



## ARAŞTIRMA / RESEARCH

# Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan çocuklarda metilfenidat tedavisinin kalp hızı değişkenliği üzerine etkisi

Effect of methylphenidate treatment on heart rate variability in children with attention-deficit hyperactivity disorder

Derya Karpuz<sup>1</sup>, Olgü Hallıoğlu<sup>1</sup>, Fevziye Toros<sup>2</sup>, Bahar Taşdelen<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kardiyoloji Ünitesi, <sup>2</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Anabilim Dalı, <sup>3</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, Mersin, Turkey

*Cukurova Medical Journal 2017;42(2):271-276*

### Abstract

**Purpose:** The aim of the present study is to determine the effect of attention deficit and hyperactivity disorder and the use of methylphenidate for its treatment on autonomic function dysfunction by using heart rate variability.

**Material and Methods:** Parameters of untreated attention deficit and hyperactivity disorder patients (n=99), patients who have been on MPH treatment for last three months (methylphenidate group) (n=100) and 125 healthy children similar age and sex were compared. Electrocardiographic data were obtained by recording 200 heart beats in supine position, and records were collected with PC-based ECG acquisition system (PC-ECG 1200) and evaluated.

**Results:** Mean standard deviation of NN interval (SDNN) and root mean square of the successive differences (RMSSD) were lower both in untreated attention deficit and hyperactivity disorder and methylphenidate groups compared to control groups, but only in methylphenidate group, it was significantly lower. It was also determined that LF values were higher in both untreated attention deficit and hyperactivity disorder and methylphenidate groups and the difference between methylphenidate group and controls were statistically significant.

**Conclusion:** In children with attention deficit and hyperactivity disorder, parasympathetic activity decreased, indicating autonomic dysfunction and this decrease was more marked in patients on methylphenidate. Therefore, in patients using methylphenidate, care should be exercised for cardiovascular risks such as arrhythmia and sudden cardiac death.

**Key words:** Attention-deficit hyperactivity disorder, heart rate variability, methylphenidate.

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan çocuklarda hastalığın ve metilfenidat kullanımının otonomik fonksiyon bozukluğu üzerine etkilerini kalp hızı değişkenliği kullanılarak belirlemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tanılı tedavi almayan hastalar (n=99, üç aydır metilfenidat tedavisi alan hastalar (metilfenidat grubu) (n=100) ve yaş ve cinsiyet yönünden benzer 125 sağlıklı çocuğun kalp hızı değişkenliği parametreleri karşılaştırıldı. Elektrokardiyografik veriler supin pozisyonda 200 kalp atımının kayda alınması ile elde edildi ve kayıtlar PC-based ECG acquisition system (PC-ECG 1200) de toplanarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Ortalama NN intervallerinin standart sapmasında (SDNN) ve ardışık NN aralıklarının farklılıklarının karelerinin toplamının karekökünün (RMSSD) hem ilaçsız dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu hem de metilfenidat grubunda kontrol grubuna göre düşük olmakla birlikte sadece metilfenidat grubunda diğer iki gruba göre anlamlı derecede düşük olduğu belirlendi. İlaçsız dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ve metilfenidat grubunda LF değerinin daha yüksek olduğu ve bu yüksekliğin metilfenidat grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olduğu görüldü.

**Sonuç:** Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan çocuklarda otonomik disfonksiyonu gösteren parasempatik aktivitenin azaldığı ve metilfenidat kullanan hastalarda da bu azalmanın belirgin olduğu saptanmıştır. Bu nedenle metilfenidat kullanan hastalarda aritmi ve ani kardiyak ölüm gibi kardiyovasküler riskler açısından dikkatli olunmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, kalp hızı değişkenliği, metilfenidat.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Derya Karpuz, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Kardiyoloji Ünitesi, Dah, Mersin, Turkey. E-mail: drderyakarpuz@gmail.com  
Geliş tarihi/Received: 17.08.2016 Kabul tarihi/Accepted: 15.09.2016

## GİRİŞ

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) çocuk ve ergenlik döneminde en sık görülen psikiyatrik bozukluklardan biridir<sup>1</sup>. Kontrol edilemeyen davranış problemleri, hiperaktivite ve dikkat eksikliği ile seyrederek DEHB olan çocuklarda davranışsal, bilişsel, ailesel ve sosyal alanlardaki sorunları çözmek için kullanılan tedaviler oldukça kapsamlı olmalıdır<sup>2</sup>. Psikostimülan grup ilaçlardan metilfenidat (MPH), DEHB'nin farmakolojik tedavisinde en sık kullanılan ajandır<sup>3</sup>.

Psikostimülanların potansiyel yan etkileri özellikle son yıllarda artan oranlarda reçete edildiğinden halen yoğun bilimsel tartışmaların odak noktasındadır. Bu konuda yapılan çalışmaların çoğu uyarıcıların etkinliği ve tolere edilebilirliğini desteklemektedir. Ancak 2006 yılında, U.S. Food and Drug Administration, stimülanların kan basıncı yükselmesi ve ani kardiyak ölüm gibi ciddi kardiyovasküler yan etkilere neden olabileceğinden dikkatli kullanılması konusunda uyarıda bulunmuştur<sup>4</sup>. Hatta, kalp ritim bozuklukları ya da diğer ciddi kardiyak sorunları olan çocuklarda bu uyarıcıların kullanımı semptomimetik etkilerinden dolayı kardiyovasküler yan etkileri arttırabileceğinden kontrendikasyon oluşturur.

Katekolamin geri alımını engelleyen MPH, santral etkisini dopamin üzerinden göstermektedir. Kardiyovasküler etkileri ise noradrenerjik yol ile sempatik sistem üzerinden oluşmaktadır. Birçok çalışmayla MPH'nin semptomimetik etki ile kalp hızında, sistolik ve diyastolik kan basıncında artış oluşturduğu gösterilmiştir<sup>5-7</sup>. Ayrıca psikostimülan ilaçlar semptomimetik aminler ile ilişkili olarak proaritmijenik etki gösterirler. Bu kardiyovasküler yan etkiler doza bağımlıdır ve doz ayarlaması yapılarak kontrol altına alınabilir<sup>8</sup>. Kalp hızı değişkenliği (KHD), otonomik sinir sistemi hakkında bilgi veren, basit noninvaziv bir yöntemdir. KHD ölçümü, erişkin hastalarda akut miyokardiyal iskemi riskinin ve post miyokardiyal infarksiyon hastalarında ani kardiyak ölüm riskini göstermede belirleyici olarak kullanılabilir<sup>9,10</sup>.

DEHB olan çocuklarda patolojik mekanizmasında anormal katekolaminergik fonksiyonun rol oynadığı bilinmektedir. DEHB ile sempatik sinir sistemi aktivitesiyle ilgili çok sayıda çalışma olsa da parasempatik sinir sistemi, otonomik denge ve uyarıcı ilaç arasındaki etkileşim üzerine daha az veri mevcuttur. Bu çalışmanın amacı DEHB olan

çocuklarda MPH kullanımının kalp hızı değişkenliği ve dolayısı ile otonomik fonksiyon bozukluğu üzerine etkilerini belirlemektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 1 Ocak 2015- 1 Haziran 2016 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi çocuk ve ergen psikiyatri polikliniğine ilk kez başvuran, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5) kriterlerine göre DEHB tanısı konulan 199 ardışık çocuk ve/veya ergen hasta (ortalama yaşı=8.84±2.02, 6-18 yaş aralığında) alındı<sup>11</sup>. Çalışma üç grup üzerinde planlandı. Birincisi DEHB tanısı alıp henüz ilaç başlanmamış grup (tedavisiz DEHB grubu) (n=99), ikincisi DEHB nedeniyle üç aydır MPH tedavisi alan grup (MPH grubu) (n=100) ve son grup ise göğüs ağrısı veya masum üfürüm nedeniyle pediatrik kardiyoloji polikliniğine başvuran, kardiyak patoloji veya ritim bozukluğu ekarte edilen ve herhangi bir ilaç tedavisi almayan yaş ve cinsiyet yönünden benzer 125 sağlıklı gönüllü çocuktan oluşmaktaydı.

Tüm katılımcıların fizik bakıları, laboratuvar sonuçları ve elektrokardiyografileri pediatrik kardiyolog tarafından değerlendirildi. MPH tedavisi başlangıçta 0.5 mg/kg/gün dozunda başlanıp maksimum 1.5mg/kg/güne kadar yavaş yavaş artırıldı. Kısa etkili MPH günde iki veya üç kez kullanılıp 10 ile 60 mg arasında kullanılmaktaydı. Uzun etkili osmotik-release oral sistem MPH 18 ile 72 mg arasında değişmekteydi. Beş hasta hem kısa hem uzun etkili MPH kullanılmaktaydı. Elektrokardiyografi (EKG) çekilmeden önce ardışık iki günden fazla ilaç kullanmamış kişiler çalışmaya dahil edilmedi. Kardiyovasküler, pulmoner ve/veya endokrin bozukluğu olanlar, antiaritmik veya EKG'de QT aralığını veya sempatik parasempatik sinir sistemi aktivitesini etkilediği bilinen ilaç kullananlar, psikotik bozukluğu, otistik bozukluğu ve mental retarde olanlar çalışma dışı bırakıldı. Mersin üniversitesi klinik araştırmalar etik kurulundan çalışma onayı alındı (2015/193).

### Kalp hızı değişkenliği

Tüm hasta ve kontrollerin EKG çekimleri 25 mm/saniye hızında standart 12 derivasyonda çekildi ve elektrokardiyografik veriler PC-based ECG acquisition system (PC-ECG 1200) de değerlendirildi. EKG sonuçları supin pozisyonda 200 kalp atımının kayda alınması ile elde edildi. Tüm EKG kayıtları deneyimli pediatrik kardiyolog

tarafından değerlendirildi. KHD elektrokardiyografi kayıtlarındaki normal atımlar arasındaki aralıkların analizi esasına dayanır. Yani sinoatriyal düğümünden çıkan ardışık iki normal kalp vurusu arasındaki aralıklar (normal-normal=NN aralığı) değerlendirilir. KHD parametrelerinin fizyolojik olarak yorumlanması ve ölçülmesi the Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology belirlediği standartlara göre yapılmıştır (Table 1). RMSDD ağırlıklı olarak vagal yoldan düzenlenen otonom tonüsdeki değişiklikleri yansıtır. NN aralığından doğrudan hesaplanabilen değişkenlerden ortalama NN intervallerinin standart sapmasında (SDNN) diurnal etkileşim söz konusudur ve kolinerjik ve adrenerjik aktiviteden ve diğer fizyolojik girişlerden etkilenir.

### İstatistiksel analiz

Verilerin analizi için STATA / MP11 programı kullanıldı. Sürekli veriler ortalama, standart sapma

olarak özetlendi. Kategorik veriler ise sayı ve yüzde olarak özetlendi.

Sürekli verilerin normalliği Shapiro Wilk testi ile değerlendirildikten sonra, yaş ve bazı EKO parametreleri için ANOVA ve post hoc Tukey test, bazıları için Kruskal Wallis ve post hoc Dunn testi kullanıldı. Kategorik verilerin analizi için ki-kare test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık değeri  $p < 0,05$  olarak alındı.

### BULGULAR

Çalışmaya DEHB tanısı alan henüz ilaç tedavisi başlanmayan 99 hasta [erkek 76 (%76.8), kız 23 (%23.2), ortalama yaş  $10,58 \pm 3,23$ , 6-18 yıl], DEHB tanısıyla 3 aydır düzenli olarak MPH tedavisi alan 100 hasta [erkek 79 (%79), kız 21 (%21), ortalama yaş  $11,45 \pm 3,26$ , 6-18 yıl] ve 125 sağlıklı kontrol [erkek 90 (%72), kız 35 (%28), ortalama yaş  $11,07 \pm 3,05$ , 6-18 yıl] alındı. Tüm gruplar yaş ve cinsiyet yönünden benzerdi (Tablo 1).

**Tablo 1. Gruplara göre demografik, klinik ve elektrokardiyografik ölçüm değerleri**

	Kontrol Grubu	Tedavisiz DEHB Grubu	MPH Grubu	P değeri
Yaş	11.07±3.05	10.58±3.23	11.45±3.26	0.152
Cinsiyet (E:K)	90:35	76:23	79:21	0.454
Ortalama Kalp Hızı	79.05±14.87 a	82.77±13.35 a	90.25±16.45	<0.001
Sistolik Kan Basıncı	104.13±9.78 a (90-130)	103.88±7.60 a (90-120)	109.11±8.91 (90-130)	0.001
Diastolik Kan Basıncı	64.40±7.52 a (50-90)	67.51±5.50 a (60-80)	71.13±8.10 (50-90)	<0,001

a: MPH grubundan farkı anlamlı  $p < 0,05$ ; DEHB: Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu; MPH:Methylfenidat

**Tablo 2: Gruplara göre kalp hızı değişkenliği parametrelerinin karşılaştırılması**

	Kontrol Grubu	Tedavisiz DEHB Grubu	MPH Grubu	P değeri
SDNN	83.63±27.27 <sup>a</sup>	78.36±26.88 <sup>a</sup>	69.04±25.93	<0.001
RMSDD	87.454±34.686 <sup>a</sup>	80.585±36.757 <sup>a</sup>	69.127±32.890	<0.001
VLF	96.079±51.836	104.309±66.339	114.429±67.551	0.112
HF	258.048±54.766	253.532±60.889	250.078±63.002	0.322
LF	138.573±40.214 <sup>a</sup>	146.643±47.453	155.839±56.640	0.049
LF/HF	0.578±0.269	0.631±0.324	0.681±0.374	0.072

a: MPH grubundan farkı anlamlı  $p < 0,05$ ; DEHB: Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu; MPH: metilfenidat; SDNN (ms): Ortalama NN intervallerinin standart sapması; RMSDD (ms): Ardışık NN aralıklarının farklılıklarının karelerinin toplamının karekökü; VLF: Very low frequency; LF: Low frequency; HF: High frequency

Ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, MPH alan grupta tedavisiz DEHB ve sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 1). Ortalama kalp hızı değerleri, ilaçsız DEHB grubunda kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen, MPH tedavisi alan grupta bu değerler en yüksekti ve bu yükseklik kontrol ve ilaçsız DEHB gruplarına göre anlamlıydı ( $p<0.05$ ) (Tablo 1). KHD parametreleri değerlendirildiğinde SDNN ve RMSSD'nin hem ilaçsız DEHB hem de MPH grubunda kontrol grubuna göre düşük olmakla birlikte sadece MPH grubunda diğer iki gruba göre anlamlı derecede düşük olduğu belirlendi (Tablo 2). İlaçsız DEHB ve MPH grubunda LF değerinin daha yüksek olduğu ve bu yüksekliğin MPH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olduğu görüldü ( $p<0.05$ ). HF değerlerinin ilaçsız DEHB ve MPH grubunda azaldığı ancak bu düşüşün istatistiksel fark içermediği saptandı. VLF değerinin ve LF/HF oranının ise ilaçsız DEHB ve MPH grubunda ise artmakla birlikte yine bu artışın anlamlı olmadığı belirlendi.

## TARTIŞMA

MPH gibi stimulan ajanlar DEHB farmakolojik tedavisinde kullanılan temel ilaçlardır. Her ne kadar bu ilacın DEHB tedavisinde etkinliği gösterilmiş olsa da, özellikle son yıllarda kardiyovasküler yan etkiler endişe vericidir. Bu çalışmanın amacı DEHB bulunan ve uyarıcı ilaç tedavisi alan çocuklarda kalp hızı değişkenliğine bakarak potansiyel kardiyovasküler riskleri araştırmaktır. Sonuç olarak, SDNN ve RMSSD değerlerinin ilaçsız DEHB grubunda azaldığı, MPH grubunda ise daha da düşerek bu azalmanın anlamlı hale geldiği belirlendi.

Kalp hızı ve ritmi, otonom sinir sisteminin kontrolü altındadır. Bunun dışında egzersiz, solunum, fiziksel ve mental stres, metabolik nedenler dolayısıyla da kalp hızında otonomik tonus ile ilgili değişiklikler olmaktadır. Sinoatriyal nod ile ilişkili sempatik ve vagal aktiviteler eş zamanlı olarak kardiyak döngüyü dengelerler. Bu otonomik regülasyonun bozulması sonucunda azalan KHD'nin birçok hasta grubunda malign aritmilerin ve mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir<sup>12</sup>.

Okul çağı DEHB'li çocuklarda düşük parasempatik tonüs ile birlikte otonomik fonksiyonun fizyolojik maturasyon eksikliği olduğu bilinmektedir<sup>13</sup>. DEHB gibi ruhsal hastalıklarda psikolojik durumdaki dalgalanmalar otonom sinir sistemindeki

dengesizlikle birlikte KHD'ni etkiler. Bu nedenle DEHB hastalarında herhangi bir tedavi almasa da kalp hızları daha yüksektir. Gould ve ark. DEHB olan hastalarda ani kardiyak ölüm riskinin ve kardiyovasküler risklerin önemli derecede olduğunu rapor etmişlerdir<sup>14</sup>. Bu durum bu hasta grubunda MPH tedavisinden bağımsız olarak başlangıçta da kardiyovasküler komplikasyon riskinin yüksek olduğunu göstermektedir<sup>10,15</sup>. Bizim çalışmamızda da ortalama kalp hızı değerleri, literatür ile uyumlu olarak DEHB ve MPH tedavisi alan gruplarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulundu. İlaçsız DEHB olan grupta da kalp hızının sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunması bu durumun DEHB'da düşük parasempatik tonüs ile ilişkili olabileceğini düşündürdü.

DEHB tedavisinde en çok tercih edilen ilaçlardan biri olan MPH'nin son yıllarda özellikle erişkin hastalarda kardiyovasküler güvenliğini gösteren çok sayıda çalışma olsa da, bu ilacın pediatrik yaş grubunda güvenliği konusunda yapılan çalışmalar azdır. MPH gibi semptomimetik aminlerin kan basıncı ve kalp hızında artış yaptığı literatürde açıkça tanımlanmıştır<sup>6</sup>. Ancak bu kardiyovasküler yan etkilerin çok ciddi olmadığı ve doz ayarlaması ile tolere edilebileceği vurgulanmıştır. Diğer yandan MPH gibi stimulan ilaçların proaritmijenik olduğu ve KHD'deki değişiklikler ile birlikte ani kardiyak ölüme neden olabileceğini bildiren çalışmalar da vardır<sup>4,12</sup>. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri MPH alan grupta tedavi almayan DEHB olan ve sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.

RMSSD kalbin vagus ile ilgili kontrol mekanizmasını ölçen bir KHD parametresidir. Benzer şekilde HF indeksi de, kardiyak vagal tonusu değerlendiren parametre olarak kabul edilmiştir. Ancak, bazı yeni çalışmalar HF indeksinde değişiklikler ile vagal tondaki değişikliklerin orantılı olmadığını göstermiştir<sup>16</sup>. DEHB da RMSSD değerleri ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Buchhorn ve ark tedavisiz DEHB olan çocuk ve ergenlerde RMSSD değerinin sağlıklı kontrollere göre düşük olduğunu ve bu durumun parasempatik aktivitede azalma ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada MPH tedavisi ile RMSSD değerinde tedavisiz gruba göre artış ve iyileşme olduğu gösterilmiştir<sup>4,6,7</sup>. Bunun aksine Negroe ve ark DEHB olan çocuklarda sağlıklı kontrollere göre otonomik dengenin parasempatik lehine bozulduğunu bildirmişlerdir.

Ayrıca bu hastalarda kısa süreli MPH tedavisi sonrasında otonomik dengenin sağlıklı kontrollere benzer şekilde düzeldiğini de ifade etmişlerdir<sup>17</sup>. Negroe ve ark çalışmasında RMSSD ve HF parametrelerinin tedavisiz DEHB grubunda, MPH tedavisi alan gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Başka bir çalışmada ise RMSSD ve HF değerinin MPH tedavisi alanlarda tedavisiz DEHB olan çocuklara göre anlamlı olarak düşük bulunduğu gösterilmiştir<sup>16</sup>. Bizim çalışmamızda da buna benzer şekilde ilaçsız DEHB olan hastalarda RMSSD ve HF değerinin sağlıklı kontrollere göre düşük olması DEHB olan çocuklarda düşük parasempatik aktivite olduğunu düşündürmektedir. Ancak MPH tedavisi ile özellikle RMSSD değerinin anlamlı derecede azaldığı ve parasempatik aktivitenin belirgin düştüğü saptandı.

LF/HF oranı sempatik ve parasempatik dengeyi değerlendirir<sup>18</sup>. SDNN'deki azalmanın, sinüs nodunun azalmış vagal aktivitesini ve artmış sempatik aktivitesini yansıttığı düşünülmektedir<sup>19</sup>. DEHB tanısı ile 3 aydır MPH tedavisi alan çocuklarda yapılan bir çalışmada, tedavi sonrası SDNN değerlerinde anlamlı düşme ve LF/HF oranında ise bir miktar artış saptanmıştır<sup>16</sup>. Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde, SDNN değerinin MPH tedavisi alan çocuklarda, ilaçsız DEHB ve kontrollere göre anlamlı derecede azaldığı bulundu. LF/HF oranında da MPH tedavisi alan grupta artış olduğu görüldü ancak bu artış anlamlı değildi.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı tedavi öncesi ve sonrasında KHD parametrelerinin aynı hastalarda değerlendirilmemesi idi. Ancak bu çalışmada aynı hastaların alınması izlemde veri kaybına neden olabileceğinden ilaçsız DEHB olan grup ve 3 aydır MPH kullanan grup olarak iki grup alınmıştır.

Sonuç olarak, DEHB olan çocuklarda parasempatik aktivitenin azaldığı ve MPH kullanan hastalarda da bu azalmanın belirgin olduğu saptanmıştır. Bu sonuç MPH kullanan hastalarda otonom sistem bozukluğunun daha da arttığını ve aritmi ve ani kardiyak ölüm gibi kardiyovasküler risklerin artabileceğini düşündürmüştür. Bu sonuçlar özellikle ilaç başlanması gereken hastaların diğer kardiyovasküler risk faktörleri açısından araştırılmasının gerekliliğini desteklemektedir.

## KAYNAKLAR

1. Spencer TJ, Biederman J, Mick E. Attention-

- deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *J Pediatr Psychol.* 2007;32:631-42.
2. Shaw M, Hodgkins P, Caci H, Young S, Kahle J, Woods AG et al. A systematic review and analysis of long-term outcomes in attention deficit hyperactivity disorder: effects of treatment and non-treatment. *BMC Med.* 2012;10:99.
3. Wolraich M, Brown L, Brown RT, DuPaul G, Earls M, Feldman HM et al. Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; Steering Committee on Quality Improvement and Management. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics.* 2011;128:1007-22.
4. Buchhorn R, Conzelmann A, Willaschek C, Störk D, Taurines R, Renner TJ. Heart rate variability and methylphenidate in children with ADHD. *Atten Defic Hyperact Disord.* 2012;4:85-91.
5. Arcieri R, Germinario EA, Bonati M, Masi G, Zuddas A, Vella S et al. Cardiovascular measures in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder who are new users of methylphenidate and atomoxetine. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2012;22:423-31.
6. Buchhorn R, Muller C, Willaschek C, Norozi K. How to predict the impact of methylphenidate on cardiovascular risk in children with attention deficit disorder: methylphenidate improves autonomic dysfunction in children with ADHD. *ISRN Pharmacol.* 2012;2012:170935
7. Mick E, McManus DD, Goldberg RJ. Meta-analysis of increased heart rate and blood pressure associated with CNS stimulant treatment of ADHD in adults. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013;23:534-41.
8. Dalsgaard S, Kvist AP, Leckman JF, Nielsen HS, Simonsen M. Cardiovascular safety of stimulants in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a nationwide prospective cohort study. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2014;24:302-10.
9. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J.* 1996;17:354-81.
10. Vaseghi M, Shivkumar K. The role of the autonomic nervous system in sudden cardiac death. *Prog Cardiovasc Dis.* 2008;50:404-19.
11. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition. Arlington, American Psychiatric Publishing. 2013.
12. Lombardi F, Makikallio TH, Myerburg RJ, Huikuri HV. Sudden cardiac death: role of heart rate variability to identify patients at risk. *Cardiovasc Res.* 2001;20:210-17.
13. Lamberti M, Italiano D, Guerriero L, D'Amico G, Siracusano R, Ingrassia M et al. Evaluation of acute

- cardiovascular effects of immediate-release methylphenidate in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;11:1169-74.
14. Gould MS, Walsh BT, Munfakh JL, Kleinman M, Duan N, Olfson M et al. Sudden death and use of stimulant medications in youths. *Am J Psychiatry.* 2009;166:992-1001.
  15. Singh RB, Kartik C, Otsuka K, Pella D, Pella J. Brain-heart connection and the risk of heart attack. *Biomed Pharmacother.* 2002;56:257-65.
  16. Kim HJ, Yang J, Lee MS. Changes of heart rate variability during methylphenidate treatment in attention-deficit hyperactivity disorder children: a 12-week prospective study. *Yonsei Med J.* 2015;56:1365-71.
  17. Negro BL, Bipath P, van der Westhuizen D, Viljoen M. Autonomic correlates at rest and during evoked attention in children with attention-deficit/hyperactivity disorder and effects of methylphenidate. *Neuropsychobiology.* 2011;63:82-91.
  18. Malliani A, Lombardi F, Pagani M. Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms. *Br Heart J.* 1994;71:1-2.
  19. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 1996; 93:1043-65.