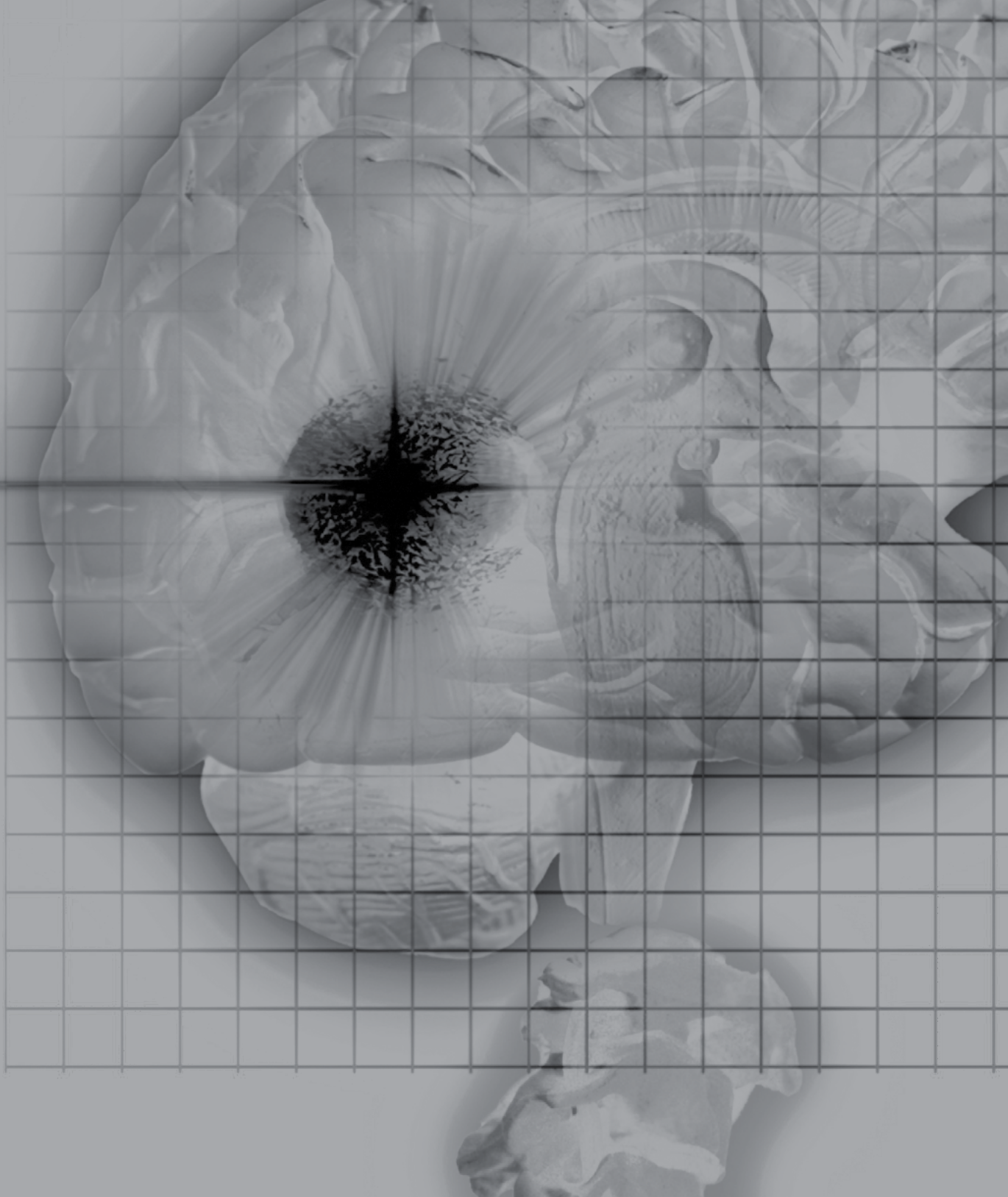
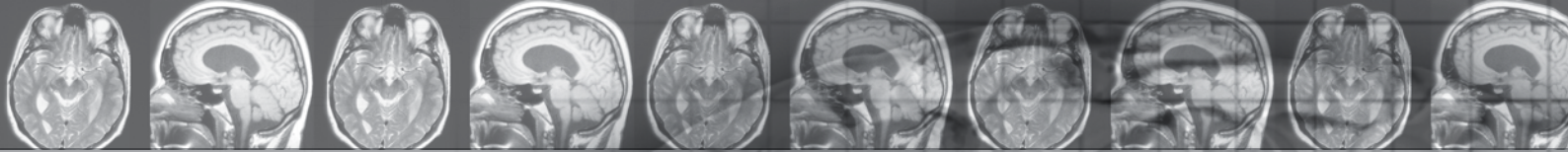


ADHD en psychose

Lecompte D, Mertens C, De Hert M, Vandendriessche F, De Bleeker E, Hulselmans J, Janssen F, Peuskens J, Wampers M



Inhoudstafel

| | |
|--|---|
| 1. Inleiding | 4 |
| 2. Toename in het diagnosticeren en behandelen van ADHD | 4 |
| 3. Verband tussen ADHD en schizofrenie | 5 |
| 4. Spelen stimulantia een rol bij het verband tussen ADHD en psychose? | 6 |
| 4.1. Kortetermijneffecten van stimulantia | 6 |
| 4.1.1. Effectiviteit | 6 |
| 4.1.2. Nevenwerkingen | 6 |
| 4.2. Resultaten op lange termijn | 7 |
| 4.2.1. Effectiviteit | 7 |
| 4.2.2. Nevenwerkingen | 8 |
| 4.3. De behandeling van ADHD bij volwassenen | 8 |
| 5. Sensitatie | 8 |
| 6. Antipsychotica in combinatie met stimulantia? | 9 |
| 7. Conclusie | 9 |

1. Inleiding

ADHD is een stoornis die wordt gekarakteriseerd door 3 kernsymptomen, met name hyperactiviteit (gedesorganiseerd en overmatig niveau van activiteit), verstoorde aandacht (concentratieproblemen) en impulsief gedrag. De symptomen beïnvloeden zowel de schoolse als de niet-schoolse prestaties. Recent groeit ook de belangstelling voor ADHD bij volwassenen o.a. omwille van de hoge prevalentie, de hoge graad van comorbiditeit met andere aandoeningen, de persistentie van de symptomen en de negatieve impact van ADHD op het psychosociaal functioneren.

De diagnostische criteria zijn al meerdere keren veranderd. In **tabel 1** worden de diagnostische

criteria volgens DSM-IV weergegeven. De ICD-10-criteria voor het diagnosticeren van ADHD zijn nagenoeg identiek aan deze van DSM-IV.

Om ADHD te diagnosticeren bij volwassenen worden dezelfde criteria gebruikt, ondanks het feit dat ADHD-symptomen in de volwassenheid zeer verschillende vormen kunnen aannemen zoals rusteloosheid, disforie, moeilijk kunnen ontspannen, problemen bij het plannen en organiseren van werk en andere activiteiten, afspraken vergeten, enz. (1). Het risico bestaat dan ook dat ADHD bij volwassenen onvoldoende herkend en behandeld wordt.

ADHD komt frequent voor. In de VS zou ADHD bijvoorbeeld 1 op 20 kinderen treffen (2). De

prevalentie van ADHD varieert in functie van de gebruikte diagnostische criteria en van de bestudeerde populatie. Dit blijkt bijvoorbeeld uit de resultaten van Faraone e.a. (3). Deze auteurs verzamelden wereldwijd studies die de prevalentie van ADHD onderzochten. De resultaten van deze studie worden samengevat in **tabel 2**.

Faraone e.a. (3) concluderen dat de prevalentie van ADHD vergelijkbaar is in verschillende landen en culturen en dat de aandoening wereldwijd frequent voorkomt. In epidemiologische studies wordt vaak niet gewerkt met klinische criteria en de prevalentie van ADHD wordt overschat wanneer het criterium van verstoord functioneren niet in rekening wordt gebracht (4).

In de algemene populatie komt ADHD drie tot vier keer meer voor bij jongens dan bij meisjes (5). Lange tijd heeft men gedacht dat ADHD enkel bij kinderen voorkwam, maar nieuwe gegevens tonen aan dat ADHD vaak aanwezig blijft tot in de volwassenheid. Bij 10% tot 60% van de kinderen zouden de ADHD-symptomen tot in de adolescentie en soms zelfs tot de volwassenheid aanwezig blijven (6).

Op basis van een internationale enquête bij meer dan 11.000 volwassenen werd de gemiddelde prevalentie van ADHD op 3,4% geschat. Dit percentage lag hoger in landen met hogere inkomens (bv. Frankrijk, VS) dan in landen met lagere inkomens (bv. Columbia, Mexico) (7). In de *US National Comorbidity Survey Replication* werd de prevalentie van ADHD bij volwassenen op 4,4% geschat (8). In beide bevestigingen bleek ADHD frequenter voor te komen bij mannen dan bij vrouwen. De werkelijke prevalentie van ADHD bij volwassenen kan hoger liggen dan de prevalenties die door Fayyad e.a. (7) en Kessler e.a. (8) gerapporteerd werden, vermits deze schattingen afhangen van de mate waarin de bevroegde individuen hun symptomen herkennen en rapporteren.

De prevalentie van ADHD wordt overschat wanneer het criterium van verstoord functioneren niet in rekening is gebracht.

Zeker als ADHD niet adequaat behandeld wordt, kan de aandoening een sterke impact hebben op het leven van het getroffen individu. Zo hebben mensen met ADHD bv. vaker een lagere beroepsstatus, slechte sociale relaties en een verhoogde kans op middelengebruik.

2. Toename in het diagnosticeren en behandelen van ADHD

ADHD is een frequent voorkomende stoornis die de laatste jaren steeds vaker gediagnosticeerd

Tabel 1: DSM-IV-criteria voor ADHD.

Aandachtsstoornis met hyperactiviteit

A. Ofwel (1) ofwel (2)

- (1) zes (of meer) van de volgende symptomen van aandachtstekort zijn gedurende minstens zes maanden aanwezig geweest in een mate die onaangepast is en niet past bij het ontwikkelingsniveau:

Aandachtstekort

- slaagt er vaak niet in voldoende aandacht te geven aan details of maakt achteloos fouten in schoolwerk, werk of bij andere activiteiten;
- heeft vaak moeite de aandacht bij taken of spel te houden;
- lijkt vaak niet te luisteren als hij/zij direct aangesproken wordt;
- volgt vaak aanwijzingen niet op en slaagt er vaak niet in schoolwerk, karweitjes af te maken of verplichtingen op het werk na te komen (niet het gevolg van oppositioneel gedrag of van het onvermogen om aanwijzingen te begrijpen);
- heeft vaak moeite met het organiseren van taken en activiteiten;
- vermijdt vaak, heeft een afkeer van of is onwillig zich bezig te houden met taken die een langdurige geestelijke inspanning vereisen (zoals school- of huiswerk);
- raakt vaak dingen kwijt die nodig zijn voor taken of bezigheden (bijvoorbeeld speelgoed, huiswerk, potloden, boeken of gereedschap);
- wordt vaak gemakkelijk afgeleid door uitwendige prikkels;
- is vaak vergeetachtig bij dagelijkse bezigheden.

- (2) zes (of meer) van de volgende symptomen van hyperactiviteit zijn gedurende minstens zes maanden aanwezig geweest in een mate die onaangepast is en niet past bij het ontwikkelingsniveau:

Hyperactiviteit

- beweegt vaak onrustig met handen of voeten, of draait in zijn stoel;
- staat vaak op in de klas of in andere situaties waar verwacht wordt dat men op zijn plaats blijft zitten;
- rent vaak rond of klimt overal op in situaties waarin dit ongepast is (bij adolescenten of volwassenen kan dit beperkt zijn tot subjectieve gevoelens van rusteloosheid);
- kan moeilijk rustig spelen of zich bezig houden met ontspannende activiteiten;
- is vaak 'in de weer' of 'draait maar door';
- praat vaak aan een stuk door.

Impulsiviteit

- gooit het antwoord er vaak al uit voordat de vragen afgemaakt zijn;
- heeft vaak moeite op zijn/haar beurt te wachten;
- verstoort vaak bezigheden van anderen of dringt zich op (bijvoorbeeld mengt zich zomaar in gesprekken of spelletjes).

B. Enkele symptomen van hyperactiviteit-impulsiviteit of onoplettendheid die beperkingen veroorzaken zijn voor het zevende levensjaar aanwezig.

C. Enkele beperkingen uit de groep symptomen zijn aanwezig op twee of meer terreinen (bijvoorbeeld op school [of werk] en thuis).

D. Er moeten duidelijke aanwijzingen van significante beperkingen zijn in het sociale, school- of beroepsmatig functioneren.

E. De symptomen komen niet uitsluitend voor in het beloop van de pervasieve ontwikkelingsstoornis, schizofrenie of andere psychotische stoornis en zijn niet eerder toe te schrijven aan een andere psychische stoornis (bijvoorbeeld stemmingsstoornis, angststoornis, dissociatieve stoornis of een persoonlijkheidsstoornis).

Tabel 2: Prevalentie van ADHD/ADD-H volgens DSM-criteria (naar [3]).

| | Aantal studies | Leeftijdsbereik | Prevalentie |
|------------------|----------------|-----------------|--|
| DSM-III | | | |
| VS | 4 | 9-11 | 9,1-12 |
| Niet-VS | 7 | 7-11 | 5,8-11,2 |
| DSM-III-R | | | |
| VS | 6 | 8-12 | 7,1-12,8 |
| Niet-VS | 9 | 6-11 | 3,9-10,9 |
| DSM-IV | | | |
| VS | 4 | 8-10 | 11,4-16,1 |
| Niet-VS | 9 | 7,5-11 | 19-19,8 (studies met hoge prevalentie) 2,4-7,5 (studies met lage prevalentie) |

en behandeld wordt. Het gebruik van psychostimulantia voor de behandeling van ADHD is de voorbije twee decennia wereldwijd dan ook sterk toegenomen (9-11).

Zo stelden Salmelainen e.a. (12) vast dat de incidentie van kinderen die begonnen met een stimulantia-behandeling 4,8 keer groter werd tussen 1990 en 2000 in South Wales in Australië. In de VS zou de behandeling van kinderen met stimulantia met een factor 3,8 toegenomen zijn tussen 1987 en 1997 (13).

Ook in Nederland en België werd een sterke toename in de diagnose en behandeling van ADHD gerapporteerd. Zo blijkt uit een recente studie van Van den Ban e.a. (14) in Nederland dat de incidentie van het gebruik van ADHD-medicatie 6,5 keer groter werd tussen 2001 en 2006. In 2001 was de incidentie nog 47,5/100.000 inwoners (95% betrouwbaarheidsinterval: 45,5-49,5) terwijl de incidentie in 2006 309,6/100.000 inwoners bedroeg (95% betrouwbaarheidsinterval: 306,1-313,2).

Uit recente cijfers van het RIZIV blijkt dat het aantal Rilatine®-gebruikers in België tussen 2005 en 2007 gestegen is van 16.000 naar 20.000, wat een kostenstijging van 1,3 naar 3 miljoen euro met zich meebrengt. Het voorschrijven van methylfenidaat voor ambulante gebruik blijkt te verschuiven van de psychiater naar de huisartsen (eerstelijns hulpverleners). In België steeg het aantal ambulante voorschriften voor methylfenidaat door huisartsen immers van 48% in 2007 naar 73% in 2009. Het aantal voorschriften door huisartsen van methylfenidaat voor de icd-10-diagnose F90 'hyperkinetische stoornissen' steeg van 42% in 2007 naar 66% in 2009.

In België bestaan er grote regionale verschillen in het gebruik van stimulantia voor de behandeling van ADHD. Zo nam in 2006 1,9% van de jongeren in Vlaanderen Rilatine®, terwijl dit percentage in Brussel en Wallonië beduidend lager lag nl. 0,5%. Ook binnen Vlaanderen en Wallonië zijn er duidelijke verschillen tussen de

provincies wat het gebruik van Rilatine® betreft. West-Vlaanderen is in Vlaanderen koploper qua gebruik: 3,1% van de jongeren gebruikt er Rilatine®. In Vlaams-Brabant bedraagt dat percentage slechts 1,3%. In Wallonië heeft Waals-Brabant het hoogste cijfer (0,8%), terwijl Luik en Luxemburg de laagste score halen (0,4%).

Het meer frequent diagnosticeren van ADHD en de daaraan gekoppelde stijging in het gebruik van stimulantia kan meerdere oorzaken hebben (15). Zo is het mogelijk dat een toegenomen bewustwording van de symptomen en gevolgen van ADHD in de gemeenschap leidt tot het meer frequent diagnosticeren en behandelen van ADHD. Ook de toegenomen kennis over de effectiviteit van de verschillende beschikbare behandelmogelijkheden kan aanleiding geven tot een grotere bereidheid ADHD te diagnosticeren. Het groeiende besef van de effectiviteit van stimulantia voor de behandeling van ADHD-symptomen bij kleuters en volwassenen, kan ertoe bijdragen dat mensen gedurende langere periodes met stimulantia behandeld worden. Net zoals voor andere diagnoses vereist ook ADHD een kwalitatieve beoordeling van de mate waarin verschillende criteria afwijken van het niveau dat men normaal zou verwachten bij kinderen van vergelijkbare leeftijd. De opvatting over wat men als normaal gedrag beschouwt, kan door de jaren heen veranderd zijn waardoor de diagnose ADHD mogelijk meer gesteld wordt. Tot slot is het ook mogelijk dat de prevalentie van ADHD effectief is toegenomen. Het is moeilijk te bepalen of en in welke mate toxische stoffen in de omgeving hierbij een rol zouden kunnen spelen (15).

3. Verband tussen ADHD en schizofrenie

Een aantal observaties wijzen op een mogelijk verband tussen ADHD en psychose.

Zo is een verstoorde aandachtsfunctie een centraal kenmerk van zowel schizofrenie als ADHD. Een voorgeschiedenis van ADHD-symptomen komt bovendien frequent voor bij kinderen die later schizofrenie ontwikkelen (16-18). ADHD

wordt ook vaak gediagnosticeerd bij kinderen die een verhoogde kans hebben om later schizofrenie te ontwikkelen (19). Zo werd in het onderzoek van Keshavan e.a. (20) bij 31% van de individuen met een verhoogd risico op de latere ontwikkeling van schizofrenie ADHD gediagnosticeerd. In tegenstelling tot risico-individen zonder ADHD, bleken risicopersonen met ADHD significant hoger te scoren op schalen die neiging tot psychose meten (*Magical ideation scale, perceptual aberration scale*) dan gezonde controlepersonen (20). In onderzoek van Öner en Munir (21) werden risico-individen met of zonder ADHD vergeleken met gematchte controlepersonen d.m.v. een brede waaier van neuropsychologische testen. Als groep presteerden de risico-individen significant slechter dan de controlepersonen. Binnen de groep van de risico-individen bleken de personen met een ADHD-diagnose het slechtst te presteren.

Een voorgeschiedenis van ADHD lijkt bij schizofrene patiënten ook het verloop van hun aandoening te kunnen beïnvloeden. Elma e.a. (22) vergeleken 37 schizofrene patiënten die tijdens hun kindertijd gediagnosticeerd waren met ADHD met 40 schizofrene patiënten zonder ADHD-voorgeschiedenis. Schizofrene patiënten met een voorgeschiedenis van ADHD bleken tijdens de kindertijd meer ontwikkelingsstoornissen te vertonen, hadden een meer sluipend ziekteverloop, reageerden niet goed op neuroleptica en hadden een slechtere uitkomst dan schizofrene patiënten zonder ADHD-voorgeschiedenis. De observatie dat een voorgeschiedenis van ADHD bij schizofrene patiënten of risico-individen gepaard gaat met een slechtere prestatie op neurologische, cognitieve en klinische en ontwikkelingsmaten, wordt niet teruggevonden door Karatekin e.a. (23). Deze auteurs vinden in een populatie van 'youth onset' schizofrene patiënten geen verschillen tussen patiënten met en zonder een voorgeschiedenis van ADHD, noch op het vlak van symptomatologie noch op het vlak van gedrag. Deze resultaten bevestigden de hypothese dat schizofrene patiënten met ADHD een aparte, meer ernstige, groep vormen binnen de schizofrene populatie, dus niet.

Het onderzoek naar de samenhang tussen ADHD-symptomen en het ontstaan en verloop van schizofrene psychose, levert dus inconsistente resultaten op. Vermoedelijk is dit een gevolg van methodologische factoren. Het bestaande onderzoek is sowieso beperkt, methodologisch minder sterk en gebaseerd op vrij kleine steekproeven. Meer systematisch onderzoek is dan ook aangewezen.

In verscheidene studies wordt vastgesteld dat een meerderheid van de psychotische patiënten ook symptomen van ADHD vertonen (16,18,23-26). Consistent met het hoge percentage ADHD-symptomen bij schizofrene patiënten, wordt ook een voorgeschiedenis van stimulantia gebruik frequent gerapporteerd bij schizofrene patiënten (26). 59% van de psychotische patiënten uit de studie van Karatekin e.a. (23) had psychostimulantia voorgeschreven gekregen.

4. Spelen stimulantia een rol bij het verband tussen ADHD en psychose?

Stimulantia worden al een 50-tal jaar beschouwd als de meest effectieve behandeling voor kinderen met ADHD (27). Het effect van stimulantia ter hoogte van de dopaminereceptoren ligt mee aan de basis van de dopaminehypothese m.b.t. psychose. De dopaminehypothese stelt dat psychotische symptomen het gevolg zijn van een teveel aan dopamine in de hersenen. Evidentie voor de betrokkenheid van dopamine bij het tot stand komen van psychosen was de observatie dat psychostimulantia aanleiding kunnen geven tot het vrijgeven van dopamine en zo tot een *de novo* psychose of een verergering van de psychotische symptomen bij patiënten die gedeeltelijk in remissie waren (28,29). Zo binden bijvoorbeeld zowel methylfenidaat als cocaïne zeer sterk aan de dopamine-'transporters', waardoor er een sterke toename ontstaat in de synaptische dopamineconcentratie (30).

Dat het gebruik van stimulantia aanleiding kan geven tot psychose, blijkt uit de observatie dat een minderheid van de individuen die chronisch amfetamine gebruiken een zogenaamde 'amfetaminepsychose' kan ontwikkelen met symptomen zoals paranoia, hallucinaties, enz. In een recente Cochranereview (31) over de behandeling van amfetaminepsychose, werd slechts 1 gerandomiseerde klinische trial gevonden (32). In de studie van Leelahaj (32) werd de effectiviteit van olanzapine en haloperidol voor de symptomen van amfetaminepsychose vergeleken. Beide antipsychotica bleken effectief voor de behandeling van psychotische symptomen. Olanzapine bleek echter veiliger op het vlak van extrapiramidale nevenwerkingen.

Het effect van stimulantia op de dopamineconcentratie in combinatie met de sterke toename van het stimulantia gebruik de laatste twee de-

centia, doet dan ook de vraag rijzen naar de werkzaamheid en de veiligheid van stimulantia voor de behandeling van ADHD op korte en lange termijn.

4.1. Kortetermijneffecten van stimulantia

4.1.1. Effectiviteit

Er is heel wat onderzoek gebeurd naar de effectiviteit van een behandeling met stimulantia voor het verminderen van de symptomen van ADHD. Een van de grootste studies is de MTA-studie (27) waarin 579 patiënten gedurende 14 maanden gevolgd worden. De patiënten werden *random* toegewezen aan 1 van 4 condities: enkel stimulantia, intensieve gedragsbegeleiding, stimulantia in combinatie met intensieve gedragsbegeleiding of verwijzing naar de kinderarts waar de behandeling doorgaans ook uit stimulantia bestond. In de vier condities verbeterden de symptomen van ADHD, maar de verbetering was significant groter in de groepen die medicatie kregen, al dan niet in combinatie met gedragsbegeleiding. Ook Charach e.a. (33) stelden vast dat stimulantia effectief waren voor de behandeling van ADHD-symptomen gedurende een behandelperiode tot 5 jaar.

Een groot deel van de psychotische patiënten vertoont eveneens symptomen van ADHD.

Schachter e.a. (34) voerden een meta-analyse uit op 62 placebogecontroleerde gerandomiseerde trials van kortwerkende methylfenidaat bij kinderen en jongeren jonger dan 18 jaar. De trialduur was gemiddeld drie weken en de langste trial duurde 28 weken. Methylfenidaat had een significant effect op de primaire uitkomstmaat (hyperactiviteitsindex), zowel wanneer beoordeeld wordt door de ouders (*effect size* = 0,54, 95% betrouwbaarheidsinterval: 0,40-0,67) als door de leerkrachten (*effect size* = 0,78, 95% betrouwbaarheidsinterval: 0,64-0,91). De auteurs wijzen er echter op dat er sterke aanwijzingen zijn voor publicatiebias en dat de resultaten niet bijzonder robuust waren.

4.1.2. Nevenwerkingen

De nevenwerkingen van psychostimulantia worden over het algemeen beschreven als mild en van voorbijgaande aard. Ze treden voornamelijk op in het begin van de behandeling en zijn dosisgerelateerd. Ongewenste nevenwerkingen die frequent gerapporteerd worden zijn o.a. hoofdpijn, slaperigheid en verminderde eetlust. In de eerder vermelde MTA-studie (27) rapporteerde 11,4% van de deelnemers behandeld met psychostimulantia matige en 2,9% ernstige nevenwerkingen. In de studie van Gillberg e.a. (35) bleken subjecten die behandeld werden met am-

fetamine meer nevenwerkingen te vertonen dan subjecten uit de placebogroep. De meest gerapporteerde nevenwerkingen van de behandeling met amfetamine in deze studie waren: verminderde eetlust (55%), hoofdpijn (25%), angst/zeenuwachtigheid en moeilijk in slaap vallen (35%).

In verband met de samenhang tussen het gebruik van psychostimulantia en psychose, is het relevant te vermelden dat de FDA (36) waarschuwt voor het feit dat psychostimulantia hallucinaties, wanen en manie kunnen veroorzaken bij kinderen met ADHD.

Mosholder e.a. (37) trachten na te gaan in welke mate psychostimulantia psychiatrische nevenwerkingen kunnen veroorzaken en hoe frequent dergelijke nevenwerkingen optreden. Daartoe werden de producenten van medicatie voor de behandeling van ADHD (Rilatine LA[®], modafinil, MTS, Metadate CD[®], dextromethylfenidaat, Concerta[®], Aderall XR[®], atomoxetine) bevroegd omtrent de data uit klinische trials m.b.t. het voorkomen van psychose of manie tijdens de behandeling met psychostimulantia. In totaal werden data van 49 gerandomiseerde gecontroleerde klinische trials geanalyseerd. In de groep behandelde ADHD-patiënten (n = 5.717, totaal van alle trials) kwamen bij 11 patiënten symptomen van manie of psychose voor op een totaal van 743 persoonsjaren. Bij 0,19% van de behandelde ADHD-patiënten werd dus psychose of manie geobserveerd. In de placebogroep (n = 3.990, totaal van alle trials) kwam op 420 persoonsjaren geen enkel geval van psychose of manie voor. Daarnaast vermelden Mosholder e.a. (37) ook dat er in de postmarketingfase 865 unieke gevallen waren waarin tekens en/of symptomen van psychose of manie werden gerapporteerd. De meeste van deze gevallen traden op bij kinderen van 10 jaar of jonger. Bij al deze gevallen was er een duidelijke temporele associatie met de aanvang van het medicatiegebruik. Afhankelijk van het specifieke product trad er bij 25% tot 59% van de gevallen een resolutie van de symptomen op na stopzetten van de medicatie (*positive dechallenge*). Het opnieuw optreden van symptomen na het heropstarten van medicatie na een medicatiestop (*positive rechallenge*) wordt vaak gezien als een indicatie voor een causaal verband en werd gerapporteerd voor elk van de bestudeerde producten (Aderall[®], Aderall XR[®], Concerta[®], Metadate[®], Rilatine[®], Strattera[®]). Risicofactoren die het optreden van psychotische of manische symptomen konden voorspellen, werden niet geïdentificeerd.

Deze resultaten wijzen erop dat gebruik van psychostimulantia bij individuen zonder bekende risicofactoren aanleiding kan geven tot symptomen van psychose of manie bij normale dosissen die frequent gebruikt worden bij de behandeling van ADHD. Klinische trials geven geen juiste voorspelling van de incidentie van ongewenste nevenwerkingen door de manier waarop pati-

enten geselecteerd worden. De incidentie van symptomen van psychose of manie kan dan ook hoger liggen in de algemene populatie. Zo rapporteerden Cherland en Fitzpatrick (38) dat 6 van de 98 kinderen die tussen 1989 en 1995 met stimulantia behandeld werden voor ADHD, tijdens hun behandeling psychotische symptomen ontwikkelden. Shihib en Chalhoub (39) beschrijven 4 gevallen van stimulantgeïnduceerde psychose in een groep van 20 kinderen die over een periode van twee jaar startten met het gebruik van stimulantia voor de behandeling van ADHD. Ook bij gebruik van atomoxetine, hoewel geen stimulant, blijken symptomen van manie te kunnen optreden zoals blijkt uit een reeks gevalstudies van Henderson en Hartman (40). Deze auteurs rapporteerden dat 10 van de 153 patiënten die ambulantly behandeld werden met atomoxetine, een uitgesproken manie ontwikkelden.

In deze studies ligt de incidentie van psychotische of manische symptomen beduidend hoger dan in klinische trials, al kan de gerapporteerde frequentie sterk verschillen tussen de studies. De lage incidentie gerapporteerd in klinische trials, vormt echter de basis voor de conclusie in een recente review (18) dat 'toxicosis' optreedt in ongeveer 0,25% van de kinderen die met stimulantia behandeld worden, wat overeenkomt met ongeveer 1 op 400.

Deze ongewenste nevenwerkingen treden mogelijk vooral op bij kinderen die al gevoelig zijn voor psychose (of affectieve aandoeningen) (41). Bij adolescenten met een bipolaire aandoening verergeren psychostimulantia de symptomen en is het gebruik van psychostimulantia geassocieerd met een jongere leeftijd bij aanvang van de ziekte (42). Een voorgeschiedenis van stimulantgebruik bleek ook bij psychotische patiënten geassocieerd met een vroegere beginleeftijd (23). Uit een systematische review van Curran e.a. (43) blijkt dat één enkele dosis stimulantia bij 50% tot 70% van de schizofrene patiënten met acute psychotische symptomen een korte verslechtering van deze symptomen veroorzaakt. Bij schizofrene patiënten zonder acute psychotische symptomen beïnvloedde het gebruik van stimulantia eveneens de symptomatologie, maar minder frequent (in 30% van de gevallen). Deze effecten werden niet beïnvloed door het gebruik van antipsychotica.

4.2. Resultaten op lange termijn

Het gebruik van psychostimulantia is de laatste twee decennia sterk toegenomen en veel kinderen die gedurende vele jaren behandeld zijn met stimulantia bereiken nu de volwassenheid. Niet-kinderpsychiaters zijn soms weinig vertrouwd met ADHD en het gebruik van stimulantia wanneer ze geconfronteerd worden met jongvolwassenen die voor ADHD behandeld worden en die de leeftijd bereiken waarop schizofrenie en bipolaire aandoeningen kunnen optreden en zwangerschap mogelijk wordt. Dit kan vragen oproe-

pen omtrent de psychische en fysieke risico's van langdurig gebruik van stimulantia.

Een andere bezorgdheid zijn de effecten van stimulantia bij kinderen die mogelijk een verhoogd risico op manie, depressie of psychose hebben. Deze aandoeningen worden vaak pas duidelijk gediagnosticeerd in de adolescentie, maar in de jaren die daaraan voorafgaan kunnen symptomen als aandachtstekort, impulsiviteit en hyperactiviteit tot een diagnose van ADHD leiden met een daaraan gekoppelde behandeling met stimulantia. Er is echter niets geweten over de gevolgen van het chronisch gebruik van stimulantia voor het ontstaan en het verloop van psychotische en stemmingsstoornissen.

Mensen met ADHD hebben vaker een lagere beroepsstatus, minder goede sociale relaties en een verhoogde kans op middelenmisbruik.

Castellanos e.a. (44) deden een MRI-studie bij 152 kinderen en adolescenten met ADHD en 139 gematchte controlepersonen. 49 van de ADHD-patiënten waren nooit behandeld met stimulantia. De proefpersonen werden over een periode van tien jaar tot 4 keer gescand. Patiënten met ADHD hadden een kleiner cerebraal en cerebellair volume dan gezonde controlepersonen. Deze verschillen bleven bestaan doorheen de tijd, maar vertoonden in beide groepen eenzelfde ontwikkelingstraject. Noch het initiële hersenvolume noch de ontwikkeling van de hersenen werd beïnvloed door medicatiegebruik. Anderzijds stellen Andersen (45) en Andersen en Navalta (46) op basis van diersmodellen dat blootstelling aan psychostimulantia voor de puberteit het ontwikkelingstraject van de hersenen verandert afhankelijk van het moment van toediening (kindertijd vs. adolescentie), geslacht en andere factoren. Ze beschrijven preklinische studies die suggereren dat blootstelling aan stimulantia bij jongeren langdurige effecten kan hebben, maar merken op dat de relevantie van deze observaties voor mensen verder onderzocht dient te worden.

4.2.1. Effectiviteit

Ondanks het frequente gebruik van stimulantia is onderzoek naar de langetermijneffecten vrij beperkt. Het ideale onderzoeksopzet om de langetermijneffecten van stimulantia na te gaan, zou een dubbelblind gerandomiseerd onderzoek zijn waarbij kinderen op het moment dat ze met ADHD gediagnosticeerd worden, hetzij behandeld worden met stimulantia hetzij in een placeboconditie terechtkomen. Die behandeling zou dan moeten worden aangehouden tot op het mo-

ment dat de medicatie wordt stopgezet wanneer de kinderen de school verlaten. Studies waarin een placebogroep wordt vergeleken met een groep die een actieve behandeling krijgt, hebben echter te kampen met een groot aantal drop-outs, vooral in de placebogroep. Het aantal drop-outs neemt bovendien sterk toe naarmate de studie langer duurt. In een studie van Gillberg e.a. (35) die 12 maanden duurde, was er 71% drop-out in de placebogroep in vergelijking met 29% in de amfetaminegroep. In een kortere studie van drie weken bedroeg de drop-out in de behandelconditie en de placeboconditie respectievelijk 10% en 18% (47).

Informatie over de langetermijneffecten van psychostimulantia komt dan ook voornamelijk uit naturalistische studies. Er bestaan een aantal prospectieve follow-upstudies waarin kinderen gediagnosticeerd worden met ADHD, tijdens hun kindertijd al dan niet behandeld worden met stimulantia en dan prospectief gevolgd en geëvalueerd worden tijdens de adolescentie en volwassenheid. Deze studies hebben een aantal beperkingen die men best in het achterhoofd houdt. Omdat het al dan niet behandeld worden met stimulantia niet *random* bepaald wordt, is het mogelijk dat de kinderen die met stimulantia behandeld werden een groep vormen met meer beperkingen en meer symptomen dan de kinderen bij wie geen behandeling werd opgestart. Dit kan aanleiding geven tot bias bij de evaluatie van de uitkomst op lange termijn. Daarnaast kunnen zowel de duur van de periode waarin stimulantia worden gebruikt als de dosis sterk variëren. Meestal wordt ook niet gecontroleerd of de toegediende dosis optimaal is, wordt therapietrouw niet nagegaan, enz. Ook dit moet in rekening worden gebracht bij de interpretatie van de bevindingen.

In de meeste studies waarin de invloed van stimulantia-gebruik in de kindertijd op uitkomst in de adolescentie of volwassenheid werd nagegaan, werd geen effect geobserveerd. Het lijkt alsof de veel geciteerde initiële positieve effecten op een of andere manier niet worden omgezet in een positieve langetermijnuitkomst. Zo observeerden Riddle en Rapoport (48) geen verschil in de academische prestaties van hyperactieve jongens die al dan niet gedurende 2 jaar behandeld werden met stimulantia. Ook Ackerman e.a. (49) vonden geen betekenisvol effect van stimulantia-gebruik voor de academische prestaties op lange termijn. Blouin e.a. (50) vergeleken twee groepen hyperactieve adolescenten. Eén groep was tijdens de kindertijd behandeld met stimulantia (gedurende een periode die kon variëren van 1 maand tot 7 jaar); de andere groep had tijdens de kindertijd geen stimulantia gekregen, maar was gematcht volgens leeftijd en IQ. De auteurs observeerden geen verschillen tussen beide groepen op het vlak van intellectuele mogelijkheden, academische prestaties en gedragsmaten.

Meer positieve resultaten werden o.a. gerapporteerd door Loney e.a. (51). Deze onderzoekers gingen na of de respons op stimulantia in de kindertijd voorspellende waarde had voor uitkomst in de adolescentie in een groep van 124 hyperactieve jongens. Een goede respons op medicatie in de kindertijd was geassocieerd met minder negatief affect, minder middelengebruik en een betere score op de onderdelen lezen en rekenen van de *Wide Range Achievement-test*. In een vervolgstudie gingen Pater-nite e.a. (52) de uitkomst van deze steekproef in de jongvolwassenheid na. Bij 63% van de steekproef had een behandeling met stimulantia in de kindertijd geen invloed op de uitkomst in de jongvolwassenheid, bij 34% was dit wel het geval. Hogere dosissen bleken geassocieerd met minder suïcidepogingen, minder alcoholisme en beter sociaal functioneren. Bovendien bleek langer gebruik van stimulantia geassocieerd met minder schizotypische kenmerken. Hechtman e.a. (53) stelden vast dat mensen met ADHD die tijdens hun kindertijd behandeld waren met stimulantia op verschillende domeinen niet te onderscheiden waren van hun onbehandelde tegenhangers, maar op bepaalde gebieden (aantal auto-ongevallen, meer positieve kijk op hun kindertijd, betere sociale vaardigheden en zelfwaardegevoel, minder delinquent gedrag) significant beter deden. Ook de behandelde patiënten deden het evenwel op veel vlakken (school, werk, persoonlijkheidsstoornissen) significant minder goed dan gematchte controlepersonen.

Studies waarin controlepersonen en ADHD-kinderen behandeld met stimulantia vergeleken worden in de adolescentie of jongvolwassenheid, leiden effectief meestal tot de vaststelling dat de ADHD-kinderen ook in de adolescentie en jongvolwassenheid minder goed scoren dan controlepersonen op het vlak van symptomatologie, middelenmisbruik, opleidingsniveau en werksituatie, psychiatrische stoornissen, antisociaal gedrag, enz. (54-58). Deze studies tonen dus aan dat ADHD-kinderen ondanks het gebruik van stimulantia slechter presteren dan controlepersonen in de adolescentie of jongvolwassenheid. Mogelijk zou het onderscheid tussen controlepersonen en mensen met ADHD echter nog groter zijn als ze niet met stimulantia waren behandeld.

4.2.2. Nevenwerkingen

Safer e.a. (59) toonden aan dat stimulantia de groei van kinderen kunnen onderdrukken. De groeivertraging zou echter beperkt en van voorbijgaande aard zijn en voornamelijk in het begin van de behandeling optreden. Er zou geen blijvende impact zijn op lange termijn. Er bestaat echter geen onderzoek naar de groei van kinderen die sinds hun kindertijd, doorheen de adolescentie en tot in de volwassenheid met stimulantia behandeld werden.

Een bezorgdheid die bestaat m.b.t. het gebruik van stimulantia, is hun potentieel om aanleiding te geven tot misbruik en verslaving. De resultaten van onderzoek dat de invloed van stimulantia-gebruik in de kindertijd op later middelenmisbruik nagaat, zijn niet steeds eenduidig. Er zijn studies waarin geconcludeerd wordt dat kinderen die behandeld worden met stimulantia een kleinere kans op middelenmisbruik hebben (60,61). In andere studies stelt men dat stimulantia-gebruik in de kindertijd geen invloed heeft op het al dan niet ontwikkelen van middelenmisbruik (53,57,62). Ten slotte is er één studie die stelt dat stimulantia-gebruik als kind de kans op middelenmisbruik in de volwassenheid verhoogt (63).

Een herhaalde blootstelling aan psychostimulantia zou aanleiding kunnen geven tot sensitisatie.

In een recente review van de FDA (64) werden tussen 1999 en 2003 25 sterfgevallen (waarvan 19 bij personen jonger dan 18) en 54 gevallen van ernstige hartproblemen gerapporteerd. Hierdoor ontstond er ongerustheid over de mate waarin stimulantia de hartslag en bloeddruk kunnen verhogen. In een aantal studies en reviews (47,65-68) werden effectief kleine maar significante effecten van stimulantia-gebruik op hartslag en bloeddruk geobserveerd. Ook bij behandeling met atomoxetine werden kleine maar significante cardiovasculaire effecten gevonden (69). De grootte van de gerapporteerde effecten is echter niet van die aard dat ze aanleiding moet geven tot ongerustheid in een ambulante setting. In een recente studie (70) werd inderdaad geobserveerd dat cardiovasculaire incidenten even vaak voorkwamen bij kinderen die met stimulantia behandeld werden voor ADHD als bij gematchte controles. Het is totnogtoe onduidelijk welke effecten op lange termijn kunnen optreden wanneer deze toestand van verhoogde hartslag en bloeddruk gedurende langere tijd aanhoudt. Werden ernstige cardiovasculaire incidenten in detail bestudeerd, dan bleek het in vele gevallen te gaan om een verergering van een vooraf bestaand maar niet bekend cardiovasculair probleem (71). Een factor die eveneens een rol kan spelen bij het optreden van ernstige cardiovasculaire incidenten, zijn interacties van stimulantia met andere medicatie. Dit element zal vooral bij volwassenen een eventuele rol spelen. In richtlijnen wordt dan ook geadviseerd de hartslag en bloeddruk van personen die behandeld worden met stimulantia regelmatig te controleren, zeker wanneer het gaat om volwassenen of kinderen met een verhoogde kans op cardiovasculaire incidenten.

Er werd heel wat onderzoek gedaan naar de prognose van kinderen met ADHD, voornamelijk wat schoolse prestaties, sociaal functioneren en zelfwaardegevoel betreft. De mentale toestand van deze kinderen in de (jong)volwassenheid werd veel minder bestudeerd. Dalsgaard e.a. (72) onderzochten de noodzaak tot psychiatrische opname tijdens de volwassenheid van een cohorte van 209 kinderen met ADHD. Alle kinderen werden behandeld met stimulantia. 22,6% van deze cohorte werd als volwassene opgenomen in een psychiatrisch ziekenhuis. Antisociale persoonlijkheidsstoornis werd gediagnosticeerd bij 4,8%, 3,8% had te kampen met schizofrenie, 3,8% met een stemmingsstoornis, 7,2% met middelenmisbruik of alcoholisme, 8,7% met een persoonlijkheidsstoornis.

4.3. De behandeling van ADHD bij volwassenen

Het diagnosticeren en behandelen van ADHD bij volwassenen is relatief nieuw en is vooral onder de aandacht gekomen doordat kinderen en adolescenten die met ADHD gediagnosticeerd werden nu de volwassenheid bereiken.

Actuele richtlijnen raden allemaal een combinatie van medicatie, psycho-educatie en langdurige opvolging aan bij de behandeling van ADHD bij volwassenen (73). Volgens de NICE-richtlijnen (74) is een farmacologische behandeling de eerstelijnsbehandeling. Er wordt geadviseerd te starten met een behandeling met methylfenidaat. Als deze behandeling niet aanvaardbaar of ineffectief is, kan atomoxetine of dexamfetamine geprobeerd worden (74). Ofschoon niet bekend is of alle bevindingen bij kinderen zonder meer geëxtrapoleerd kunnen worden naar volwassenen, werd in een aantal studies aangetoond dat de effecten van stimulantia bij kinderen, adolescenten en volwassenen vergelijkbaar zijn (75-79).

Ten gevolge van de eisen en verantwoordelijkheden van het volwassen leven, hebben volwassenen met ADHD heel wat problemen die anders zijn dan bij kinderen met ADHD en die aangepaste psychosociale en psychotherapeutische interventies vereisen. Zowel psycho-educatie, cognitieve gedragstherapie, coaching als hulp bij het organiseren van dagelijkse taken, zouden effectief zijn (80-82). Volgens de NICE-richtlijnen is het mogelijk dat psychologische interventies zonder medicatiegebruik effectief kunnen zijn bij volwassenen met matige symptomen van ADHD, maar is er onvoldoende evidentie om dit aan te bevelen.

5. Sensitisatie

Men formuleerde de hypothese dat herhaaldelijke blootstelling aan een lage dosis stimulantia een verandering veroorzaakt in het centraal zenuwstelsel (83), een soort sensitisatie die aanleiding geeft tot symptomen die lijken op de symptomen van schizofrenie. Sensitisatie is een proces waarbij intermitterende blootstelling aan

een stimulerend middel een tijdsafhankelijke, blijvende en geleidelijk aan sterkere of snellere gedragsrespons veroorzaakt. Anderen verwerpen deze hypothese (84), maar diervormen lijken de hypothese van sensitisatie te bevestigen (85). In de systematische review door Curran en Byrappa (43) worden twee studies vermeld waarin evidentie wordt gevonden voor sensitisatie. Zo stellen Strakowski en Sax (86) vast dat wanneer men vrijwilligers zonder psychotische symptomen twee dosissen van een stimulerend middel geeft, de tweede dosis een sterkere psychotische respons veroorzaakt dan de eerste (gemeten d.m.v. score op de BPRS). In een studie met een placebocontroleerd crossoverdesign bij 11 gezonde vrijwilligers, werden 2 orale dosissen amfetamine toegediend. Na herhaalde blootstelling aan amfetamine werd een toename van de psychomotorische activiteit geobserveerd (86). In vergelijkbaar onderzoek bij patiënten met een eerste psychotische episode, werd dit effect echter niet teruggevonden (87). Als mogelijke verklaring voor deze discrepante bevindingen opperen deze auteurs dat psychotische patiënten ofwel niet sensitiseren ofwel reeds maximaal gesensitiseerd zijn, zodat een verdere versterking van gedrag bij herhaaldelijke blootstelling aan stimulantia niet kan optreden.

Soms worden positieve effecten van amfetaminegebruik gerapporteerd bij schizofrene patiënten. Barch en Carter (88) gaven placebo of d-amfetamine aan 22 gezonde controlepersonen en 10 schizofrene patiënten behandeld met klassieke neuroleptica. D-amfetamine bleek zowel bij controlepersonen als bij patiënten de prestatie op een taak voor spatiaal werkgeheugen en de Strooptaak te verbeteren. Bij schizofrene patiënten verbeterde bovendien de accuraatheid van het werkgeheugen.

6. Antipsychotica in combinatie met stimulantia?

Kinderen die op zeer jonge leeftijd schizofrenie ontwikkelen, hebben vaak een voorgeschiedenis van ADHD en werden daarvoor behandeld met stimulantia voordat de diagnose schizofrenie gesteld werd (26). Eens de diagnose schizofrenie gesteld is en een behandeling met antipsychotica is opgestart, staan psychiaters vaak afkerig tegenover een verdere behandeling met stimulantia voor de remediëring van de overblijvende ADHD-symptomen uit schrik de psychose te verergeren (89). Deze afwijzende houding komt voort uit het goed gedocumenteerde gegeven dat gebruik van stimulantia psychotische symptomen kan uitlokken. Vermits stimulantia de hoeveelheid exogene dopamine verhogen door het blokkeren van de dopamine-'transporters', stelt men dat stimulantia nuttig zijn voor individuen bij wie de D2-receptoren ondergestimuleerd zijn, maar schadelijk voor individuen bij wie de D2-receptoren overgestimuleerd zijn. Lieberman e.a. (90) bestudeerden 37 studies over

Omdat psychostimulantia psychotische symptomen kunnen uitlokken, staan psychiaters vaak afkerig tegenover een combinatie met antipsychotica.

het gebruik van psychostimulantia bij volwassen psychotische patiënten van wie sommigen behandeld werden met neuroleptica. In totaal waren er data over 1.218 patiënten van wie de helft als schizofreen gediagnosticeerd was. Binnen de groep van schizofrene patiënten oordeelde men dat 40% er klinisch op achteruit was gegaan wanneer hij stimulantia kreeg, 19% verbeterde en 41% vertoonde geen verandering. Bij de niet-schizofrenen vertoonde slechts 2% een verslechtering van de psychotische symptomen bij toediening van stimulantia. De sterkste achteruitgang werd geobserveerd bij schizofrene patiënten die met neuroleptica behandeld werden. Het effect van amfetamines bij schizofrene patiënten was het onderwerp van een Cochrane-review (91). Er werden slechts 4 kleine studies gevonden waarin patiënten met schizofrene psychose *random* werden toegewezen aan een amfetamine- of placeboconditie (92-95). In 2 van deze studies (93,96) werden de patiënten ook behandeld met neuroleptica. Amfetamines bleken negatieve symptomen te reduceren, maar hadden geen invloed op positieve symptomen. Amfetamines zorgden voor een significante toename van het metabolisme in het linker en rechter cerebellum en het linker striatum. In de linker dorsolaterale prefrontale cortex werd een significante vermindering van het metabolisme geobserveerd. Gezien de beperkte omvang van de beschikbare data, kunnen geen harde conclusies worden getrokken m.b.t. de effecten van amfetamines bij schizofrene patiënten. Mogelijk is het de gerapporteerde afname in negatieve symptomen die ertoe bijdraagt dat schizofrene patiënten amfetamines blijven gebruiken.

7. Conclusie

Hoewel bepaalde symptomen zoals verstoorde aandacht karakteristiek zijn voor zowel schizofrene psychose als ADHD en ADHD-symptomen frequent voorkomen bij schizofrene patiënten, is de relatie tussen beide aandoeningen niet eenduidig. Onderzoek naar een mogelijk verband is dan ook nog beperkt en methodologisch niet altijd even sterk. Verder onderzoek is dan ook noodzakelijk.

Omdat een aantal kinderen, gediagnosticeerd met ADHD, later schizofrenie ontwikkelt, is het aangewezen om zeer zorgvuldig te zijn bij het stellen van de diagnose ADHD en te screenen op indicatoren die wijzen op een verhoogde gevoeligheid voor (schizofrene) psychose.

Referenties

1. Rösler M, Casas M, Konofal E, Buitelaar J. Attention deficit hyperactivity disorder in adults. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2010;11:684-98.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th ed. Washington: American Psychiatric Association; 1994.
3. Faraone S, Sergeant J, Gillberg C, Biederman J. The worldwide prevalence of ADHD: Is it an American condition? *World Psychiatry* 2003;2:104-13.
4. Biederman J, Faraone S. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005;366:237-48.
5. Buitelaar J. *Epidemiological aspects: what have we learned over the last decade?* In: *Hyperactivity and attention disorders of childhood*. Edited by: Sandberg S. Cambridge: Cambridge University Press; 2002. pp. 30-64.
6. Mannuzza S, Klein R, Moulton J. Persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into adulthood: what have we learned from the prospective follow-up studies? *Journal of attention disorders* 2003;7:93-100.
7. Fayyad J, De Graaf R, Kessler R, et al. Cross-national prevalence and correlates of adult attention deficit hyperactivity disorder. *British Journal of Psychiatry* 2007;190:402-9.
8. Kessler R, Adler L, Berkley R, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *American Journal of Psychiatry* 2006;163:716-23.
9. Zito J, Safer D, dosReis J, Boles M, Lynch F. Trends in the prescribing of psychotropic medications to preschoolers. *Journal of the American Medical Association* 2000;283:1059-60.
10. Vinker S, Vinker R, Ehayany A. Prevalence of methylphenidate use among Israeli children: 1998-2004. *Clin Drug Investig* 2006;26:181-7.
11. Winterstein A, Gerhard T, Shuster J, Johnson M, Liu H. Utilization of pharmacological treatment in youth with attention deficit/hyperactivity disorder in Medicaid database. *Annual Pharmacotherapy* 2008;42:24-31.
12. Salmelainen P. Trends in the prescribing of stimulant medication for the treatment of attention deficit hyperactivity in children and adolescents in NSW. NSW Department of Health, Sydney, Australia; 2002.
13. Center for Disease Control and Prevention (CDC). *Mental Health in the United States. Prevalence of diagnosis and medication treatment for attention-deficit hyperactivity disorder*. *Morb Mortal Wkly Rep* 2003;54:842-7.
14. Van den Ban E, Souverein P, Swaab H, et al. Trends in incidence and characteristics of children, adolescents and adults initiating immediate- or extended-release methylphenidate or atomoxetine in the Netherlands during 2001-2006. *Journal of Child and Adolescent psychopharmacology* 2010;20:55-61.
15. Poulton A. Long-term outcomes of stimulant medication in attention-deficit hyperactivity disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2006;6:551-61.
16. Marenco S, Weinberger D. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: following a trail of evidence from cradle to grave. *Development and Psychopathology* 2000;12:201-527.
17. Egan M, Goldberg T, Gscheide T, et al. Relative risk of attention deficits in siblings of patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 2000;157:1309-16.

18. Ross R, Heinlein S, Tregellas H. High rates of comorbidity are found in childhood-onset schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2006;88:90-5.
19. Keshavan M, Diwadkar V, Montrose D, Rajarethinam R, Sweeney J. Premorbid indicators and risk for schizophrenia: a selective review and update. *Schizophrenia Research* 2005;79:45-57.
20. Keshavan M, Sujata M, Mehra A, Montrose D. Psychosis proneness and ADHD in young relatives of schizophrenia patients. *Schizophrenia Research* 2002;59:85-92.
21. Öner O, Munir K. Attentional and neurocognitive characteristics of high-risk offspring of parents with schizophrenia compared with DSM-IV attention deficit hyperactivity disorder children. *Schizophrenia Research* 2005;76:293-9.
22. Elma I, Sigler M, Kronenberg J, et al. Characteristics of patients with schizophrenia successive to childhood attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Israelian Journal of Psychiatry and related science* 1998;35:1280-6.
23. Karatekin C, White T, Bingham C. Shared and non-shared symptoms in youth-onset psychosis and ADHD. *Journal of Attention disorders* 2009;14:21-31.
24. Kumra S, Jacobsen L, Lenane M, et al. 'Multidimensional impaired disorder': Is it a variant of very-early-onset schizophrenia? *Journal of the American academy of child and adolescent psychiatry* 1998;37:91-9.
25. Niemi L, Suvisaari J, Tuulio-Henriksson A, Lönqvist K. Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: evidence from high-risk studies. *Schizophrenia Research* 2003;60:239-58.
26. Schaeffer L, Ross R. Childhood onset schizophrenia: premorbid and prodromal diagnostic and treatment histories. *Journal of the American Academy of child and adolescent Psychiatry* 2002;41:539-45.
27. MTA Cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal treatment Study of children with ADHD. *Archives of General Psychiatry* 1999;56:1073-88.
28. Angrist B, Lee H, Gershon S. The antagonism of amphetamine-induced symptomatology by a neuroleptic. *American Journal of Psychiatry* 1974;131:817-9.
29. Harris D, Batki S. Stimulant psychosis: symptom profile and acute clinical course. *American Journal of Addictions* 2000;9:28-37.
30. Volkow N, Wang G, Fowler J, et al. Dopamine transporter occupancies in the human brain induced by therapeutic doses of oral methylphenidate. *American Journal of Psychiatry* 1998;155:1325-31.
31. Shoptaw S, Kao U, Ling W. Treatment for amphetamine psychosis. *Cochrane database of systematic reviews*; 2009.
32. Leelahanaj T, Kongsakon R, Netrakom P. A 4-week double-blind comparison of olanzapine with haloperidol in the treatment of amphetamine psychosis. *Journal of the medical association of Thailand* 2005;88(Suppl. 3):43-52.
33. Charach A, Ickowicz A, Schachar R. Stimulant treatment over five years: adherence, effectiveness, and adverse effects. *Journal of American Child and Adolescent Psychiatry* 2004;43:559-67.
34. Schachter H, Pham B, King J, Langford S, Moher D. How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal* 2001;165:1475-88.
35. Gillberg C, Melander H, von Knorring A, et al. Long-term stimulant use treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder symptoms. A randomized, double-blind placebo controlled trial. *Archives of General Psychiatry* 1997;54:857-64.
36. FDA Medwatch. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) drug products: medication guides required to alert patients to possible cardiovascular and psychiatric risks; 2007. Beschikbaar op: www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#ADHD.
37. Mosholder A, Gelperin K, Hammad T, Phelan K, Johann-Liang R. Hallucinations and other psychotic symptoms associated with the use of attention-deficit hyperactivity disorder drugs in children. *Pediatrics* 2009;123:611-6.
38. Cherland E, Fitzpatrick R. Psychotic side effects of psychostimulants: a 5-year review. *Canadian Journal of Psychiatry* 1999;44:811-3.
39. Shihib S, Chalhoub N. Stimulants induced psychosis. *Child and adolescent mental health* 2009;14:20-3.
40. Henderson T, Hartman K. Agression, mania and hypomania induction associated with atomoxetine. *Pediatrics* 2004;114:895.
41. Schmidt K, Freidson S. Atypical outcome in attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of American Child and Adolescent Psychiatry* 1990;29:566-70.
42. Delbello M, Soutullo C, Hendrickx W, et al. Prior stimulant treatment in adolescents with bipolar disorder: association with age at onset. *Bipolar disorders* 2001;3:53-7.
43. Curran C, Byrappa N, McBride A. Stimulant psychosis: systematic review. *British Journal of Psychiatry* 2004;185:196-204.
44. Castellanos F, Lee P, Sharp W, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Medical Association* 2002;288:1740-8.
45. Andersen S. Stimulants and the developing brain. *Trends in pharmacological sciences* 2005;26:237-43.
46. Andersen S, Navalta C. Altering the course of neurodevelopment: a framework for understanding enduring effects of psychotropic drugs. *International Journal of developmental Neuroscience* 2004;22:423-40.
47. Findling R, Biederman J, Willens T, et al. Short- and long-term cardiovascular effects of mixed amphetamine salts extended release in children. *Journal of pediatrics* 2005;147:348-54.
48. Riddle K, Rapoport J. A 2-year follow-up of 72 hyperactive boys. Classroom behavior and peer acceptance. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1978;162:126-34.
49. Ackerman P, Dykkan R, Peters J. Teenage status of hyperactive and nonhyperactive learning disabled boys. *Journal of orthopsychiatry* 1977;47:577-96.
50. Blouin A, Bornstein L, Trites R. Teenage alcohol use among hyperactive children: a five-year follow-up study. *Journal of pediatric psychology* 1978;3:188-94.
51. Loney J, Whaley-Klahn M, Ponto L, Adney K. Predictors of adolescent height and weight in hyperkinetic boys treated with methylphenidate. *Psychopharmacological Bulletin* 1981;17:132-4.
52. Paternite C, Loney J, Salisbury H, Whaley M. Childhood inattention-overactivity, aggression, and stimulant medication history as predictors of young adult outcome. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 1999;9:169-84.
53. Hechtman L, Weiss G, Perlman T. Young adult outcome of hyperactive children who received long-term stimulant treatment. *Journal of the American Academy of child and adolescent Psychiatry* 1984;23:261-9.
54. Gittelman R, Mannuzza S, Shenker R, Bonagura N. Hyperactive boys almost grown up: I. Psychiatric status. *Archives of General Psychiatry* 1985;42:937-47.
55. Mannuzza S, Klein R, Bessler A, Malloy P, La Padula M. Adult outcome of hyperactive boys. Educational achievement, occupational rank, and psychiatric status. *Archives of General Psychiatry* 1993;50:565-76.
56. Barkley R, Fisher M, Edellbrock C, Smallis L. The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: I. An 8-year prospective follow up study. *Journal of the American Academy of child and adolescent Psychiatry* 1990;29:546-57.
57. Barkley R. Attention-deficit hyperactivity disorder. In: Mash EJ, Barkley RA, red. *Child Psychopathology* (2nd ed., pp. 75-143). New York: Guilford; 2003.
58. Fisher M, Barkley R, Smallish L, Fletcher K. Young adult follow-up of hyperactive children. Self-reported psychiatric disorders, comorbidity and the role of childhood conduct problems and teen CD. *Journal of Child Psychology* 2002;30:463-75.
59. Safer D, Allen R, Barr E. Depression of growth in hyperactive children on stimulant drugs. *New England Journal of Medicine* 1972;287:217-20.
60. Biederman J, Wilens T, Mick E, Spencer T, Faraone S. Pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder reduces risk for substance use disorder. *Pediatrics* 1999;104:20-5.
61. Huss M, Lehmkuhl U. Methylfenidat and substance abuse: a review of pharmacology, animal and clinical studies. *Journal of attention disorders* 2002;6(Suppl. 1):S65-71.
62. Weiss R, Stein M, Trommer B, Refetoff S. Attention-deficit hyperactivity disorder and thyroid function. *Journal of Pediatrics* 1993;123:539-45.
63. Lambert N, Hartsough C. Prospective study of tobacco smoking and substance dependencies among samples of ADHD and non-ADHD participants. *Journal of learning disabilities* 1998;31:533-44.
64. FDA. Drug safety and risk management advisory committee meeting, feb 9, 2006. Rockville (MD): US Food and Drug Administration; 2006.
65. Rapport M, Moffitt C. Attention deficit/hyperactivity disorder and methylfenidat: a review of heught/weight, cardiovascular and somatic complaint side effects. *Clinical Psychological Review* 2002;22:1107-33.
66. Samuels J, Franco K, Wan F, Sorof J. Effect of stimulants on 24h ambulatory blood pressure in children with ADHD: a double-blind, randomized, cross-over trial. *Pediatric Nephrology* 2006;21:92-5.
67. Wilens T, Hammerness P, Biederman J, et al. Blood pressure changes associated with medication treatment of adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 2005;66:253-9.
68. Weisler R, Biederman J, Spencer T, Wilens T. Long-term cardiovascular effects of mixed amphetamine salts extended release in adults with ADHD. *CNS Spectrum* 2005;10(Suppl. 20):35-43.

69. Wernicke J, Faries D, Girod D, et al. Cardiovascular effects of atomoxetine in children, adolescents and adults. *Drug Safety* 2003;26:729-40.
70. Schelleman H, Warren B, Bilker W, et al. Cardiovascular events and death in children exposed and unexposed to ADHD agents. *Pediatrics* 2011;127:1102-10.
71. Villalba MMO. Sudden death with drugs used to treat ADHD. Rockville (MD): US Food and Drug Administration; 2006, fzb 3.
72. Dalsgaard S, Mortensen P, Frydenberg M, Thomsen P. Conduct problems, gender and adult psychiatric hyperactivity disorder. *British Journal of Psychiatry* 2002;181:416-21.
73. Gibbins C, Weiss M. Clinical recommendations in current practice guidelines for diagnosis and treatment of ADHD in adults. *Current Psychiatry Reports* 2007;9:420-6.
74. National Institute for health and Clinical Excellence. Attention deficit Hyperactivity Disorder. Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults; 2006.
75. Faraone S, Spencer T, Aleardi M, Pagano C, Biederman J. Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of clinical psychopharmacology* 2004;24:24-9.
76. Kooij J, Burger H, Boonstra A, et al. Efficacy and safety of methylphenidate in 45 adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. A randomized placebo-controlled double-blind cross-over trial. *Psychological Medicine* 2004;34:973-82.
77. Spencer T, Biederman J, Wilens T, et al. A large double-blind randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 2005;57:456-63.
78. Ohlmeier M, Prox V, Zhang Y, et al. Effects of methylphenidate in ADHD adults on target evaluation processing reflected by vent-related potentials. *Neuroscience Letters* 2007;424:149-54.
79. Koesters M, Becker T, Kilian R, Fgen J, Weinmann S. Limits of meta-analysis: methylphenidate in the treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology* 2009;23:733-44.
80. Young S, Gray K, Bramham J. A phenomenological analysis of the experience of receiving a diagnosis and treatment of ADHD in adulthood: a partner's perspective. *Attention Disorders* 2009;12:299-307.
81. Safren S. Cognitive-behavioral approaches to ADHD treatment in adulthood. *Journal of clinical Psychiatry* 2006;67(Suppl. 8):46-50.
82. Ramsay J. Current status of cognitive-behavioral therapy as a psychosocial treatment for adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Current Psychiatry Reports* 2007;9:427-33.
83. Ellinwood E, Kilbey M. Fundamental mechanisms underlying altered behavior following chronic administration of psychomotor stimulants. *Biological psychiatry* 1980;15:749-57.
84. Poole R, Brabbins C. Drug induced psychosis. *British Journal of Psychiatry* 1996;168:135-8.
85. Post R, Kopanda R. Cocaine kindling and psychosis. *American Journal of Psychiatry* 1976;133:627-34.
86. Strakowski S, Sax K. Progressive behavioral response to repeated d-amphetamine challenge: further evidence for sensitization in humans. *Biological Psychiatry* 1998;44:1171-7.
87. Strakowski S, Sax K, Setters M, Stanton S, Keck P. Lack of enhanced response to repeated-amphetamine challenge in first-episode psychosis: implications for a sensitization model of psychosis in humans. *Biological psychiatry* 1997;42:749-55.
88. Barch D, Carter C. Amphetamine improves cognitive functioning in medicated individuals with schizophrenia and in healthy volunteers. *Schizophrenia Research* 2005;77:43-58.
89. Greenhill L. Attention-deficit/hyperactivity disorder: the stimulants. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America* 1995;4:123-68.
90. Lieberman J, Kane J, Alvir J. Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology* 1987;91:415-33.
91. Nolte S, Wong D, Larchford G, Boyle O. Amphetamines for schizophrenia. *Cochrane database of systematic reviews* 2004;3.
92. Modell W, Hussar A. Failure of dextroamphetamine sulphate to influence eating and sleeping patterns in obese schizophrenic patients. *Journal of the American Medical Association* 1965;193:275-8.
93. Mathew R, Wilson W. Changes in cerebral blood flow and mental state after amphetamine challenge in schizophrenic patients. *Neuropsychobiology* 1989;21:17-23.
94. Wolkin A, Angrist B, Wolf A, Brodie J. Effect of amphetamine on local cerebral metabolism in normal and schizophrenic subjects as determined by positron emission tomography. *Psychopharmacology* 1987;92:241-6.
95. Wolkin A, Sanfilippo M, Angrist B, et al. Acute d-amphetamine challenge in schizophrenia: effects on cerebral glucose utilization and clinical symptomatology. *Biological Psychiatry* 1994;36:317-25.
96. Modell W, Hussar A. Failure of dextroamphetamine sulphate to influence eating and sleeping patterns in obese schizophrenic patients. *Journal of the American medical Association* 1965;193:275-8.

The work of the Belgian Discussion Board on AntiPsychotic Treatment is performed in scientific collaboration with the Janssen Academy.

