibel?*

Ob die Nebenwirkungen nach Beendigung der Medikation fortstanden, ist aus den meisten Studien nicht ersichtlich. Bei sieben Studien fand ein Follow-up nach Beendigung der Studie statt ([Barbaresi et al 2006] [Casas et al 2013] [Molina et al 2009] [Newcorn et al 2008] [Riddle et al 2013] [Smith et al 2010]). Allerdings lassen sich bei keiner davon Aussagen darüber treffen, ob aufgetretene Nebenwirkungen reversibel sind. In der Cherland-Studie ist die Angabe ungenau: „größtenteils“ [Cherland et al 1999]. In der Adler-2-Studie waren die Symptome bei einem Teil der Probanden reversibel [Adler et al 2011]. In 3 Studien waren alle Nebenwirkungen nach Beendigung der Medikation reversibel ([Barkley et al 1990] [Efron et al 1997] [Maayan et al 2009]). In zwei Studien wird angegeben, dass die Nebenwirkungen bis zum Ende der Studie nicht reversibel waren ([Döpfner et al 2011] [Haertling et al 2015]).

## 4.2 Entwicklung der Verschreibungen in Deutschland und USA

### 4.2.1 Entwicklung in Deutschland

#### *38. Barmer GEK-Report*

2013 war der 38. Barmer GEK-Report Grundlage vieler Diskussionen um die Häufigkeit von ADHD bei Kindern in Deutschland. Die Daten wurden unter den Versicherten der Barmer Krankenkasse erhoben und auf die Bevölkerung hochgerechnet. Die folgenden Angaben wurden aus dem 38. Barmer GEK-Report entnommen [Grobe et al 2013].

Im 38. Barmer GEK-Report von 2013 wurden die Daten von 8,69 Millionen (10,5% von 81,84 Millionen Einwohnern am 31.12.2011) Versicherten über einen Zeitraum von 2006 bis 2011 bzgl. ADHD-Diagnosen untersucht. Erfasst wurde dabei eine mindestens einmalige Dokumentation einer als gesichert gekennzeichneten ICD10-Diagnose F90 „Hyperkinetische Störungen“. Innerhalb von 6 Jahren stieg altersübergreifend die Diagnoserate um 49%. Im Alter von 0 bis 19 Jahren stieg die Diagnoserate bundesweit um 42% von 2,92% auf 4,17% im Jahr 2011. In der Altersgruppe von 5 bis 9 Jahren stieg die Rate zwischen 2006 und 2011 um 19%. In der Altersgruppe von 9 bis 11 Jahren ist über 6 Jahre ein Anstieg um 34% zu verzeichnen bei einem Anstieg der kalenderjährlichen Rate von 6,03% auf 8,07%. Der höchste relative Anstieg war in der Altersgruppe von 20 bis 24 Jahren um 204%.

2011 erhielten ca. 757.000 Patienten neu eine F90-Diagnose, davon waren mehr als zwei Drittel männlich (558.000). 82,7% bzw. 626.000 der Pat. waren 2011 zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zwischen 0 und 19 Jahren alt. 2011 erhielten 11,98% der Jungen und 4,45% der Mädchen im Alter von 10 Jahren eine gesicherte F90-Diagnose, was fast jedem 8. Jungen und etwa jedem 22. Mädchen des Geburtsjahrgangs 2001 entspricht. Bezogen auf die Prävalenz erhielten vom Geburtsjahrgang 2000 19,4% der Jungen und 7,8% der Mädchen zwischen 2006 und 2011 mindestens einmal eine gesicherte Diagnose F90, auf Lebenszeit dürfte nach Abschätzung der Autoren etwa ein Viertel der männlichen und 10% der weiblichen Patienten mindestens einmal eine F90-Diagnose erhalten haben.

2011 erhielten 336.000 Patienten mindestens eine Verordnung Methylphenidat. Nach diesen Hochrechnungen wurden 67,6 Millionen DDD (Defined Daily Doses) verordnet. Durchschnittlich erhielten die Patienten 201 DDD, Patienten zwischen 0 und 19 Jahren 209 DDD. Damit erhielten 2011 etwa 0,64% aller männlichen und 0,18% aller weiblichen Einwohner

Deutschlands Methylphenidat. Von den 0-19 Jährigen Einwohnern erhielten 3,06% der männlichen und 0,85% der weiblichen Methylphenidat. Bei Kindern zwischen 10 und 14 Jahren erhielten 2011 6,7% der Jungen und 2,09% der Mädchen mindestens einmal Methylphenidat verordnet.

In der Altersgruppe 10 bis 14 Jahre stieg die Verordnungsrate von 3,19% in 2006 auf 4,23% in 2011 (33% Steigerung).

### *KiGGS-Studie und KiGGS-Welle 1*

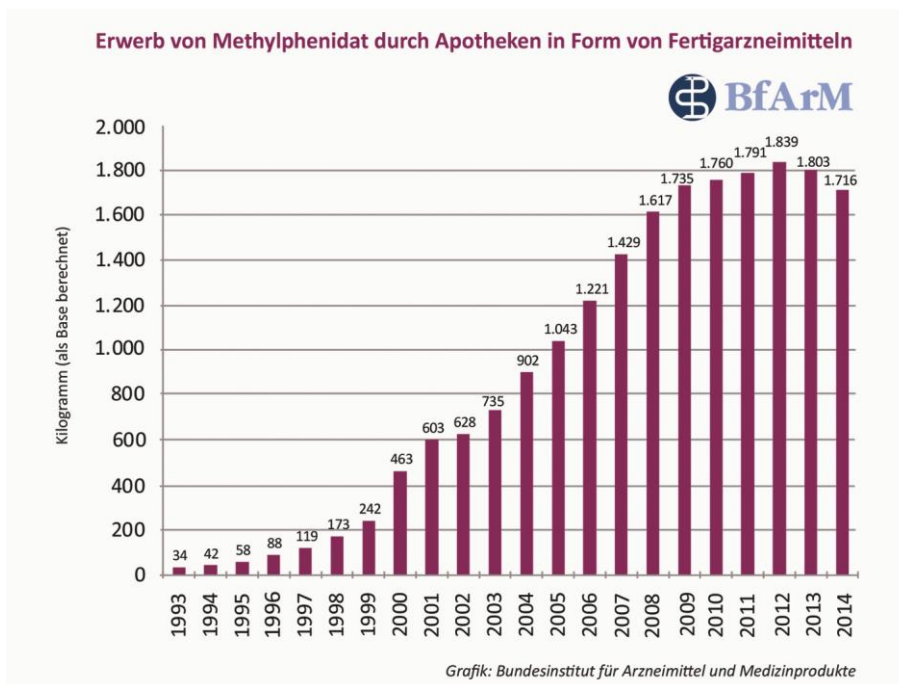
Die folgenden Angaben über die KiGGS-Studie wurden von Schlack R et al übernommen [Schlack et al 2014].

Die Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) wurde vom Robert Koch-Institut als Querschnittstudie 2003 bis 2006 durchgeführt. Querschnitt Stichproben von 17.641 Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 17 Jahren wurden zufällig aus dem Melderegister ausgewählt. Ziel war es, Prävalenzdaten zur gesundheitlichen Situation der in Deutschland lebenden Kinder und Jugendlichen zu erhalten. Die Stichprobe für KiGGS-Welle 1 (von 2009 bis 2012) setzte sich zum einen aus der geschlossenen Kohorte der Probanden aus der KiGGS-Studie (inzwischen 6 bis 24 Jahre alt), zum anderen aus einer neuen Querschnitt Stichprobe von 0 bis 6-Jährigen zusammen. Insgesamt nahmen 12.368 Kinder an der KiGGS-Welle 1 teil, davon 4455 Ersteingeladene und 7913 Wiedereingeladene.

Zusammenfassend schreiben die Autoren, dass sich die von den Krankenkassen berichtete Zunahme von ADHD-Diagnosen anhand der Vergleiche von KiGGS-Studie und KiGGS-Welle 1 nicht bestätigen lässt. Die Prävalenz von ADHD in der KiGGS-Welle 1 betrug 5,0%, die Prävalenz für Verdachtsfälle 5,8% (von den Eltern berichtete Unaufmerksamkeit, aber keine Diagnose). Laut Autoren nahm die Lebenszeitprävalenz mit dem Alter kontinuierlich zu und war am höchsten bei den 11 bis 17-jährigen, während die Verdachtsfälle mit dem Alter abnahmen. Jungen erhielten mehr als viereinhalb Mal so häufig eine ADHD-Diagnose wie Mädchen.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte erklärte im April 2015 in seiner Pressemitteilung, dass der Verbrauch von Methylphenidat in Deutschland nach einem Rückgang 2013 im Jahr 2014 ebenfalls rückläufig sei. 2012 hatte der Verbrauch nach 20 Jahren stetiger Zunahme den Höchststand von 1839kg erreicht. Allein von 2002 bis 2012 hatte sich

der Verbrauch verdreifacht. 2013 sank der Verbrauch erstmals um knapp 2 Prozent auf 1803kg, 2014 erneut um rund 5 Prozent auf 1716kg [BfArM 2015].



**Abbildung 2:** Laut Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte ist der Verbrauch von Methylphenidat seit 2013 rückläufig. Quelle: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte [BfArM 2015]

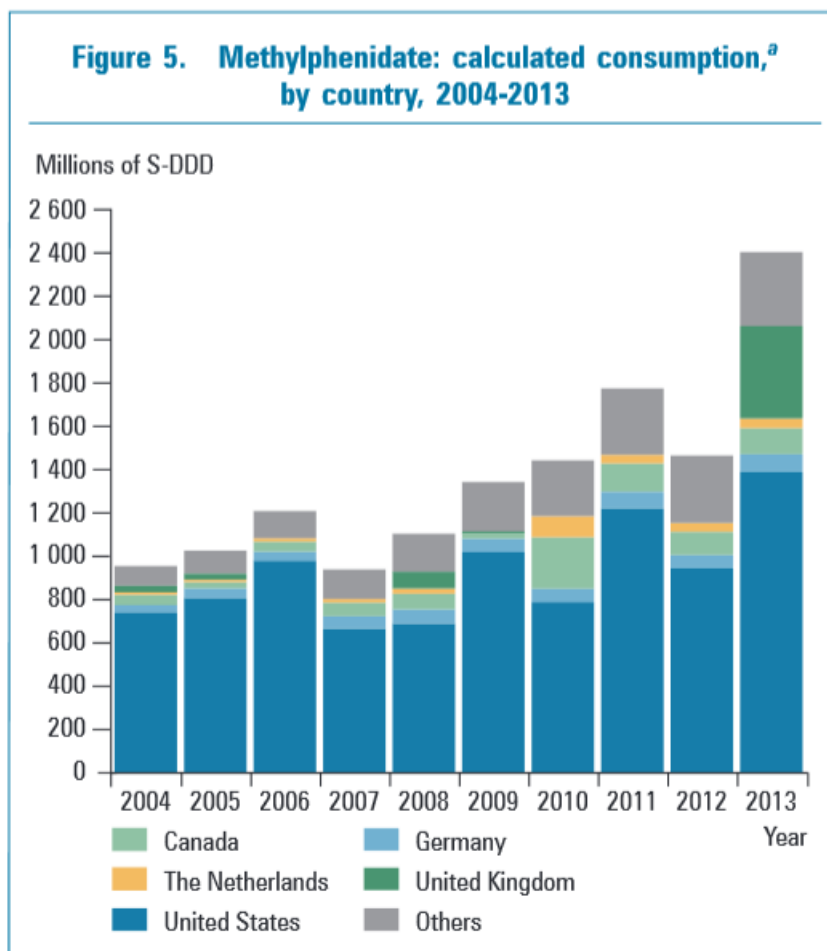
- Die Krankenkassen berichten von einer deutlichen Steigerung von ADHD-Diagnosen und Methylphenidat-Verschreibungen.
- Das Robert-Koch-Institut berichtet anhand seiner KiGG-Studie von einer gleichbleibenden Zahl von Neudiagnosen.
- Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte berichtet von einem rückläufigen Verbrauch von Methylphenidat.

#### 4.2.2 Internationale Entwicklung

In seinem jährlichen Bericht äußert sich das International Narcotics Control Board (New York) besorgt über den zunehmenden Konsum von stimulierenden Medikamenten: „The Board remains concerned about unusually high consumption levels of licitly manufactured amphetaminetype stimulants and methylphenidate in the United States.“ [INCB 2013]. In seinem Anfang 2011 erschienenen Bericht über die Verfügbarkeit von international unter Beobachtung stehenden Medikamenten bezeichnet das International Narcotics Control Board Methylphenidat als „das am weitesten verbreitete Stimulanz der Gruppe 2 der 1971er Konvention. [...] Von 2005 bis 2009 stieg der kalkulierte Verbrauch von Methylphenidat um 30



Prozent auf 40t, wobei der Großteil davon in den USA benötigt wird“ [INCB 2013]. Wie in dem Bericht erwähnt, wird in den USA der Einsatz von Methylphenidat zur Behandlung von ADHD in direkt auf den Endverbraucher gerichteter Werbung angepriesen, entgegen der Vorgaben der 1971er Konvention. 2013 wurden weltweit 71,6 Tonnen Methylphenidat produziert, soviel wie nie zuvor. Seit 2007 steigt weltweit der Methylphenidat-Verbrauch. Nach einem kurzzeitigen Rückgang auf 1,5 Milliarden angenommene Tagesdosen 2013 erreichte der Konsum 2013 mit 2,4 Milliarden angenommenen Tagesdosen einen neuen Rekord (siehe Abb. 3). Die Daten für den angenommenen Verbrauch werden von den Regierungen der jeweiligen Länder zur Verfügung gestellt. Allein in den USA stieg der angenommene Verbrauch von 946 Million Tagesdosen 2012 auf 1,4 Milliarden Tagesdosen 2013 [INCB 2015]



**Abbildung 3:** Angenommener Verbrauch von Methylphenidat (in Tagesdosen). Quelle: [INCB 2015]].

Der Bedarf an Methylphenidat steigt weiter, wie das International Narcotics Control Board in seinen Zahlen zum 30. Juni 2015 veröffentlichte: Demnach liegt der Bedarf an Methylphenidat im Jahr in Deutschland bei 4t, in den USA bei 83,7t [INCB 2015-2].

Scheffler et al untersuchten 2007 mit Hilfe der IMS Health MIDAS Datenbank die Entwicklung der ADHD-Medikation auf dem globalen Markt von 1993 bis 2003 [Scheffler et al 2007]. Demnach wurde 1993 in 30 Ländern eine Medikation bei ADHD-Diagnose eingesetzt, 2003 erfolgte in 55 Ländern eine ADHD-Medikation. Der US-Markt hat dabei einen Anteil von 83-90%. Im Beobachtungszeitraum stieg der Einsatz von ADHD-Medikation um 274%. In den USA wurden 2003 2,4 Milliarden US-Dollar für ADHD-Medikation ausgegeben, wodurch sich die Ausgaben seit 1993 um das Neunfache erhöhten [Scheffler et al 2007].

Wie Zuvekas et al aufzeigen, nahmen 2008 in den USA etwa 2,8 Millionen Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren – entspricht 3,5% – Stimulanzien zur Behandlung von ADHD ein, was einer jährlichen Wachstumsrate von 3,5% entspricht. Über die gesamte Zeit hinweg erhielten Kinder zwischen 6 und 12 Jahren am häufigsten Medikamente (4,2% im Jahr 1996 versus 5,1% im Jahr 2008). Am stärksten stieg der Anteil der 13- bis 18-jährigen Patienten: 1996 wurden 2,3% behandelt, 2008 waren es 5,0%, was einer jährlichen Wachstumsrate von 6,5% entspricht. Kinder unter 6 Jahren erhielten in 0,1% der Fälle Stimulanzien, im Verlauf eher abnehmend. 2008 wurden dreimal so viele Jungen wie Mädchen behandelt. Kaukasische Kinder erhielten die Medikation 2008 mit 4,4% am häufigsten, gefolgt von afrikanisch-amerikanischen Kindern (3,0%) und mexikanischen Kindern (2,1%). Die Behandlung mit Medikamenten stieg unabhängig vom Einkommen der Eltern [Zuvekas SH 2012].

- In den USA hat 2013 der angenommene Konsum von Methylphenidat einen neuen Höchststand erreicht.
- Die jährliche Produktion von Methylphenidat hat 2013 mit 71,6t einen neuen Höchststand erreicht.

### **4.3 Unerwünschte Situation**

Die missbräuchliche Anwendung von Methylphenidat wird in dieser Arbeit als Übersichtsthema dargestellt. Exemplarisch wurden wesentliche Publikationen zu diesem Thema ausgewählt.

### 4.3.1 Missbrauchspotenzial von Methylphenidat

In der Fachinformation Ritalin® 10mg erfolgt ein Hinweis: „Die Patienten sollten hinsichtlich des Risikos von Zweckentfremdung, Fehlgebrauch und Missbrauch von Ritalin überwacht werden“ [Fachinformation Ritalin 10mg 2014].

Kollins et al veröffentlichten in ihrem Review 2001 einen Überblick über Studien zum Missbrauchspotenzial von Methylphenidat [Kollins et al. 2001]. Dabei stellten sie drei Paradigmen vor, mit denen bei vielen Medikamenten das Missbrauchspotenzial erfasst werden kann: Verstärkung („reinforcing“), diskriminativer Reiz („discriminative stimulus“) und subjektive Effekte („subjective effects“). Wie Kollins et al berichten, zeigte sich bezüglich des Paradigmas „reinforcing“ bei 10 von 11 untersuchten Studien ein vergleichbares Missbrauchspotenzial von Methylphenidat mit Kokain bzw. D-Amphetamin. Ebenso wies Methylphenidat in 18 von 20 untersuchten Studien ebenso wie Kokain und D-Amphetamin einen „discriminative-stimulus“-Effekt auf. Bezüglich des Paradigmas „subjective effects“ zeigte das Ergebnis aus 25 untersuchten Studien, dass Methylphenidat vergleichbare subjektive Effekte liefert wie D-Amphetamin und Effekte zeigt, die mit dem Missbrauchspotenzial des Medikaments assoziiert werden [Kollins et al. 2001]. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass Methylphenidat eindeutig ein pharmakologisches Verhaltensprofil vergleichbar mit anderen Missbrauchssubstanzen aufzeigt. 48 von 60 Studien (entspricht 80%) zeigten, dass das Wirkungsverhalten von Methylphenidat vergleichbar ist zu Kokain und D-Amphetamin [Kollins et al. 2001].

Volkow et al untersuchten 1999 in vivo die Fähigkeit von Methylphenidat, Dopamintransporter zu blockieren [Volkow et al 1999]. Acht gesunde Probanden erhielten vier unterschiedliche Dosen Methylphenidat intravenös. Zum Vergleich standen 17 Probanden zur Verfügung, die seit mindestens 6 Monaten aktiv Kokain zu sich nahmen. Mittels PET wurde die Bindung der jeweiligen Substanz an die Dopaminrezeptoren untersucht. Dabei zeigte sich bei intravenös verabreichtem Methylphenidat und Kokain eine vergleichbare Fähigkeit, die Dopamintransporter zu blockieren [Volkow et al 1999].

- Anhand dreier Paradigmen lässt sich das Missbrauchspotenzial erfassen: Verstärkung („reinforcing“), diskriminativer Reiz („discriminative stimulus“) und subjektive Effekte („subjective effects“).
- Es bestehen Hinweise darauf, dass das Missbrauchspotenzial von Methylphenidat vergleichbar ist zu Kokain und D-Amphetamin.

### 4.3.2 Wer missbraucht Methylphenidat?

In einer Untersuchung von 50 Methylphenidat-konsumierenden Studenten an der McGill Universität in USA nahmen 70% Methylphenidat zum Privatgebrauch ein, 30% ausschließlich als Hilfe zum Studium. Die Einnahme erfolgte in 88% oral, in 50% intranasal, in selteneren Fällen erfolgte die Einnahme durch Rauchen (4%) und intravasal (2%). Beim Privatgebrauch gaben die Studenten in 77,1% eine gleichzeitige Einnahme von anderen Psychostimulanzien an. Von der Gruppe, die Methylphenidat nur zur Unterstützung beim Studium einnahm, gaben 26,7% einen Polysubstanz-Missbrauch an. Wie die Autoren aufzeigen, nahmen die Studenten mit Methylphenidat-Abusus im Vergleich zur Kontrollgruppe im Laufe ihres Lebens mehrere unterschiedliche Substanzen ein (Mittel 7,7 vs 3,8). Darüber hinaus war die gleichzeitige Einnahme verschiedener stimulierender Mittel wie Kokain, Ephedrin, D-Amphetamin und Adderall deutlich höher. Die Autoren führen es einerseits darauf zurück, dass Methylphenidat-Konsumierer grundsätzlich stimulierenden Mitteln gegenüber anfälliger sind als die Kontrollgruppe. Andererseits könnte Methylphenidat auch als billigere Alternative zu teureren oder schwieriger zu beschaffenden Substanzen wie z. B. Kokain dienen. Bei den Studenten, die Methylphenidat zur kognitiven Verbesserung beim Studium einnehmen, könnte die Einnahme ein Versuch sein, nicht-diagnostizierte ADHD-Symptome selbst zu therapieren. In diesem Fall wäre es allerdings schwierig zu unterscheiden, ob die ADHD-Symptome den Grund für oder die Konsequenz aus dem Substanzmissbrauch darstellen. Vor allem bei den Studenten, die Methylphenidat nur zur Förderung der Lernleistung einnahmen, könnten nicht-diagnostizierte ADHD-Symptome ein Grund für die Einnahme sein [Barrett S et al. 2005].

2007 veröffentlichten Wilens et al ein Review über 21 Studien mit insgesamt 113.145 Studienteilnehmern in den USA zum Thema Missbrauch von stimulierenden Medikamenten unter Probanden mit und ohne ADHD-Diagnose. Dabei gaben je nach Studie zwischen 5% und 35% der v. a. jungen Erwachsenen und College-Studenten an, mit verschreibungspflichtigen Medikamenten für ADHD Missbrauch zu betreiben [Wilens et al 2007].

2011 führten Franke et al eine Studie an 1035 Schülern und 512 Studenten in Deutschland durch. 1,55 % der Schüler und 0,78% der Studenten hatten schon einmal Stimulanzien zur Verbesserung der kognitiven Leistung verschrieben bekommen, 2,42% der Schüler und 2,93% der Studenten berichteten davon, sich illegal schon einmal Stimulanzien aus dem Freundeskreis besorgen zu haben [Franke et al 2011].

2001 wurde an 119 nordamerikanischen Colleges und Universitäten in 39 US-Staaten eine Befragung durchgeführt. Jede Institution erstellte eine Liste mit 215 randomisiert ausgewählten Studenten. Von diesen 10.904 Studenten beantworteten 52% (22-86%) die Fragen. Die Studenten wurden befragt zum Konsum von verschreibungspflichtigen Stimulanzien, illegalen Drogen, Nikotin- und Alkoholkonsum innerhalb der letzten 30 Tage, innerhalb des letzten Jahres. Insgesamt 6,9% der Studenten gaben an, schon einmal verschreibungspflichtige Substanzen ohne medizinische Indikation konsumiert zu haben. 4,1% berichteten von Konsum im letzten Jahr, 2,1% im letzten Monat. Die Angaben über Konsum im vergangenen Jahr schwankten zwischen den einzelnen Institutionen von 0% bis 25%. Mehr als 80% der Institutionen, von denen 10% oder mehr der Studenten einen Konsum im letzten Jahr angaben, hatten sehr hohe Zulassungshürden und waren entweder im Nordosten oder im Süden der USA angesiedelt. Von drei traditionellerweise afrikanisch-amerikanischen Universitäten wurde kein Konsum von verschreibungspflichtigen Stimulanzien im letzten Jahr angegeben. Der Konsum von verschreibungspflichtigen Substanzen während der letzten 30 Tage und während des letzten Jahres war höher bei weißen, männlichen Studenten, die sich in Studentenverbindungen organisiert hatten, schlechtere Noten hatten und an ausgewählten Institutionen im Nordosten der USA studierten. Insgesamt berichteten doppelt so viele Männer wie Frauen den Konsum von verschreibungspflichtigen Stimulanzien. Studenten mit schlechteren Noten konsumierten doppelt so häufig verschreibungspflichtige Medikamente wie Studenten mit guten Noten, desweiteren gaben doppelt so viele Studenten von Institutionen mit hohen Zulassungshürden einen Konsum an als Studenten von Einrichtungen mit einfacheren Zulassungsbedingungen. Darüber hinaus zeigte sich eine deutliche Relation zwischen dem Konsum von verschreibungspflichtigen Stimulanzien und einem risikofreudigen Verhalten. Hatten die Studenten im letzten Jahr verschreibungspflichtige Substanzen konsumiert, erhöhten sich die Angaben über den Konsum von Marihuana um das 10fache, Kampftrinken um das 7fache, Kokainkonsum um das 20fache und Fahren nach Kampftrinken um das 5fache [McCabe et al 2005].

2011 führten Emanuel et al an vier medizinischen Universitäten im Großraum Chicago eine Online-Befragung zum Thema Missbrauch von Psychostimulanzien durch. 1.115 Medizinstudenten beantworteten den Fragenbogen, davon hatten 18% (198) schon einmal Psychostimulanzien eingenommen. 57% davon kamen das erste Mal während des Studiums mit Psychostimulanzien in Kontakt. Bevorzugte Stimulanzien waren Amphetamine (71%) und Methylphenidat (41%), in 92% der Fälle oral und/oder inhalativ (18%) eingenommen. [Emanuel et al 2013].

- Methylphenidat-Abusus wird vor allem zur kognitiven Leistungssteigerung betrieben
- An Elite-Universitäten scheint der Abusus von Stimulanzien weiter verbreitet zu sein als an unbekannteren Universitäten
- Meistens wird Methylphenidat oral eingenommen, selten auch inhalativ oder nasal.

### 4.3.3 Quellen für den Missbrauch von Methylphenidat

Von den 50 Studenten der McGill-Universität, die von Barrett et al. bzgl. des Methylphenidat-Missbrauchs befragt wurden, gaben 36 darüber Auskunft, wie sie an die verschreibungspflichtige Substanz gekommen waren: 77,8% beschafften sich Methylphenidat über Freunde oder Bekannte, denen Methylphenidat ärztlich verschrieben wurde, 16,7% kauften Methylphenidat auf dem Schwarzmarkt, 11,1% wurde Methylphenidat ärztlich verschrieben, 4% gelangten durch Diebstahl in den Besitz von Methylphenidat [Barrett et al. 2005].

„Methylphenidat ist eines der 10 am häufigsten gestohlenen verschreibungspflichtigen Medikamente“, schreiben Oyemade A und Patel M in ihrem Letter to the editor, bezugnehmend auf die Publikation von Barrett S et al. [Barrett et al. 2005].

Fischer et al berichten in ihrem Review, dass verschreibungspflichtige psychotrophische Substanzen wie Methylphenidat je nach Bevölkerungsschicht auf unterschiedlichen Wegen in unterschiedlicher Gewichtung zu den Konsumenten gelangen. Größtenteils erhalten die Konsumenten Methylphenidat über den Familien- und Freundeskreis sowie durch sogenanntes „Prescription hopping“, bei dem unabhängig voneinander mehrere Ärzte parallel konsultiert werden, um an die Verschreibungen zu gelangen. Der Straßenmarkt und die Aneignung über Diebstahl und Raub spielen bei Methylphenidat eher eine geringere Rolle [Fischer et al. 2010].

Arria AM et al veröffentlichten 2008 die Ergebnisse einer Studie mit 1253 Studienanfängern an einer US-amerikanischen Universität. Die Studenten waren zu ihrem Konsum von psychostimulierenden Substanzen befragt worden. Die Autoren unterschieden dabei Studenten mit diagnostizierter ADHD, die die Medikation verschrieben bekommen hatten, und Studenten ohne diagnostizierte ADHD, die die Substanzen über andere Wege erhielten. 45 der 1253 Studenten gaben an, stimulierende Substanzen zur Behandlung von ADHS einzunehmen. 12 der Studenten mit diagnostizierter ADHD nahmen höhere Dosen ein als verschrieben, wobei sich

vier dafür zusätzlich Medikamente illegal besorgten. Drei weitere Studenten nahmen keine höheren Dosen ein, benutzten aber trotzdem die Medikamente von anderen Personen. Damit benutzten insgesamt 15,6% der Studenten mit diagnostizierter ADHD die verschriebenen Medikamente von anderen Personen. Von den 1253 insgesamt befragten Personen gaben 1208 Studenten keine ADHD-Diagnose an. 218 (18%) dieser Studenten berichteten, sich psychoaktive Substanzen von anderen Personen zu beschaffen. In 78,7% der Fälle erhielten die Studenten die Medikamente von Freunden, die Rezepte hatten. Die Kosten betragen zwischen einem und zehn US\$ pro Pille [Arria et al 2008]. Dieser Preis entspricht ungefähr den Kosten von Methylphenidat bei Verordnung.

In einer von C. Poulin 2001 publizierten Studie an 13.549 Schülern gaben 5,3% der Studenten einen medizinischen Gebrauch von Stimulanzien während der letzten 12 Monate an, während 8,5% der Studenten von einem nicht-medizinischen Gebrauch berichteten. Die Studenten, die Stimulanzien aus nicht-medizinischen Gründen einnahmen, erhielten die Medikamente meistens von ihren Mitschülern. Befanden sich Schüler mit verschriebenen Medikamenten in einer Klasse, gab es fast immer mindestens einen Schüler in derselben Klasse, der die Medikamente aus nicht-medizinischen Gründen einnahm. 14,7% der Schüler mit Rezept verschenkten, 7,3% verkauften die verschriebenen Medikamente. 3% der Schüler gaben an, dass ihnen die Pillen mit Gewalt gegen ihren Willen weggenommen wurden, 4,3% berichteten, bestohlen worden zu sein. Die Autorin kommt zu dem Schluss, dass eine Schulklasse nicht nur ein administratives Kollektiv, sondern auch eine soziale Gruppe bzw. einen inoffiziellen Marktplatz darstellt, auf dem Kauf und Verkauf von Medikamenten stattfinden können. Wie die Autorin darüber hinaus berichtet, gaben von den Schülern, die Stimulanzien ohne medizinische Indikation konsumierten, deutlich mehr einen zusätzlichen Konsum von Alkohol, Zigaretten und Cannabis an als die Schüler mit verordneten Medikamenten [Poulin 2001].

Von den Medizinstudenten, die 2011 von Emanuel et al zum Stimulanzienmissbrauch befragt worden waren, hatten 63% (123) der Studenten die Substanzen nicht verschrieben bekommen, sondern von Freunden, Verwandten, Studienkollegen oder Bekannten erhalten. 23% (18) der Studenten, die Psychostimulanzien ärztlich verordnet bekommen hatten, gaben an, wenigstens einmal Medikamente weitergegeben oder weiterverkauft zu haben [Emanuel et al 2013].

- Methylphenidat wird meistens privat über Bekannte erworben – der Straßenverkauf spielt eine geringere Rolle
- Ein Teil der Patienten, die Methylphenidat auf Rezept erhalten, verkaufen oder verschenken die Medikamente weiter

#### 4.3.4 Methylphenidat und Drogensucht

Entwickeln Patienten, die Methylphenidat einnehmen, eine Drogensucht auch für andere Substanzen? Oder schützt die Einnahme von Methylphenidat vor der Entwicklung einer Drogensucht?

Charach A et al zeigten 2011 in einem Review mit 13 Studien, dass Kinder mit ADHD-Diagnose ein höheres Risiko haben, im Jugend- oder Erwachsenenalter einen Konsum mit Nikotin, Alkohol oder Cannabis zu entwickeln. Ob die Kinder unter einer ADHD-Medikation waren, ist aus dem Review nicht ersichtlich [Charach et al 2011].

Wilens et al veröffentlichten 2003 ein Review mit 6 Studien, die sich mit dem Zusammenhang zwischen Methylphenidat-Einnahme im Kindesalter und späterem Drogenmissbrauch befassen. Insgesamt wurden 674 mit Methylphenidat behandelte Kinder mit 360 Kindern ohne Medikation verglichen. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass eine Therapie mit Methylphenidat einen protektiven Effekt bezüglich eines späteren Drogenmissbrauchs haben könnte [Wilens et al 2003].

Auf die bisher umfangreichsten Daten können Molina et al in ihrer 2013 veröffentlichten Studie zurückgreifen. Im Rahmen der MTA-Studie wurden beim Follow-up nach 6 bzw 8 Jahren 436 Kinder aus der Studie mit einer Kontrollgruppe von 261 Schulkindern ohne ADHD-Diagnose verglichen. Die Kinder aus der Studie hatten über 14 Monate entweder eine medikamentöse Therapie unter Studienbedingungen, eine psychosoziale Therapie, eine Kombinationstherapie aus beiden oder eine Therapie unter Standardbedingungen erhalten. Es zeigt sich ein deutlicher Unterschied in der Entwicklung einer Drogensucht im Adoleszenz-/Erwachsenenalter von mit ADHS diagnostizierten Kindern gegenüber einer Kontrollgruppe (bis zu 35% versus 20%). Insgesamt konnten die Autoren weder ein erhöhtes Risiko, noch einen Benefit bezüglich der Einnahme von Methylphenidat und der Entwicklung einer späteren Drogensucht feststellen [Molina et al 2013].



- Einige Studien kommen zu dem Schluss, dass eine Methylphenidat-Einnahme im Kindesalter eine spätere Drogensucht begünstigt.
- Andere Studien kommen zu dem Schluss, dass eine Methylphenidat-Einnahme im Kindesalter vor einer späteren Drogensucht schützt.
- Die Verbindung von Methylphenidat-Einnahme im Kindesalter und späterer Drogensucht konnte noch nicht endgültig geklärt werden.

#### 4.3.5 Intoxikation

Es gibt Hinweise darauf, dass der gleichzeitige Gebrauch von Methylphenidat mit anderen Substanzen die Toxizität steigert. 1999 veröffentlichten Markowitz et al zwei Fallberichte über zwei Suizide von Frauen, die eine Überdosis an Methylphenidat sowie Alkohol eingenommen hatten. Bei beiden Frauen wurde in den Bluttests der Metabolit Ethylphenidat nachgewiesen [Markowitz 1999]. Ethylphenidat – auch „nopaine“ genannt - gehört zur Gruppe der neuen psychoaktiven Substanzen, die sich von einer in der biochemischen Forschung verwendeten Substanz zu einer kommerziellen Droge über das Internet entwickelt haben. Ethylphenidat wurde das erste Mal 2011 offiziell in der EU erfasst. Die Droge ist noch kaum erforscht, wird aber ähnlich wie Methylphenidat zur Leistungssteigerung eingenommen [Soussan et Kjellgren 2015].

Aber nicht nur bei Überdosierung von Methylphenidat entsteht Ethylphenidate in vivo. Markowitz et al verabreichten sechs gesunden Erwachsenen (drei männlich, drei weiblich) zwischen 24 und 36 Jahren einmalig 20mg Methylphenidat sowie eine halbe Stunde später ein alkoholisches Getränk mit 0,6g/kg KG Ethanol. Im Blut der Probanden wurde der Metabolit Ethylphenidate nachgewiesen [Markowitz 2000].

Darüber hinaus gibt es Berichte, dass die Kombination aus Alkohol und Methylphenidat gesteigerte Euphorie und reduziertes Trunkenheitsgefühl hervorruft, was zur weiteren Dosissteigerung führen kann [Barrett et al. 2005]. Barrett und Pihl veröffentlichten 2002 eine Studie mit 17 Probanden zwischen 20 und 31 Jahren, die regelmäßig Drogen einnahmen. Alle Probanden gaben an, Methylphenidat zusammen mit Alkohol einzunehmen, da es einerseits die gewünschten Effekte „gesteigerte Euphorie“ und „Energie“ bewirken, andererseits den unerwünschten Effekt „Trunkenheitsgefühl“ vermindern würde [Barrett 2002]

## 5 Diskussion

### 5.1 Wesensänderung

Zunehmend müssen sich auch Internisten mit dem Wirkungsprofil von Methylphenidat auseinandersetzen. Die Kinder und Jugendlichen, die teilweise über Jahre hinweg Methylphenidat eingenommen hatten und teils auch weiterhin einnehmen, werden älter und werden damit nicht mehr vom Kinderarzt, sondern durch Allgemeinärzte oder Internisten weiterbetreut. Worauf müssen Internisten bei der Betreuung achten? Wie sollen sie mit Patienten umgehen, die teils über Jahre hinweg BTM-pflichtige Substanzen eingenommen haben und teilweise noch einnehmen?

Zudem kommen erwachsene Patienten in die Praxen, auch in die internistischen, die gezielt nach einem Rezept für Methylphenidat fragen – die Problematik des Missbrauchs von Methylphenidat hat die internistischen Arztpraxen erreicht.

Als der erste Erwachsene mit dem Begehren um ein „Ritalin-Rezept“ in die internistische Praxis von Frau Professor Gresser kam und als Begründung angab, krank sei er nicht, aber er brauche Ritalin um mehr arbeiten zu können, wurde sie das erste Mal mit Methylphenidat-Abusus konfrontiert. Dieser Patient war ein erfolgreicher Akademiker, aber in seinem Wesen extrem auffällig. Er hatte keine Indikation für eine Therapie mit Methylphenidat, deshalb erhielt er auch nicht das von ihm energisch eingeforderte BTM-Rezept.

Als eine formlose Umfrage bei Arztkollegen und Medizinstudenten ergab, dass Erwachsene zur kognitiven Leistungssteigerung ohne medizinische Indikation Methylphenidat konsumieren und zugleich eine Publikation erschien, die auf Wesensänderungen unter Methylphenidat, die auch nach Absetzen nicht reversibel waren, hinwies [Britton 2012], entstand die Idee zur vorliegenden Arbeit.

Sollte es tatsächlich Hinweise darauf geben, dass Methylphenidat das Wesen seiner Nutzer verändert, und dass diese Wesensänderungen irreversibel sein könnten: Ist es verantwortlich, Kindern und Jugendlichen über teils Jahre ausgerechnet in der vulnerablen Phase der Gehirnentwicklung diese Substanz zu verabreichen? Wer haftet für Folgeschäden?

### *Tierversuche und PET-Scans mit Methylphenidat*

Im Ergebnisteil wurden gezielt Tierstudien untersucht, in denen auf eine Langzeitwirkung von Methylphenidat eingegangen wurde. Dabei zeigten Ratten, die über einen längeren Zeitraum im Kinder- und Jugendalter Methylphenidat erhalten hatten, auch nach Absetzen der Medikation im Erwachsenenalter sowohl strukturelle Hirnveränderungen und endokrinologische Auffälligkeiten, als auch Wesensänderungen. Positive Reize wie vertraute Umgebung oder Geschlechtsverkehr hatten weniger Effekt auf die Tiere als bei den Ratten der Vergleichsgruppe, während negative Effekte wie depressives Verhalten und Stressanfälligkeit stärker ausgeprägt waren. Lassen sich daraus Rückschlüsse ziehen, ob Kinder, die bereits als verhaltensauffällig gelten, unter Methylphenidat-Gabe noch auffälliger werden? Die Beobachtung von Brandon et al, dass Gehirnzellen kurz nach Beendigung der Medikation mit Methylphenidat zuerst deutlich aktiver waren im Vergleich, längerfristig sich allerdings die Aktivität im Vergleich deutlich reduzierte, wirft die Frage auf, ob einerseits eine Gewöhnung an Methylphenidat eintreten kann und damit eine immer höhere Dosierung notwendig wird. Andererseits könnte die Beobachtung auch ein Hinweis auf eine erhöhte Vulnerabilität der Gehirnzellen sein. Bei PET-Scans an gesunden Probanden war 120 Minuten nach Einnahme von Methylphenidat mehr als die Hälfte der Dopamintransporter blockiert. Bei Probanden, die chronisch Methylphenidat einnahmen, zeigten die Dopaminrezeptoren eine gesteigerte Aktivität und schwächten dadurch den Effekt von Methylphenidat ab. Kann Methylphenidat die Symptome von ADHS deshalb langfristig lindern?

### *Wirkung von Methylphenidat*

Bereits 2010 beschrieb C. Advokat, dass Daten aus mehr als 30 Jahren Forschung zeigen, dass bei Patienten aller Altersgruppen die Einnahme von Methylphenidat nicht zu einem besseren Lern- und akademischen Erfolg führte. Nach ihrer Ansicht könnte eine Einnahme von Methylphenidat die Impulsivität verschlechtern, wodurch die kognitive Flexibilität eingeschränkt wird. Am 25. November 2015 wurde eine Cochrane-Analyse veröffentlicht, die sich mit dem Benefit und den Nebenwirkungen von Methylphenidat bei Patienten bis zum 18. Lebensjahr befasst. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Gabe von Methylphenidat zu einer Verbesserung von Impulsivität, Hyperaktivität und der Lebensqualität führen könnte. Allerdings schreiben die Autoren: „However, we cannot be confident that the results accurately reflect the size of the benefit of methylphenidate“. Die Autoren bemängeln, dass 40 Prozent der untersuchten Studien von der Pharmaindustrie gesponsert waren. Die meisten Studien

waren klein und von geringer Qualität, eine Langzeituntersuchung war anhand der Studien nicht möglich. Die Autoren empfehlen sogenannte „Nocebo-Studien“, in denen das Placebo dasselbe Nebenwirkungsprofil hat wie Methylphenidat, ohne die positiven Effekte zu zeigen [Storebo et al 2015]. Nach bisherigem Stand der Wissenschaft lässt sich ein positiver Langzeiteffekt von Methylphenidat nicht eindeutig zeigen. Umso bedenklicher ist deshalb die gängige Praxis, das BTM-pflichtige Medikament Kindern und Jugendlichen über Jahre hinweg zu verabreichen.

### *Studiendesign und Studienauswahl*

Führt Methylphenidat zu Wesensänderungen? Unter Berücksichtigung der Verschreibungspraxis, durch die Patienten teils vom Kinder- bis zum Erwachsenenalter von Methylphenidat begleitet werden, standen bei der Auswahl der Studien vor allem Langzeiteffekte im Fokus. Allerdings gibt es in der aktuellen Literatur nur wenige Publikationen, die sich mit den Langzeiteffekten von Methylphenidat befassen. Die 44 untersuchten Studien waren sehr heterogen. Die Studien waren teils verblindet, teils open-label. Die Vergleichsgruppen erhielten teils Placebo, teils ein anderes Medikament verabreicht. Teils wurden verschiedene Formen von Methylphenidat miteinander verglichen, teils unterschiedliche Dosierungen.

Erschwerend für eine gute Vergleichbarkeit waren die teils niedrige Probandenzahl sowie eine kurze Studiendauer. 57 Prozent der Studien dauerten weniger als 80 Tage, die Silva-Studie war die kürzeste Studie mit einer Medikation von 5 Tagen. Die Silva-Studie wurde dennoch mit ausgewählt, da sie als randomisierte, doppelverblindete, placebokontrollierte, cross-over-Studie eine gute Studienqualität aufwies.

Drei der Studien hatten weniger als 30 Probanden. In der Bron-Studie wurden 27 Erwachsene untersucht. Ausgewählt wurde die Studie, da sie ein gutes Studiendesign aufwies und die Probanden vorher kein Methylphenidat eingenommen hatten. Die Ghuman-Studie wurde ausgewählt, da die 27 Probanden mit 3-5 Jahren sehr jung waren und deshalb Methylphenidat off-label gegeben wurde. Die Probanden waren Methylphenidat-naiv, die Behandlungsdauer war im Vergleich zu den anderen Studien mit 3 bis 24 Monaten eher lang. Die Studie war ohne Sponsoring durchgeführt worden. Und es wurden – im Gegensatz zu anderen Studien - keine psychiatrischen Komorbiditäten ausgeschlossen. Als kleinste Studie mit 9 Probanden wurde die Maayan-Studie mit ausgewählt. Die Probanden sind mit 4 bis 5 Jahren sehr jung und MPH-naiv.

Einige Studien wurden in die Auswahl aufgenommen, obwohl sie keinen Schwerpunkt auf Nebenwirkungen hatten. Ein Beispiel ist die Barbaresi-Studie mit retrospektivem Design. Die Probanden der Kohortenstudie wurden bis zum Alter von 17,2 Jahren beobachtet. Die Autoren schreiben, dass eine Langzeittherapie mit Methylphenidat effektiv ist, benützen dafür allerdings keine Assessment-Tools. Den Probanden und den Lehrern wurde nur die Frage gestellt, ob eine positive Wirkung, gar keine Wirkung oder nicht bekannt auftrat. Die Autoren erklären anhand ihrer Daten, dass eine Langzeiteinnahme von Stimulanzien einen positiven Effekt hat. Die Qualität der Daten ist allerdings kritisch zu sehen, es ist nicht nachprüfbar, ob die Medikation wirklich eingenommen wurde; die Fragen nach der Effektivität sind zu allgemein, und Schüler und Lehrer könnten zu positiv bewertet haben.

Bei der Raine-Studie gibt es keine Hinweise auf aufgetretene Nebenwirkungen, außerdem wurde die Studie bereits 1989 veröffentlicht. Allerdings ist die Studie erwähnenswert. Sie weist als Longitudinalstudie mit 14 Jahren eine sehr lange Laufzeit auf. Darüber hinaus schreiben die Autoren, dass sich beim Outcome zwischen den Probanden mit Medikation und der Bevölkerung als Vergleichsgruppe kein Unterschied zeigt. Dieses Ergebnis stützt die Zweifel der Cochrane-Autoren von Storebo et al, ob Methylphenidat tatsächlich einen Nutzen aufweist.

In fünf der Studien werden Wesensänderungen gezielt erfasst und diskutiert (Adler-2-Studie, Cheerland-Studie, Karabekiroglu-Studie, PATS-Studie, Ramtvedt-Studie). Allerdings sind die Qualitäten der Studien nicht vergleichbar:

- Die Adler-2-Studie wurde open-label ohne Placebo-Vergleich durchgeführt. Mit 550 Probanden ist sie eine der größeren Studien. Die Probanden waren Erwachsene, nicht Methylphenidat-naiv. In der Tabelle sind nur Nebenwirkungen aufgeführt, die bei mindestens 10 Prozent der Probanden auftraten. Die Wesensänderungen traten bei 1,8 Prozent der Probanden auf und werden deshalb nur im Text erwähnt. Laut Autoren traten zehn Fälle von Wesensänderungen auf. Aufgeführt werden aber nur die sieben Fälle, bei denen mindestens zwei das gleiche Symptom hatten (Manie, Aggressivität, Paranoia). Warum die restlichen drei nicht genannt werden, ist nicht beschrieben.
- Die Cheerland-Studie ist retrospektiv, unverblindet und ohne Vergleichsarm. Die Studie ist mit 98 Probanden sehr klein. Nebenwirkungen wurden nicht statistisch erfasst sondern nur als Fallbeispiele aufgezeigt. Ob die Wesensänderungen reversibel sind,

lässt sich nicht eindeutig beantworten. Die Laufzeit ist mit 21 Monaten verhältnismäßig lange.

- Die Karabekiroglu-Studie ist eine klinische Studie ohne Placebo-Kontrolle, die über 15 Tage durchgeführt wurde. Die Autoren versuchen, die Nebenwirkungen von Co-Morbiditäten zu unterscheiden und weisen darauf hin, dass diese Studie dazu konzipiert wurde, die Kurzzeiteffekte zu untersuchen.
- Die PATS-Studie ist verblindet, Placebo-kontrolliert, hat eine verhältnismäßig lange Laufzeit von 70 Wochen und ein Follow-up nach 3, 4 und 6 Jahren. Die Probanden waren mit 3,5 bis 5 Jahren sehr jung, so dass Methylphenidat off-Label gegeben wurde. Die Autoren weisen auf zwei Punkte hin: Im Vergleich zur MTA-Studie mit einem vorzeitigen Abbruch von weniger als einem Prozent brachen in der PATS-Studie 11 Prozent aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig ab. Sind Kinder in diesem Alter vulnerabler? Ist deshalb eine Medikation in diesem Alter besonders kritisch zu sehen? Als zweiten Punkt beschreiben die Autoren, dass sich die am häufigsten ausgeprägten Nebenwirkungen unterscheiden. Bei Kindern im Schulalter treten vor allem Appetitminderung, Schlafstörungen, Kopf- und Bauchschmerzen auf, Kinder im Vorschulalter sind vor allem nervös/überreizt, zeigen emotionale Ausbrüche, Einschlafstörungen und wiederkehrende Verhaltensmuster und Gedanken. Dieser Vergleich wirft die Frage auf, ob vor allem junge Patienten besonders gefährdet sind, unter Methylphenidat Wesensänderungen zu entwickeln.
- Die Ramtvedt-Studie ist eine Placebo-kontrollierte Cross-over-Studie mit einer geringen Probandenzahl (34) sowie einer kurzen Studiendauer (6 Wochen). Die Medikation konnte identifiziert werden, ein Proband wurde deshalb ausgeschlossen. Die Autoren schreiben, dass Stimulanzien keinen Effekt auf emotionale Symptome und damit auf Wesensänderungen aufweisen. Diese Aussage ist unter dem Vorbehalt der kurzen Studiendauer von 6 Wochen und einer Medikation mit Methylphenidat von zwei Wochen zu sehen.

#### *Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen*

In 29 Studien brachen Teilnehmer aufgrund von Nebenwirkungen die Studie vorzeitig ab. Die Rate reichte von 0 Prozent bis 27 Prozent. Bei 6 Studien fehlt die Information. Lässt sich diese große Bandbreite durch das Einschlusskriterium Methylphenidat-naiv erklären?

3 Studien (Gau-Studie, Comacs-Studie, Pelham-Studie), deren Fokus zum Teil auf der Sicherheit von Methylphenidat lag (Gau-Studie, Comacs-Studie), hatten als Einschlusskriterium, dass die Probanden stabil auf Methylphenidat eingestellt sein mussten. Bei diesen Studien betrug die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen 0 Prozent. Bei 13 Studien mussten die Probanden Methylphenidat-naiv sein. Auch in dieser Gruppe betrug bei drei Studien (Kooij-Studie, Amiri-Studie, Khajehpiri-Studie) die Abbruchrate 0 Prozent. Bei einer Studie (Raine-Studie) ist die Information nicht angegeben. Die Maayan-Studie hatte mit 27 Prozent die höchste Abbruchrate, ist allerdings bei 11 Studienteilnehmern nicht repräsentativ. Bei den Studien, bei denen die Probanden Methylphenidat-naiv sein mussten, betrug die Abbruchrate im Mittel 6,7 Prozent. Bei den Studien, die als Einschlusskriterium eine gute Methylphenidat-Verträglichkeit forderten oder bei denen eine Vormedikation nicht erfragt wurde, betrug die Abbruchrate im Mittel 7,4 Prozent. Auf einen vorzeitigen Abbruch aufgrund von Nebenwirkungen hatte nach den vorliegenden Studien eine vorherige Medikation mit Methylphenidat keinen Einfluss.

#### *Auftreten von Nebenwirkungen*

In der Khajehpiri-Studie traten bei allen Probanden Nebenwirkungen auf, die Haertling-Studie hat die niedrigste Quote mit 13,7%. Was ist die Ursache für diese heterogenen Daten? Waren die Probanden Methylphenidat-naiv, berichteten 67,7% von Nebenwirkungen. War diese Information kein Einschlusskriterium oder mussten die Patienten eine gute Verträglichkeit von Methylphenidat aufweisen, traten bei 57,7% der Probanden Nebenwirkungen auf. Warum war die Rate bei der Haertling-Studie im Vergleich so niedrig? Das Alter und die Anzahl der Probanden sind vergleichbar zu anderen Studien. 19 Prozent der Probanden erhielten zum ersten Mal Methylphenidat, die restlichen Patienten standen unter einer Medikation mit Methylphenidat in anderer Darreichungsform. Die Studie wurde von der Pharmaindustrie finanziert. Zur besseren Vergleichbarkeit von Studien sowie zur besseren Einschätzung von Nebenwirkungen wäre für zukünftige Studien wünschenswert, nur Probanden einzuschließen, die noch nie Methylphenidat eingenommen hatten. In der Barkley-Studie vertreten die Autoren die Meinung, dass die aufgetretenen Wesensänderungen der Erkrankung geschuldet sein müssen, da die Symptome auch bei der initialen Testung und in der Placebo-Phase auftraten und 24 Stunden nach einer Medikation mit Methylphenidat die Wirkung beendet wäre. Diese Ansicht ist kritisch zu sehen. Die Probanden waren zwischen 5 und 13 Jahren alt. Voraussetzung für eine Teilnahme an der Studie war, dass Symptome für ADHD vor dem 7. Lebensjahr aufgetreten sein mussten. Es finden sich keine Informationen dazu in der Publikation, aber es kann davon

ausgegangen werden, dass die Probanden teils über Jahre bereits medikamentös behandelt wurden. Dass Nebenwirkungen nach 24 Stunden nicht mehr auftreten würden, widerspricht den Ergebnissen aus den Tierversuchen, dass strukturelle Veränderungen im Gehirn auftreten und Ratten im Erwachsenenalter deutliche Unterschiede im Verhalten zeigen.

### *Einfluss Sponsoring auf Ergebnisse*

Bei einigen Publikationen fanden relevante Ergebnisse nur eine Erwähnung im Text ohne weitere Diskussion. In der Adler-2-Studie wird im Text erwähnt, dass gezielt nach psychotischen Nebenwirkungen gefragt wurde und Manie, Aggression und Paranoia bei den Probanden auftraten. In der Auswertung der Ergebnisse wurde die Grenze für Nebenwirkungen bei 10 Prozent gezogen. Die psychiatrischen Nebenwirkungen traten bei 1,8 Prozent der Teilnehmer auf und wurden nicht weiter diskutiert. Die Studie wurde zusammen mit der Pharmaindustrie durchgeführt, der Erstautor gibt einen Autorenkonflikt an. In der Casas-Studie wird der Suizidversuch eines Probanden erwähnt, nähere Informationen fehlen. Es ist nicht nachprüfbar, ob in der Auswaschphase Nebenwirkungen auftraten. Die Autoren merken nur an, dass „in der Woche zwischen Endpunkt und Besuch nach Beendigung der Studie in keinem Studienarm von mehr als drei Probanden Nebenwirkungen genannt wurden“ [Casas et al 2013]. Diese Formulierung lässt Raum für Spekulationen. Die Studie wurde von der Pharmaindustrie finanziert.

### *Sind die Nebenwirkungen reversibel?*

Sind die aufgetretenen Nebenwirkungen nach Absetzen der Medikation reversibel? Aus den Studien lassen sich nur wenige Angaben dazu verifizieren. Auch wenn das Ziel der Studie die Sicherheit von Methylphenidat war, gibt es keine Information über ein Sistieren der Nebenwirkungen. In der Döpfner- und der Haertling-Studie ist jeweils beschrieben, dass die Nebenwirkungen bis zum Ende der Studie nicht reversibel waren. Nur in der Barkley- und in der Efron-Studie finden sich eindeutige Aussagen dazu, dass die Nebenwirkungen komplett reversibel waren. Bei den anderen Studien fehlen die Informationen dazu. Solange nicht eindeutig bewiesen werden kann, dass Methylphenidat keine nicht-reversiblen Nebenwirkungen auslöst, sollte eine Verordnung gerade über einen längeren Zeitraum sehr kritisch gesehen werden. Wer haftet für Folgeschäden, die Kinder und Jugendliche durch die langjährige Einnahme eventuell davontragen?



### *Mangel an Daten*

Abgesehen von den 5 oben beschriebenen Studien wird in den anderen nicht gesondert auf Wesensänderungen eingegangen. Im Text finden sich oft einzeln aufgezählte Wesensänderungen, während in den Tabellen eine Mindestprozentzahl für das Aufführen von Nebenwirkungen verwendet wird (bis zu 10 Prozent). Deshalb stellt sich die Frage, wie viele Wesensveränderungen sich in den Studien verbergen, bei denen die Nebenwirkungen nur ab einem bestimmten Prozentsatz aufgelistet werden. Es ist nicht relevant, ob Wesensveränderungen häufig auftreten. Die Befürchtung, dass sie auftreten könnten, sollte schon bei einer Medikation mit Methylphenidat zur Vorsicht aufrufen. Dazu kommt: anhand der untersuchten Studien kann nicht ausgeschlossen werden, dass die aufgetretenen Nebenwirkungen nicht reversibel sind. Indirekte Hinweise könnte die MTA-Studie geben. Die Kinder aus der MTA-Studie wurden 10mal häufiger in psychiatrische Einrichtungen eingewiesen als Kinder aus der Kontrollgruppe. Es stellt sich die Frage, warum. War die ursprüngliche Diagnose falsch, mit der die Therapie mit Methylphenidat erst begründet wurde? Oder wurden durch Methylphenidat psychiatrische Krankheitsbilder ausgelöst?

### *Ausblick für künftige Studien*

Bei den Studien findet sich – abgesehen von der Cherland-Studie mit retrospektivem Design – keine Publikation, die sich gezielt und ausschließlich mit Wesensänderungen befasst. Darüber hinaus ist ein Großteil der Studien von der Dauer her zu kurz konzipiert, um eine Aussage über Langzeiteffekte treffen zu können. Nachdem meistens keine Nachbeobachtung stattfand, lassen sich keine Aussagen treffen, ob Wesensänderungen reversibel sind.

Wünschenswert wären deshalb zukünftige Studien, die im Studiendesign den Kriterien genügen (multizentrisch, randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert), eine genügend lange Laufzeit zur Beurteilung von Langzeiteffekten vorweisen können und eine Nachbeobachtungsphase beinhalten, um zu klären, ob Wesensänderungen reversibel sind oder nicht. Als Einschlusskriterium wäre wünschenswert, dass die Probanden bisher kein Methylphenidat eingenommen hatten, um die auftretenden Nebenwirkungen bezüglich ihrer Häufigkeit und Ausprägung beurteilen zu können. Der Fokus der Studien sollte auf den Wesensänderungen liegen, oder wenigstens auf den Nebenwirkungen allgemein. Zur besseren Vergleichbarkeit sollten Assessment-Tools zum Erfassen der Nebenwirkungen eingesetzt werden. Eine Finanzierung durch die Pharmaindustrie ist grundsätzlich kritisch zu sehen.

Bis jetzt wurde der Aspekt Wesensänderungen unter Methylphenidat nicht ausreichend untersucht. In Anbetracht der Tatsache, dass Kinder und Jugendliche während der vulnerablen Reifephase ihres Gehirns über Jahre hinweg BTM-pflichtige Substanzen einnehmen, ohne dass die langfristige Sicherheit hinreichend geklärt ist, sind weitere Studien dringend erforderlich. Darüber hinaus sollten Eltern vor der Verordnung von Methylphenidat ausführlich über diese ungeklärten Risiken aufgeklärt werden.

## **5.2 Methylphenidat und Drogensucht**

Exemplarisch werden die im Ergebnisteil vorgestellten Publikationen bezüglich eines Zusammenhanges zwischen einer Methylphenidat-Einnahme und einer späteren Drogensucht nochmals diskutiert.

Eine ADHD-Diagnose im Kindesalter ist mit einer erhöhten Drogeneinnahme im Jugend- und Erwachsenenalter assoziiert. [Charach A et al 2011]. Wie sich eine Medikation mit Methylphenidat diesbezüglich auswirkt, kann anhand der aktuellen Literatur nicht abschließend geklärt werden: Eine Einnahme von Methylphenidat hat bei Pat. mit ADHD-Diagnose einen protektiven Effekt bezüglich eines späteren Drogenmissbrauchs [Wilens et al 2003]. Die Auswertung der Daten aus der MTA-Studie zeigt weder einen protektiven noch einen negativen Effekt [Molina et al 2013].

Es fehlen randomisierte klinische Studien über einen Zeitraum von 15 bis 20 Jahren, um einen protektiven Effekt bezüglich eines späteren Drogenmissbrauchs sicher festzustellen [Goldstein 2013].

Die Information von Eltern von mit Methylphenidat behandelten Kindern sollte darauf beschränkt werden, dass Methylphenidat eventuell bezüglich eines späteren Drogenmissbrauchs protektiv sein könnte [Goldstein 2013].

## **5.3 Missbrauch von Methylphenidat**

Methylphenidat ist das am weitesten verbreitete Psychostimulanz [INCB 2015]. Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Verbreitung der Substanz und dem Missbrauch [INCB 2013-1]. Das Komitee des International Narcotics Control Board ruft jährlich Regierungen dazu auf, Methylphenidat zu kontrollieren, wie in der 1971er Konvention beschrieben. [INCB 2013-1]. Vor allem in den USA sprechen die Hersteller in ihrer Werbung direkt der Endverbraucher

von Methylphenidat an. Dieses Vorgehen entspricht nicht den Vorgaben der 1971er Konvention [Konvention 1971], [INCB 2013-1]. Durch die Präsenz in den Medien wird Druck auf Eltern ausgeübt, ihre Kinder bei Auffälligkeiten medikamentös therapieren zu lassen.

Dass Methylphenidat ein Missbrauchspotenzial besitzt, ist in der Literatur umfangreich belegt. In der Fachinformation für Ritalin® 10mg wird darauf hingewiesen, dass die Patienten bezüglich des Risikos von Missbrauch überwacht werden sollten [Fachinformation Ritalin 10mg 2014]. Das pharmakologische Wirkprofil durch Blockade der Dopamin-Transporter wurde sowohl bei Versuchen an Tieren als auch bei Versuchen mit Probanden mit in-vivo-Studien nachgewiesen [Challman 2000] [Volkow ND et al 1998] [Kuczenski R 1997] [Gatley et al 1996]. Dass diese Fähigkeit, die Dopamintransporter zu blockieren, zumindest für die intravenöse Applikationsform vergleichbar ist mit Kokain, wurde ebenfalls nachgewiesen [Volkow et al 1999]. Auch das Verhalten von Probanden zeigt, dass Methylphenidat ein Missbrauchspotenzial besitzt. Anhand der drei Paradigmen „reinforcing“, „discriminative stimulus“ und „subjective effects“, die zur objektiven Erfassung des Missbrauchspotenzials von Medikamenten anerkannt sind, zeigte sich bei 48 von 60 Studien ein Missbrauchspotenzial vergleichbar zu D-Amphetamin und Kokain [Kollins SH et al. 2001].

Wie viele Erwachsene und v. a. Studenten ADHD-Medikamente zur kognitiven Leistungssteigerung einnehmen, ist nicht eindeutig belegt. Je nach Studie schwanken die Angaben zwischen 5 und 35 Prozent [Wilens et al ].

Von amerikanischen Studenten, die Methylphenidat zur kognitiven Leistungssteigerung einnahmen, erhielten 78,7% die Substanz von Freunden, die ihre Medikamente verschrieben bekamen [Arria et al 2008]. Bereits 2001 war der Handel mit Stimulanzien in Schulklassen verbreitet [Poulin 2001]. Die Weitergabe erfolgte teils freiwillig mit oder ohne Gewinn, teils durch Gewaltanwendung oder Diebstahl. Das wirft die Frage auf, ob die behandelten Kinder selbst weniger Medikamente einnahmen als verordnet, oder selbst unkontrollierten Zugang zu den Medikamenten hatten, was die Kontrolle über den tatsächlichen Verbrauch schwierig macht. Eine strikte Überwachung der Medikamenteneinnahme muss diskutiert werden.

## 6 Zusammenfassung

Methylphenidat ist ein Medikament, das unter das Betäubungsmittelgesetz fällt. Es wird bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit der Diagnose ADHD eingesetzt, seit 2011 ist es auch für die Behandlung Erwachsener mit ADHD-Diagnose zugelassen.

Anhand von Tierversuchen konnte nachgewiesen werden, dass die Einnahme von Methylphenidat zu strukturellen Veränderungen im Gehirn führt.

Angesichts der teils langjährigen Einnahme von Methylphenidat ergeben sich die unter 3. genannten Fragestellungen, die nach Analyse der im Literaturverzeichnis angegebenen Publikationen wie folgt zu beantworten sind:

Bei den Studien [Adler et al 2011] [Cherland et al 1999] [Karabekiroglu et al 2008] [Wigal et al 2006] (PATS-Studie) und [Ramtvedt et al 2014] wurden Wesensänderungen gezielt erfragt, erfasst und beschrieben.

Bei den Studien [Bejerot et al 2010] [Buitelaar et al 2009] [Kooij et al 2004] [Barkley et al 1990] [Ghuman et al 2001] [Lee et al 2011] [Robb et al 2014] [Stein et al 2003] wurden Wesensänderungen ohne Schwerpunkt erfasst und beschrieben.

Bei den Studien [Adler et al 2009] [Bron et al 2014] [Buitelaar et al 2012] [Casas et al 2013] [Fredriksen et al 2014] [Huss et al 2014] [Amiri et al 2008] [Arabgol et al 2009] [Biederman et al 2003] [Döpfner et al 2011] [Efron et al 1997] [Findling et al 2006] [Garg et al 2015] [Gau et al 2006] [Greenhill et al 2006] [Haertling et al 2014] [Kemner et al 2005] [Khajehpiri et al 2015] [Kratochvil et al 2002] [Maayan et al 2009] [MTA 1999] [Newcorn et al 2008] [Pelham et al 2001] [Smith et al 2010] [Silva et al 2006] [Steele et al 2006] [Swanson et al 2004] [Wigal et al 2015] wurden Wesensänderungen erfasst aber nicht beschrieben.

Bei den Studien [Valdizan-Uson et al 2013] [Barbareasi et al 2006] [Zarinara et al 2010] wurden Wesensänderungen nicht untersucht.

Anhand der ausgewerteten Studien lässt sich folgendes feststellen: Es gibt Hinweise, dass Wesensänderungen unter Methylphenidat auftreten, aber im Großteil der Studien findet dieser Aspekt wenig oder keine Beachtung. Wann die Wesensänderungen auftreten, lässt sich anhand

der verfügbaren Literatur nicht bewerten. Wie häufig Wesensänderungen auftreten, lässt sich abschließend ebenfalls nicht bewerten.

Ob Wesensänderungen nach Beendigung der Medikation fortbestehen, kann anhand der verfügbaren Literatur nicht ausgeschlossen werden.

Angesichts der teils dürftigen Studienlage bezüglich Langzeitergebnissen während der Einnahme als auch Follow-up nach Absetzen von Methylphenidat kann anhand der gängigen Literatur nicht sichergestellt werden, dass Methylphenidat ein sicheres Nebenwirkungsprofil besitzt. Es sind weitere Studien mit dem Fokus auf Wesensänderungen nötig, die den Kriterien einer aussagekräftigen Studie entsprechen und randomisiert, Placebo-kontrolliert, doppelblind und multizentrisch durchgeführt werden sowie eine ausreichende Probandenzahl und Laufzeit aufweisen, um Langzeiteffekte unter Methylphenidat beurteilen zu können. Desweiteren sollten die Probanden Methylphenidat-naiv sein. Ein Follow-up ist dringend nötig, um die Reversibilität von Wesensänderungen zu untersuchen.

Die Frage, ob die Einnahme von Methylphenidat im Kinder- und Jugendalter zu erhöhtem Drogenkonsum führt, konnte anhand der verwendeten Literatur nicht abschließend geklärt werden.

## 7 Literaturverzeichnis

- Aagaard L, Hansen EH. The occurrence of adverse drug reactions reported for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) medications in the pediatric population: a qualitative review of empirical studies. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2011,7, S.729-744
- Adler LA, Orman C, Starr HL, Silber S, Palumbo J, Cooper K, Berwaerts J, Harrison DD: Long-Term Safety of OROS Methylphenidate in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. An Open-Label, Dose-Titration, 1-Year Study. *J Clin Psychopharmacol*. 2011, 31(1), S. 108-114
- Adler LA, Spencer T, McGough JJ, Jiang H, Muniz R: Long-Term Effectiveness and Safety of Dexmethylphenidate Extended-Release Capsules in Adult ADHD. *J Atten Disord*. 2009, 12(5), S.449-459
- Advokat C: What are the Cognitive Effects of Stimulant Medications? Emphasis on Adults with Attention-deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Neurosci Biobehav Rev*. 2010, 34(8), S.1256-1266
- Agay N, Yechiam E, Carmel Z, Levkovitz Y: Non-specific Effects of Methylphenidate (Ritalin) on Cognitive Ability and Decision-making of ADHD and Healthy Adults. *Psychopharmacology*. 2010, 210(4), S.511-519
- Alles GA: dl-Beta-Phenylisopropylamines. *J Am Chem Soc*. 1932, 54(1), S.271-274
- Alles GA: The Comparative Physiological Actions of dl- $\beta$ -Phenylisopropylamines. I. Pressor Effect and Toxicity. *J Pharmacol Exp Ther*. 1933, 47, S.339-354
- Amiri S, Mohammadi MR, Mohammadi M, Neuroozinejad GH, Kahbazi M, Akhondzadeh S: Modafinil as a Treatment for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents: A Double Blind, Randomized Clinical Trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008, 32(1), S.145-149.
- Arabgol F, Panaghi L, Hebrani P: Reboxetine versus Methylphenidate in Treatment of Children and Adolescents with Attention Deficit-hyperactivity Disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2009, 18(1), S.53-59
- Arbeitsgemeinschaft ADHS: ADHS bei Kindern und Jugendlichen, Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e.V., aktualisierte Fassung Januar 2007. 2007
- Arnold LE, Howard BA, Cantwell DP, Conners K, Elliott G, Greenhill LL, Hechtman L, Hinshaw SP, Hoza B, Jensen PS, Kraemer HC, March JS, Newcorn JH, Pelham WE, Richters JE, Schiller E, Severe JB, Swanson JM, Vereen D, Wells KC: National Institute of Mental Health Collaborative Multimodal Treatment Study of Children With ADHD (the MTA). *Arch Gen Psychiatry*. 1997, 54(9), S.865-870
- Arria AM, Caldeira KM, O'Grady KE, Vincent KB, Johnson EP, Wish ED: Nonmedical Use of Prescription Stimulants among College Students: Associations with ADHD and Polydrug Use. *Pharmacotherapy*. 2008, 28(2), S.156-169

- Assessments Psychotropic Substances. Assessments of Annual Medical and Scientific Requirements for Substances Listed in Schedule II, III and IV of the 1971 Convention on Psychotropic Substances. Hrsg.: International Narcotics Control Board: Update 29 May 2013. New York, 2013
- Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, Colman SS, Kumar RN, Brod M, Rowland CR: Validation of a General Measure of Treatment Satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a National Panel Study of Chronic Disease. *Health Qual Life Outcomes*. 2004, 2, S.12
- Avital A, Dolev T, Aga-Mizrachi S, Zubedat S: Environmental Enrichment Preceding Early Adulthood Methylphenidate Treatment Leads to Long Term Increase of Corticosterone and Testosterone in the Rat. *PLoS ONE*. 2011, 6(7), S.e22059
- Barbarese WJ, Katusic SK, Colligan RC, Weaver AL, Leibson CL, Jacobsen SJ.: Long-Term Stimulant Medication Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Results from a Population-based Study. *J Dev Behav Pediatr*. 2006, 27(1), S.1-10
- Barkley RA, McMurray MB, Edelbrock CS, Robbins K: Side Effects of Methylphenidate in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Systemic-Placebo-Controlled Evaluation. *Pediatrics*. 1990, 86(2), S.184-192
- Barrett S, Darredeau Ch, Bordy L, Pihl R.: Characteristics of Methylphenidate Misuse in a University Student Sample. *Can J Psychiatry*, 50(8), S.457-461
- Barrett SP, Phil RO: Oral Methylphenidate- Alcohol Co-Abuse. *J Clin Psychopharmacol*. 2002, 22(6), S.633-634
- Bejerot S, Rydén EM, Arlinde CM: Two-Year Outcome of Treatment With Central Stimulant Medication in Adult Attention –Deficit/Hyperactivity Disorder: A Prospective Study. *J Clin Psychiatry*. 2010, 71(12), S. 1590-1597
- Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III Nummer 44 von Stimulanzien. Hrsg.: Bundesministerium für Gesundheit: *Bundesanzeiger*. 181, 2010 S.3975
- Biederman J, Quinn D, Weiss M, Markabi S, Weidenman M, Edson K, Karlsson G, Pohlmann H, Wigal S: Efficacy and Safety of Ritalin LA, a New, Once Daily, Extended-Release Dosage Form of Methylphenidate, in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Paediatr Drugs*. 2003, 5(12), S.833-841
- Bolanos CA, Barrot M, Berton O, Wallace-Black D, Nestler EJ: Methylphenidate Treatment during Pre- and Periadolescence Alters Behavioral Responses to Emotional Stimuli at Adulthood. *Biol Psychiatry*. 2003, 54(12), S.1317-1329
- Bradley C: The Behavior of Children Receiving Benzedrine. *Am J Psychiatry*. 1937, 94, S.577-585
- Brandon CL, Marinelli M, White FJ: Adolescent Exposure to Methylphenidate Alters the Activity of Rat Midbrain Dopamine Neurons. *Biol Psychiatry*. 2003, 54(12), S.1338-1344

- Britton GB: Cognitive and Emotional Behavioral Changes Associated with Methylphenidate Treatment: A Review of Preclinical Studies. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2012, 15(1), S.41-53
- Bron TI, Bijlenga D, Boonstra AM, Breuk M, Pardoën WFH, Beekman ATF, Kooij JJS: OROS-Methylphenidate Efficacy on Specific Executive Functioning Deficits in Adults with ADHD: A Randomized, Placebo-controlled Cross-over Study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014, 24(4), S.519-528
- Buitelaar JK, Ramos-Quiroga A, Casas M, Kooij S, Niemelä A, Konofal E, Dejonckheere J, Challis BH, Medori R: Safety and tolerability of flexible dosages of prolonged-release OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2009, 5, S. 457-466
- Buitelaar JK, Trott GE, Hofecker M, Waechter S, Berwaerts J, Dejonckheere J, Schäuble B: Long-term efficacy and safety outcomes with OROS-MPH in adults with ADHD. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2012, 15(1), S. 1-13
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Methylphenidat-Verbrauch ist 2014 erneut zurückgegangen. Pressemitteilung 7/15. 2015
- Carlezon WA, Mague SD, Andersen SL: Enduring Behavioral Effects of Early Exposure to Methylphenidate in Rats. *Biol Psychiatry.* 2003, 54(12), S.1330-1337
- Casas M, Rösler M, Kooij JJS, Ginsberg Y, Ramos-Quiroga JA, Heger S, Berwaerts J, Dejonckheere J, van der Vorst E, Schäuble B: Efficacy and safety of prolonged-release OROS methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder: A 13-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. *World J Biol Psychiatry.* 2013, 14(4), S.268-281
- Cascade E, Kalali AH, Wigal SB: Real-World Data on Attention Deficit Hyperactivity Disorder Medication Side Effects. *Psychiatry.* 2010, 7(4), S.13-15
- Chakraborty K, Grover S: Methylphenidate-induced Mania-like Symptoms. *Indian J Pharmacol.* 2011, 43(1), S.80-81
- Challman T. et al: Methylphenidate. Its pharmacology and uses. *Mayo Clin Proc.* 2000, 75(7), S.711-721
- Charach A, Yeung E, Climans T, Lillie E: Childhood Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Future Substance use Disorders: Comparative Meta-analyses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2011, 50(1), S.9-21
- Cherland E, Fithpatrick R: Psychotic Side Effects of Psychostimulants: A 5-Year Review. *Can J Psychiatry.* 1999, 44(8), S.811-813
- Conners CK, Epstein JN, March JS, Angold A, Wells KC, Klaric J, Swanson JM, Arnold E, Abikoff HB, Elliott GR, Greenhill LL, Hechtman L, Hinshaw SP, Hoza B, Jensen PS, Kraemer HC, Newcorn JH, Pelham WE, Severe JB, Vitielle B, Wigal T: Multimodal



- Treatment of ADHD in the MTA: An Alternative Outcome Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001, 40(2), S.159-167
- Döpfner M, Görtz-Dorten A, Breuer D, Rothenberger A: An observational study of once-daily modified release methylphenidate in ADHD: effectiveness on symptoms and impairment, and safety. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2011, 20(2), S. 243-255
- Edeleano L: Ueber einige Derivate der Phenylmethsacrylsäure und der Phenylisobuttersäure. *Eur J Inorg Chem*. 1887, 20(1), S.616-622
- Efron D, Jarman F, Barker M: Side Effects of Methylphenidate and Dexamphetamine in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Double-blind, Crossover Trial. *Pediatrics*. 1997, 100, S.662-666
- Emanuel RM, Frellsen SL, Kashima KJ, Sanguino SM, Sierles FS, Lazarus CJ: Cognitive Enhancement Drug Use Among Future Physicians: Findings from a Multi-Institutional Census of Medical Students. *J Gen Intern Med*. 2013, 28(8), S.1028-1034
- Faraj BA, Israili ZH, Perel JM, Jenkins ML, Holtzman SG, Cucinell SG, Dayton PG: Metabolism and Disposition of Methylphenidate-14C: Studies in Man and Animals. *J Pharmacol Exp Ther*. 1974, 191(3), S.535-547
- Findling RL, Quinn D, Hatch SJ, Cameron SJ, DeCory HH, McDowell M: Comparison of the Clinical Efficacy of Twice-daily Ritalin and Once-daily Equasym XL with Placebo in Children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006, 15(8), S.450-459
- Fischer B, Bibby M, Bouchard M: The Global Diversion of Pharmaceutical Drugs. Non-medical Use and Diversion of Psychotropic Prescription Drugs in North America: A Review of Sourcing Routes and Control Measures. *Addiction*. 2010, 105(12), S.2062-2070
- Franke AG, Bonertz C, Christmann M, Huss M, Fellgiebel A, Hildt E, Lieb K: Non-Medical Use of Prescription Stimulants and Illicit Use of Stimulants for Cognitive Enhancement in Pupils and Students in Germany. *Pharmacopsychiatry*. 2011, 44(2), S.60-66
- Fredriksen M, Dahl AA, Martinsen EW, Klungsoyr O, Haavik J, Peleikis DE: Effectiveness of one-year pharmacological treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): An open-label prospective study of time in treatment, dose, side-effects and comorbidity. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014, 24(12), S. 1873-1884
- Garg J, Arun P, Chavan BS. Comparative Short term Efficacy and Tolerability of Methylphenidate and Atomoxetine in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Indian Pediatr*. 2014, 51(7), S. 550-554
- Gatley SJ, Pan D, Chen R, Chaturvedi G, Ding YS: Affinities of Methylphenidate Derivatives for Dopamine, Norepinephrine and Serotonin Transporters. *Life Sc*. 1996, 58(12), S.231-239

- Gau SSF, Shen HY, Soong WT, Gau CS: An Open-Label, Randomized, Active-Controlled Equivalent Trial of Osmotic Release Oral System Methylphenidate in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Taiwan. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2006, 16(4), S.441-455
- Gerloff D: Narkolepsie. Hrsg.: Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Kapitel Schlafstörungen. 2012
- Ghuman JK, Ginsburg GS, Subramaniam G, Human HS, Kau ASM, Riddle MA: Psychostimulants in Preschool Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Clinical Evidence From a Developmental Disorders Institution. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001, 40(5), S.516-524
- Ginsberg Y, Arngrim T, Philipsen A, Gandhi P, Chen CW, Kumar V, Hus M: Long-Term (1 Year) safety and Efficacy of Methylphenidate Modified-Release Long-Acting Formulation (MPH-LA) in Adults with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A 26-Week, Flexible-Dose, Open-Label Extension to a 40-Week, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Core Study. *CNS Drugs.* 2014, 28, S. 951-962
- Goldstein BI: Do Stimulants Prevent Substance use and Misuse Among Youth With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder? The Answer Is Still Maybe. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2013, 52(3), S.225-227
- Gray JD, Punsoni M, Tabori NE, Melton JT, Fanslow V, Ward MJ, Zupan B, Menzer D, Rice J, Drake CT, Romeo RD, Brake WG, Torres-Reveron A, Milner TA: Methylphenidate Administration to Juvenile Rats Alters Brain Areas Involved in Cognition, Motivated Behaviors, Appetite, and Stress. *Journal Neurosci.* 2007, 27(27), S.7196-7207
- Greenhill L, Kollins S, Abikoff H, McCracken J, Riddle M, Swanson J, McGough J, Wigal S, Wigal T, Vitiello B, Skrobala A, Posner K, Ghuman J, Cunningham C, Davies M, Chuang S, Cooper T: Efficacy and Safety of Immediate-Release Methylphenidate Treatment for Preschoolers With ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006, 45(11), S.1284-1293
- Greenhill L, Muniz R, B RR, Levine A, Pestreich L, Jiang H: Efficacy and Safety of Dexmethylphenidate Extended-Release Capsules in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006, 45(7), S.817-823
- Grobe TG, Bitzer EM, Schwartz FW: BARMER GEK Arztreport 2013, Schwerpunkt ADHS. Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse. 2013, 18, S.1-272
- Haertling F, Mueller B, Bilke-Hentsch O: Effectiveness and safety of a long-acting, once-daily, two-phase release formulation of methylphenidate (Ritalin LA) in school children under daily practice conditions. *Attend Def Hyp Disord.* 2015, 7, S.157-164
- Huss M, Ginsberg Y, Arngrim T, Philipsen A, Carter K, Chen CW, Gandhi P, Kumar V: Open-Label Dose Optimization of Methylphenidate Modified Release Long Acting (MPH-LA): A Post Hoc Analysis of Real-Life Titration from a 40-Week Randomized Trial. *Clin Drug Investig.* 2014, 34, S. 639-649

- Huss M, Ginsberg Y, Tvedten T, Arngrim T, Philipsen A, Carter K, Chen CW, Kumar V: Methylphenidate Hydrochloride modified-Release in Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Adv Ther*, 2014, 31, S. 44-65
- International Narcotics Control Board: Report of the International Narcotics Control Board on the Availability of Internationally Controlled Drugs. Ensuring Adequate Access for Medical and Scientific Purposes. Hrsg.: United Nations: Band Report No. E/INCB/2010/1/Supp.1. New York, 2011
- International Narcotics Control Board: Report of the International Narcotics Control Board for 2011. Hrsg.: United Nations: Band Report No. E/INCB/2011/1. New York, 2012
- International Narcotics Control Board: Assessments of Annual Medical and Scientific Requirements for Substances Listed in Schedule II, III and IV of the 1971 Convention on Psychotropic Substances. Hrsg.: United Nations: New York, 2013
- International Narcotics Control Board: Psychotropic Substances 2013. Statistics for 2012. Assessments of Annual Medical and Scientific Requirements. United Nations. 2013, S.1-404
- International Narcotics Control Board: Psychotropic Substances 2014. Statistics for 2013. Assessments of Annual Medical and Scientific Requirements for Substances in Schedule II, III and IV of the Convention on Psychotropic Substances of 1971. United Nations. 2015, S.1-412
- International Narcotics Control Board: Psychotropic Assessments in Grams at 30 June 2015. United Nations. 2015, S.1-98
- Jensen PS, Arnold LE, Swanson JM, Vitiello B, Abikoff HB, Greenhill LL, Hechtman L, Hinshaw SP, Pelham WE, Wells KC, Conners K, Elliott GR, Epstein JN, Hoza B, March JS, Molina BSG, Newcorn JH, Severe JB, Wigal T, Gibbons RD, Hur K: 3-Year Follow-up of the NIMH MTA Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007, 46(8), S.989-1002
- Karabekiroglu K, Yazgan YM, Dedeoglu C: Can we Predict Short-term Side Effects of Methylphenidate Immediate-release? *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2008, 12(1), S.48-54
- Kemner JE, Starr HL, Ciccone PE, Hooper-Wood CG, Crockett RS: Outcomes of OROS Methylphenidate Compared With Atomoxetine in Children With ADHD: A Multicenter, Randomized Prospective Study. *Adv Ther*. 2005, 22(5), S.498-512
- Khajehpiri Z, Mahmoudi-Gharaei J, Faghihi T, Karimzadeh I, Khalili H, Mohammadi M: Adverse reactions of Methylphenidate in children with attention deficit-hyperactivity disorder: Report from a referral center. *J Res Pharm Pract*. 2014, 3(4), S. 130-136
- Kimko HC et al: Pharmacokinetics and Clinical Effectiveness of Methylphenidate. *Clin Pharmacokinet*. 1999, 37(6), S.457-470

- Klein RG, Abikoff H, Barkley RA, Campbell M, Leckman JF, Rhyan ND, Solanto MV, Whalen CK: Clinical Trials in Children and Adolescents. Hrsg.: Prien RF, Robinson DS: Clinical Evaluation of Psychotropic Drugs: Principles and Guidelines. New York, Raven Press, 1994 S.501-546
- Konrad-Bindl DS, Gresser U, Richartz BM: Changes in Behavior as Side Effects in Methylphenidate Treatment: Review of the Literature. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016, Oct 12;12:2635-2647
- Kooij JJS, Burger H, Boonstra AM, Van der Linden PD, Kalma LE, Buitelaar JK: Efficacy and Safety of Methylphenidate in 45 Adults with Attention-deficit/hyperactivity Disorder. A Randomized Placebo-controlled Double-blind Cross-over Trial. *Psychol Med.* 2004, 34, S.973-982
- 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.* 2006, 45(11), S.1275-1283
- Kollins SH, MacDonald EK, Rush CR: Assessing the Abuse Potential of Methylphenidate in Nonhuman and Human Subjects. *Pharmacol Biochem Behav.* 2001, 68(3), S.611-627
- Kontrovers: Sorgerechtsentzug. Hrsg.: Bayerischer Rundfunk: Kontrovers. Band 110. München, Bayerischer Rundfunk, 2014, 07.02.2014 S.05.02.2014, <http://www.br.de/fernsehen/bayerisches-fernsehen/sendungen/kontrovers/kontrovers110.html>.
- Konvention 1971 Convention on Psychotropic Substances, 1971. Hrsg.: United Nations: 1971
- Kratochvil CJ, Heiligenstein JH, Dittmann R, Spencer TJ, Biederman J, Wernicke J, Newcorn JH, Casat C, Milton D, Michelson D: Atomoxetine and Methylphenidate Treatment in Children With ADHD: A Prospective, Randomized, Open-Label Trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2002, 41(7), S.776-784
- Kuczenski R, Segal D: Effects of Methylphenidate on Extracellular Dopamine, Serotonin, and Norepinephrine: Comparison with Amphetamine. *J Neurochem.* 1997, 68(5), S.2032-2037
- Lee J, Grizenko N, Bhat V, Sengputa S, Polotskaia a, Joober R: Relation Between Therapeutic Response and Side Effects Induced by Methylphenidate as Observed by Parents and Teachers of Children with ADHD. *BMC Psychiatry.* 2011, 11(70), S.1-7
- Lee MR : The History of Ephedra (ma-huang). *J R Coll Physicians Edinb.* 2011, 41, S.78-84
- Maayan L, Paykina N, Fried J, Strauss T, Gugga SS, Greenhill L: The Open-Label Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in 4- and 5-Year-Old Children with Beaded Methylphenidate. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2009, 19(2), S.147-153

- Markowitz JS, Devane L, Boulton DW, Nahas Z, Risch SC, Diamond F, Patrick KS: Ethylphenidate Formation in Human Subjects After the Administration of a Single Dose of Methylphenidate and Ethanol. *Drug Metab Dispos.* 2000, 28(6), S.620-624
- Markowitz JS, Logan BK, Diamond F, Patrick KS: Detection of the Novel Metabolite Ethylphenidate After Methylphenidate Overdose with Alcohol Coingestion. *J Clin Psychopharmacol.* 1999, 19(4), S.362-366
- McCabe SE, Knight JR, Teter CJ, Wechsler H: Non-medical Use of Prescription stimulants among US College Students: Prevalence and Correlates from a National Survey. *Addiction.* 2005, 100(1), S. 96-106
- Medori R, Ramos-Quiroga JA, Casa M, Kooij JJS, Niemelä A, Trott GE, Lee E, Buitelaar JK: A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Three Fixed Dosages of Prolonged-Release OROS Methylphenidate in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry.* 2008, 63, S. 981-989
- Methylphenidat auch für Erwachsene: BfArM erweitert Zulassung. Hrsg.: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 2011
- Molina BS, Hinshaw SP, Arnold LE, Swanson JM, Pelham WE, Hechtman L, Hoza B, Epstein JN, Wigal T, Abikoff HB, Greenhill LL, Jensen PS, Wells KC, Vitiello B, Gibbons RD, Howard A, Houck PR, Hur K, Lu B, Marcus S, MTA Cooperative Group: Adolescent Substance Use in the Multimodal Treatment Study of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) (MTA) as a Function of Childhood ADHD, Random Assignment to Childhood Treatments, and Subsequent Medication. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2013, 52(3), S.250-263
- Molina BSG, Hinshaw SP, Swanson JM, Arnold LE, Vitiello B, Jensen PS, Epstein JN, Hoza B, Hechtman L, Abikoff HB, Elliott GR, Greenhill LL, Newcorn JH, Wells KC, Wigal T, Gibbons RD, Hur K, Houck PR, The MTA Cooperative Group: 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.* 2009, 48(5), S.484-500
- MTA Cooperative Group: A 14-Month Randomized Clinical Trial of Treatment Strategies for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1999, 56(12), S.1073-1086
- MTA Cooperative Group: National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD Follow-up: Changes in Effectiveness and Growth After the End of Treatment. *Pediatrics.* 2004, 113(4), S.762-769
- MTA Cooperative Group: National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD Follow-up: 24-Month outcomes of Treatment Strategies for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics.* 2004, 113(4), S.754-761
- National Institute for Health and Clinical Excellence: Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Diagnosis and Management of ADHD in Children, Young People and Adults. Manchester, 2013

- Newcorn JH, Kratochvil CJ, Allen AJ, Casat CD, Ruff DD, Moore RJ, Michelson D: Atomoxetine and Osmotically Released Methylphenidate for the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Acute Comparison and Differential Response. *Am J Psychiatry*. 2008, 165(6), S.721-730
- Novartis Pharma: Ritalin 10mg Tabletten, Fachinformation. Hrsg.: Novartis Pharma GmbH: Nürnberg, Oktober 2014
- Patrick KS, Caldwell RW, Ferris RM, Breese GR: Pharmacology of the Enantiomers of Threo-Methylphenidate. *J Pharmacol Exp Ther*. 1987, 241(1), S.152-158
- Pelham WE: Pharmacotherapy for Children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Scholl Psychology Review*. 1993, 22/2, S.199-227
- Pelham WE, Gnagy EM, Burrows-Maclean L, Williams A, Fabiano GA, Morrisey SM, Chronis AM, Forehand GL, Nguyen CA, Hoffman MT, Lock TM, Fielbelkorn K, Coles EK, Panahon CJ, Steiner RL, Meichenbaum DL, Onyango AN, Morse GD: Once-a-Day Concerta Methylphenidate Versus Three-Times-Daily Methylphenidate in Laboratory and Natural Settings. *Pediatrics*. 2001, 107(6), S.1-15
- Poulin C: Medical and Nonmedical Stimulant use among adolescents: from Sanctioned to Unsanctioned Use. *CMAJ*. 2001, 165(8), S.1039-1044
- Ramtvedt BE, Aabech HS, Sundet K: Minimizing Adverse Events While Maintaining Clinical Improvement in a Pediatric Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Crossover Trial with Dextroamphetamine and Methylphenidate. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2014, 24(3), S.130-139
- Rasmussen N: Making the First Anti-Depressant: *J Hist Med Allied Sci*. 2006, 61(3), S.288-323
- Reiche D: Roche Lexikon Medizin, 5. Auflage. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, 2003, S. 1969
- Riddle MA, Yershova K, Lazzaretto D, Paykina N, Yenokyan G, Greenhill L, Abikoff H, Vitiello B, Wigal T, McCracken JT, Kollins SH, Murray DW, Wigal S, Kastelic E, McGough JJ, dosReis S, Bauz6-Rosario A, Stehli A, Posner K: The Preschool Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treatment Study (PATS) 6-year follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013, 52(3), S.264-278
- Robb AS, Findling RL, Childress AC, Berry SA, Belden HW, Wigal SB: Efficacy, Safety, and Tolerability of a Novel Methylphenidate Extended-Release Oral Suspension (MEROS) in ADHD. *J Attend Disord*. 2014, S. 1-12
- Safer DJ, Zito JM, Fine EM: Increased Methylphenidate Usage for Attention Deficit Disorder in the 1990s. *Pediatrics* . 1996, 98(6Pt1), S.1084-1088
- Scheffler RM, Hinshaw SP, Modrek S, Levine P: The global Market for ADHD Medications. *Health Affairs*. 2007, 26(2), S.450-457

- Schlack R, Mauz E, Hebebrand J, Hölling H, KiGGS Study Group: Hat die Häufigkeit elternberichteter Diagnosen einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) in Deutschland zwischen 2003-2006 und 2009-2012 zugenommen? Ergebnisse der KiGGS-Studie - Erste Folgebefragung (KiKKS-Welle 1). Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 2014, 57, S.820-829
- Silva RRS, Muniz R, Pestreich L, Childress A, Brams M, Lopez FA, Wang J: Efficacy and Duration of Effect of Extended-Release Dexmethylphenidate Versus Placebo in Schoolchildren With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006, 16(3), S.239-251
- Smith G, Jongeling B, Hartmann P: ADHD Study: Long-term Outcomes Associated with Stimulant Medication in the Treatment of ADHD in Children. Perth: Government of Western Australia Department of Health. 2010, S.1-68
- Smith L: Collaps with Death Following the Use of Benzedrine Sulfate. *JAMA*. 1939, 113, S.1022-1023
- Soussan C, Kjellgren A: "Chasing the High" – Experiences of Ethylphenidate as Described on International internet Forums. *Subst abuse*. 2015, 9, S.9-16
- Spencer TJ, Adler LA, McGough JJ, Muniz R, Jiang H, Pestreich L, The Adult ADHD Research Group: Efficacy and Safety of Dexmethylphenidate Extended-Release Capsules in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry*. 2007, 61, S.1380-1387
- Steele M, Weiss M, Swanson J, Wang J, Prinzo RS, Binder CE: A Randomized, Controlled, Effectiveness Trial of OROS-Methylphenidate Compared To Usual Care With Immediate-Release Methylphenidate in Attention Deficit-Hyperactivity Disorder. *Can J Clin Pharmacol*. 2006, 13(1), S.e50-e62
- Stecyk O, Loludice TA, Demeter S, Jacobs J: Multiple Organ Failure Resulting from Intravenous Abuse of Methylphenidate Hydrochloride. *Ann Emerg Med*. 1984, 14(6), S.597-599
- Stein Ma, Sarampote CS, Waldman ID, Robb AS, Conlon C, Pearl PL, Black DO, Seymour KE, Newcorn JH: A Dose-Response Study of OROS Methylphenidate in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics*. 2003, 112, S.e404-e413
- Swanson JM, Wigal SB, Wigal T, Sonuga-Barke E, Greenhill LL, Biederman J, Kollins S, Nguyen AS, DeCory HH, Hirshe Dirksen SH, Hatch SJ: A Comparison of Once-Daily Extended-Release Methylphenidate Formulations in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in the Laboratory School (The Comacs Study). *Pediatrics*. 2004, 113, S.e206-216
- Storebø O, Ramstad E, Krogh H, Nilausen T, Skoog M, Holmskov M, Rosendal S, Groth C, Magnusson FL, Moreira-Maia CR, Gillies D, Buch Rasmussen K, Gauci D, Zwi M, Kirubakaran R, Forsbøl B, Simonsen E, Gluud C: Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Cochrane Database*

of Systematic Reviews 2015, Issue 11. Art. No.: CD009885. DOI:  
10.1002/14651858.CD009885.pub2

- Tobaiqy M, Stewart D, Helms PJ, Bond C, Lee AJ, Bateman N, McCaig D, McLay J: A Pilot Study to Evaluate a Community Pharmacy-based Monitoring System to Identify Adverse Drug Reactions Associated with Paediatric Medicines use. *Eu J Clin Pharmacol.* 2010, 66(6), S.627-632
- Valdizan-Uson JR, Canovas-Martinez A, De Lucas-Taracena MT, Diaz-Atienza F, Eddy-Ives LS, Fernandez-Jaen A, Fernandez-Perez M, Garcia-Giral M, Garcia-Magan P, Garraus-Oneca M, Idiazabal-Alecha MA, Lopez-Benito M, Lorenzo-Sanz G, Martinez-Anton J, Martinez-Granero MA, Montanes-Rada F, Mulas-Delgado F, Ochando-Perales G, Ortega-Garcia E, Pelaz-Antolin A, Ramos-Quiroga JA, Ruiz-Sanz FC, Vaquerizo-Madrid J, Yusta-Izquierdo A: Response to methylphenidate by adult and pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder: the Spanish multicenter DIHANA study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013, 9, S. 211-218
- Vitiello B: Long-Term-Effects of Stimulant Medications on the Brain: Possible Relevance to the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2001, 11, S.25-34
- Vitiello B, Lazzaretto D, Yershova K, Abikoff H, Paykina N, McCracken JT, McGough JJ5, Kollins SH, Greenhill LL, Wigal S, Wigal T, Riddle MA: Pharmacotherapy of the Pre-school ADHD Treatment Study (PATS) Children Growing Up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2015, 54(7), S.550-556
- Volkow NK, Wang GJ, Fowler JS, Fischman M, Foltin R, Abumrad NN, Gatley SJ, Logan J, Wong C, Gifford A, Ding QS, Hitzemann R, Pappas N: Methylphenidate and Cocaine Have a Similar in Vivo Potency to Block Dopamine Transporters in the Human Brain. *Life Sci.* 1999, 65(1), S.7-12
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Gatley SJ, Logan J, Ding YS, Hitzemann R, Pappas N: Dopamine Transporter Occupancies in the Human Brain Induced by Therapeutic Doses of Oral Methylphenidate. *Am J Psychiatry.* 1998, 155(10), S.1325-1331
- Vos R: Innovative Drug Research and the Development of the Beta Blockers and the Calcium Antagonists. Hrsg.: Rein Vos: Drugs Looking for Diseases. Band 120. Dordrecht/Boston/London: Kluwer, Springer Science+Business Media, B.V., 1991
- Wang GJ, Volkow ND, Wigal T, Kollins SH, Newcorn JH, Telang F, Logan J, Jayne M, Wong CT, Han H, Fowler JS, Zhu W, Swanson JM: Long-Term Stimulant Treatment Affects Brain Dopamine Transporter Level in Patients with Attention Deficit Hyperactive Disorder. *PLOS ONE.* 2013, 8(5), S.1-6
- Weber R.: Die Ritalin-Story. 50 Jahre Therapie psychischer Störungen mit Methylphenidat. *Deutsche Apotheker Zeitung.* 2001, 141, S.1091-1093
- 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*. 2006, 45(11), S.1294-1303
- Wilens TE, Adler LA, Adams J, Sgambati S, Rotroen J, Sawtelle R, Utzinger L, Fussilo S.: Misuse and Diversion of Stimulants Prescribed for ADHD. A Systematic Review of the Literature. *JAm Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008, 47(1), S.21-31
- Wilens TE, Faraone SV, Biederman J, Gunawardene S: Does Stimulant Therapy of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Beget Later Substance Abuse? A Meta-analytic Review of the Literature. *Pediatrics*. 2003, 111, S.179-185
- Zarinara AR, Mohammadi MR, Hazrati N, Tabrizi M, Rezaadeh SA, Rezaie F, Akhondzadeh S: Venlafaxine versus Methylphenidate in Pediatric Outpatients with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Randomized, Double-blind Comparison Trial. *Hum Psychopharmacol*. 2010, 25, S.530-535
- Zuvekas SH, Vitiello B: Stimulant Medication Use in Children: A 12-Year Perspective. *Am J Psychiatry*. 2012, 169(2), S.160-166

## 8 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Struktur von d-threo (2R,2'R)-Methylphenidat, dem pharmakologisch aktiven Enantiomer. [Challman 2000] 10

Abbildung 2: Laut Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte ist der Verbrauch von Methylphenidat seit 2013 rückläufig. Quelle: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte [BfArM 2015] 62

Abbildung 3: Angenommener Verbrauch von Methylphenidat (in Tagesdosen). Quelle: [INCB 2015]]. 63

## 9 Abkürzungsverzeichnis

ADS	Aufmerksamkeits-Defizit-Syndrom
ADHD	Attention Deficit/hyperactivity Disorder
ADHS	Aufmerksamkeits-Defizit-/Hyperaktivitäts-Störung
BSEQ	Barkley´s Side Effects Questionnaire
DGSPJ	Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV
ICD – 10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
MPH	Methylphenidat
NHS	National Institute for Health and Clinical Excellence (UK)
NIMH	National Institute of Mental Health (USA)
NY-SEF	New York State Psychiatric Institute Side Effects Form for Children and Adolescents
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
REM	Rapid-Eye-Movement
Ritalin®	Handelsname von Methylphenidat
SERS	Pittsburgh Side Effects Rating Scale
TSQM	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medications

## 10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: In Deutschland zugelassene Präparate von Methylphenidat zur Therapie von ADHS laut Leitlinie [NHS 2013].....	15
Tabelle 2: Wesensänderungen bei Kindern unter Medikation mit Methylphenidat [Cherland et al 1999] .....	32
Tabelle 3: Auflistung der 44 Studien mit zugewiesener Nummer, Erstautor und Erscheinungsjahr, Studiendauer, ob ein Follow-up durchgeführt wurde, Zahl der Probanden, Alter der Probanden, ob der Schwerpunkt auf den Nebenwirkungen lag, Abbruchrate bei Nebenwirkungen.....	51
Tabelle 4: Nebenwirkungen in Prozent je nach Studie. Zum Vergleich ist der Rang gelistet, falls vorhanden, wurde der durchschnittliche Wert bei Placebo eingefügt. Erwachsene und Kinder/Jugendliche werden zusätzlich getrennt aufgezeigt .....	58
Tabelle 5: Auflistung der Wesensänderungen unter Methylphenidat, aufgelistet pro Studie und nach den einzelnen Symptomen. Der Durchschnittliche Wert wurde angegeben und – falls vorhanden – gegen Placebo verglichen. Zusätzlich erfolgte die Darstellung der Wesensänderungen bei Erwachsenen und bei Kindern .....	60
Tabelle 6: TSQM-Fragebogen, [Atkinson et al 2004] .....	105
Tabelle 8: Pittsburgh Side Effect Rating Scale (SERS) [Pelham WE 1993].....	107
Tabelle 9: New York State Psychiatric Institute Side Effects Form for Children and Adolescents (NY-SEF) [Klein RG et al 1994] .....	109

## 11 Danksagung

Mein Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Ursula Gresser für die interessante Fragestellung und die unermüdliche und engagierte Betreuung meiner Arbeit. Diese Doktorarbeit berufsbegleitend zu erstellen, war ein langwieriger Weg. Frau Prof. Dr. Gresser hat mich immer unterstützt; die wertvollen Diskussionen gaben neuen Schwung für das weitere Fortschreiten der Arbeit.

Ich danke meiner Familie, die mir sowohl die Unterstützung als auch die Freiheit gegeben hat, den beruflichen Weg zu gehen, den ich mir wünschte.

Kai, danke.

Ich danke meinen Freunden für die Geduld, die Diskussionen, das Interesse. Ihr habt mich unterstützt, bis zum Abschluss durchzuhalten.

## 12 Eidesstattliche Versicherung

Konrad-Bindl, Doris Susanne

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

### **Führt Methylphenidat zu Wesensänderungen? Eine Literaturstudie**

selbständig verfasst, mich außer den angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegt Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Unterhaching, 10.11.2016

Unterschrift Doktorandin

## 13 Anhang

### 13.1 DSM-IV (Quelle: [DGSPJ 2007])

Die Diagnose ADHS kann gestellt werden, wenn die Diagnosekriterien nach DSM-IV erfüllt werden [nachstehend für diese Leitlinien übersetzte Originalfassung]:

A. Entweder eins oder beides ( 1) oder 2) oder 1) und 2) )

1) 6 (oder mehr) der folgenden Symptome von Unaufmerksamkeit haben seit wenigstens 6 Monaten bestanden in einem unpassenden und nicht dem Entwicklungsstand entsprechenden Ausmaß:

Unaufmerksamkeit

a) Beachtet oft Einzelheiten nicht genau oder macht Flüchtigkeitsfehler bei schulischen Aufgaben, bei der Arbeit oder bei anderen Tätigkeiten

b) Hat oft Mühe, längerfristig aufmerksam zu sein bei Arbeit oder Spiel

c) Scheint oft nicht zuzuhören, wenn direkt angesprochen

d) Führt oft Anweisungen nicht vollständig aus oder beendet Arbeiten in der Schule, zuhause oder am Arbeitsplatz nicht (nicht verursacht durch oppositionelles Verhalten oder weil die Anweisungen nicht verstanden wurden)

e) Hat oft Mühe, Aufgaben und Tätigkeiten planvoll abzuwickeln

f) Vermeidet, übernimmt nur ungern oder verweigert oft Aufgaben, die anhaltende Konzentration erfordern (z.B. in der Schule oder bei den Hausaufgaben)

g) Verliert oft Dinge, die für Aufgaben und Tätigkeiten notwendig sind (z.B. Spielzeug, Hausaufgabenheft, Schreibstifte, Bücher oder Werkzeug)

h) Wird oft leicht abgelenkt durch unwesentliche Reize

i) Ist oft vergesslich bei Alltagstätigkeiten

2) 6 (oder mehr) der folgenden Symptome von Hyperaktivität-Impulsivität haben seit wenigstens 6 Monaten bestanden in einem unpassenden und nicht dem Entwicklungsstand entsprechenden Ausmaß:

#### Hyperaktivität

- a) Zappelt oft mit Händen oder Füßen oder windet sich auf dem Stuhl
- b) Verlässt oft den Sitzplatz im Klassenzimmer oder in anderen Situationen, bei denen Sitzen bleiben erwartet wird
- c) Rennt oft herum oder klettert überall hoch in unpassenden Situationen (bei Jugendlichen oder Erwachsenen kann sich dies lediglich in einem Gefühl der Ruhelosigkeit äußern)
- d) Hat oft Mühe, bei Spiel und Freizeitaktivitäten keine Geräusche zu machen
- e) Ist oft umtriebig oder benimmt sich oft wie von einem Motor angetrieben
- f) Redet oft übermäßig viel

#### Impulsivität

- g) Platzt oft mit der Antwort heraus, bevor Fragen komplett gestellt sind
- h) Hat oft Mühe zu warten, bis er/sie an der Reihe ist
- i) Unterbricht oder stört oft andere (mischt sich z.B. in Unterhaltungen oder Spiele ein)

B. Einige Symptome der Hyperaktivität-Impulsivität oder Unaufmerksamkeit mit beeinträchtigender Wirkung waren vor dem Alter von 7 Jahren vorhanden.

C. Beeinträchtigung durch die Symptome tritt in 2 oder mehr Bezugssystemen auf (z.B. in der Schule [am Arbeitsplatz] und zuhause).

D. Es muss eine deutliche Beeinträchtigung im sozialen, Lernleistungs- oder beruflichen Bereich vorliegen.

E. Die Symptome treten nicht ausschließlich im Rahmen einer tiefgreifenden Entwicklungsstörung, Schizophrenie, oder anderen Psychose auf und sind nicht besser erklärt durch eine andere psychische Störung (z.B. emotionale Störung, Angststörung, Dissoziationsstörung, abnorme Persönlichkeit).



### 13.2 Warnhinweise bei Methylphenidat (Fachinformation)

In der Fachinformation Ritalin ® 10mg finden sich umfangreiche Warnhinweise [[Fachinformation Ritalin 10mg](#)]:

- Änderung des diastolischen und systolischen Blutdrucks um über 10mmHg.
- Plötzliche Todesfälle bei Kindern mit strukturellen Herzanomalien oder anderen schwerwiegenden Herzproblemen.
- Assoziation von Missbrauch mit plötzlichem Tod und anderen schwerwiegenden kardiovaskulären unerwünschten Ereignissen .
- Zerebrale Vaskulitis als sehr seltene idiosynkratische Reaktion auf Methylphenidat-Einnahme.
- Verschlimmerung von bestehenden Verhaltens- und Denkstörungen
- Neuauftreten von psychotischen Störungen (visuelle/taktile/auditive Halluzinationen und Wahnvorstellungen) oder Manie
- Auftreten oder Verschlimmerung von aggressivem Verhalten oder Feindseligkeit
- Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten
- Verschlimmerung bestehender Angst- oder Spannungszustände oder Agitiertheit
- Möglicher gemischter/manischer Schub bei bestehender bipolarer Erkrankung
- Mäßig verringerte Gewichtszunahme und Wachstumsverzögerung
- Entstehung oder Verschlimmerung von motorischen und verbalen Tics
- Senkung der Krampfschwelle
- Potenzial von Fremdgebrauch, Missbrauch und Zweckentfremdung

### 13.3 Assessment-Tools

#### *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medications (TSQM)*

Item	TSQM Item
1*	How satisfied or dissatisfied are you with the ability of the medication to prevent or treat your condition?
2*	How satisfied or dissatisfied are you with the way the medication relieves your symptoms?
3*	How satisfied or dissatisfied are you with the amount of time it takes the medication to start working?
4**	As a result of taking this medication, do you currently experience any side effects at all?
5	How bothersome are the side effects of the medication you take to treat your condition?
6	To what extent do the side effects interfere with your physical health and ability to function (i.e., strength, energy levels, etc.)?
7	To what extent do the side effects interfere with your mental function (i.e., ability to think clearly, stay awake, etc.)?
8	To what degree have medication side effects affected your overall satisfaction with the medication?
9	How easy or difficult is it to use the medication in its current form?
10	How easy or difficult is it to plan when you will use the medication each time?
11	How convenient or inconvenient is it to take the medication as instructed?
12	Overall, how confident are you that taking this medication is a good thing for you?
13	How certain are you that the good things about your medication outweigh the bad things?
14*	Taking all things into account, how satisfied or dissatisfied are you with this medication?

**Tabelle 6: TSQM-Fragebogen [Atkinson et al 2004]**

\* These items are scaled on a seven point bipolar scale from 'Extremely Satisfied' to 'Extremely Dissatisfied'. \*\*Item #4 is a dichotomous response option with a conditional skip to item #9.

#### *Barkley Side Effects Questionnaire (BSEQ)*

Name						Date				
Person Completing this Form										
Instructions: please rate each behavior from 0 (absent) to 9 (serious). Circle only one number beside each item. A zero means that you have not seen the behavior in this child during the past week, and a 9 means that you have noticed it and believe to be either very serious or to occur very frequently.										
<i>Behavior</i>	<i>Absent</i>					<i>Serious</i>				
Insomnia or trouble sleeping	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Nightmares	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Stares a lot or daydreams	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Talks less with others	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Uninterested in others	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Decreased appetite	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Irritable	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Stomachaches	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Headaches	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Sad/unhappy	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Prone to crying	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Anxious	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Bites fingernails	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Euphoric/unusually happy	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Dizziness	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

Tics or nervous movements	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
---------------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

**Tabelle 7:** Barkley's Side Effect Rating Scale (BSEQ), entnommen aus [Barkley et al 1990]

*Pittsburgh Side Effect Rating Scale (SERS)*

	None	Mild	Moderate	Severe
Motor Tics – repetitive movements: jerking or twitching (e.g., eye blinking-eye opening, facial or mouth twitching)				
Buccal-lingual movements: Tongue thrusts, jaw clenching, chewing movement besides lip (cheek biting)				
Picking at skin or fingers, nail-biting, lip or cheek chewing				
Worried/Anxious				
Dull, tired, listless				
Headaches				
Stomachache				
Crabby, Irritable				
Tearful, sad, depressed				
Trouble sleeping				
Appetite loss				

**Tabelle 8:** Pittsburgh Side Effect Rating Scale (SERS) [Pelham WE 1993]

*New York State Psychiatric Institute Side Effects Form for Children and Adolescents (NY-SEF)*

New York State Psychiatric Institute  
Side Effects Form for Children and Adolescents  
Rachel G. Klein, Ph.D.

Patient's Name \_\_\_\_\_ No. \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Drug No. or Name \_\_\_\_\_ Doctor \_\_\_\_\_

Examination Data:

Pulse rate \_\_\_\_\_ Blood pressure \_\_\_\_\_

Height (in inches) \_\_\_\_\_ Height \_\_\_\_\_ %ile

Weight (in lbs.) \_\_\_\_\_ Weight \_\_\_\_\_ %ile

Period rated from \_\_\_\_\_ to \_\_\_\_\_ Daily dosage during period rated \_\_\_\_\_

To be obtained from patient and caretaker:

Are complaints or signs present? 1 = NO \_\_\_\_\_  
2 = YES \_\_\_\_\_

If YES, complete appropriate items below rating frequency and severity as follows:

Frequency (days per week):

- 1 = 1-2 days
- 2 = 3-4 days
- 3 = 5-7 days

Severity:

- 1 = mild, does not interfere with functioning
- 2 = moderate, some interference with functioning
- 3 = severe, functioning is significantly impaired because of side effects

LEAVE BLANK IF ABSENT

<u>Cardiovascular</u>	<u>Frequency</u> (1, 2, 3)	<u>Severity</u> (1, 2, 3)
1. Dizziness .....	_____	_____
2. Dizziness when standing up (orthostatic hypotension) .....	_____	_____
3. Tachycardia (rapid pulse) .....	_____	_____
4. Headache .....	_____	_____
5. Other _____	_____	_____
 <u>Gastrointestinal</u>		
6. Abdominal pain .....	_____	_____
7. Appetite decrease .....	_____	_____
8. Appetite increase .....	_____	_____
9. Constipation .....	_____	_____
10. Diarrhea .....	_____	_____
11. Heartburn .....	_____	_____
12. Nausea .....	_____	_____
13. Vomiting .....	_____	_____
14. Other _____	_____	_____

TABLE 2. (continued)

<u>Central Nervous System</u>	<u>Frequency</u>	<u>Severity</u>
15. Convulsions .....	_____	_____
16. Difficulty falling asleep .....	_____	_____
17. Difficulty arousing in A.M. ....	_____	_____
18. Difficulty staying asleep .....	_____	_____
19. Drowsiness .....	_____	_____
20. Monotonous speech .....	_____	_____
21. Pallor .....	_____	_____
22. Slurred speech .....	_____	_____
23. Sweating .....	_____	_____
24. Tremor .....	_____	_____
25. Excitement .....	_____	_____
26. Depression (reduction of ability to enjoy self or anticipate pleasure) .....	_____	_____
27. Lethargy, apathy, diminished drive .....	_____	_____
28. Irritability .....	_____	_____
29. Outbursts of anger .....	_____	_____
30. Difficulty concentrating .....	_____	_____
31. Sadness (crying, feeling blue, sad) .....	_____	_____
32. Other .....	_____	_____
33. Motor tics .....	_____	_____
34. Vocal tics .....	_____	_____
35. Other .....	_____	_____
<b><u>Ocular</u></b>		
36. Blurring .....	_____	_____
37. Other .....	_____	_____
<b><u>Mouth and Nose</u></b>		
38. Dry mouth .....	_____	_____
39. Nasal congestion .....	_____	_____
40. Other .....	_____	_____
<b><u>Genito Urinary</u></b>		
41. Delayed urination .....	_____	_____
42. Frequent urination .....	_____	_____
43. Enuresis .....	_____	_____
44. Other .....	_____	_____
<b><u>Dermatology</u></b>		
45. Photosensitivity .....	_____	_____
46. Itching .....	_____	_____
47. Rash .....	_____	_____
48. Other .....	_____	_____
<b><u>Musculo-Skeletal</u></b>		
49. Joint aches .....	_____	_____
50. Muscular cramps .....	_____	_____
51. Other .....	_____	_____
<b><u>Other</u></b>		
52. Fever .....	_____	_____
53. Other .....	_____	_____
54. Other .....	_____	_____
55. Other .....	_____	_____
56. Other .....	_____	_____

**Table 9:** New York State Psychiatric Institute Side Effects Form for Children and Adolescents (NY-SEF), [Klein RG et al 1994]-