

DİKKAT AZLIĞI - HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞUNUN İLAÇLA TEDAVİSİNDE YENİLİKLER

Dr. Atilla Turgay*

ÖZET

Bu makalede dikkat azlığı - hiperaktivite bozukluğunun ilaçla tedavisindeki yenilikler gözden geçirildi.

Anahtar Kelimeler : Dikkat Azlığı - Hiperaktivite Bozukluğu, Trisiklik Antidepresanlar , Santral Sinir Sistemi Uyarıcıları, Antihistaminik İlaçlar

Klinik Psikofarm. Bül.; 4:1-4,(7- 25)1994

SUMMARY

The Recent Developments of Drug Treatment in Attention Deficit - Hyperactivity Disorder

In this article, the recent developments of drug treatment in attention deficit -hyperactivity disorder is reviewed.

Key Words : Attention Deficit - Hyperactivity Disorder, Tricyclic Antidepressants, Central Nervous System Stimulants, Antihistaminic Drugs

Bull.Clin.Psychopharm.; 4:1-4,(7-25)1994

*Çocuk Psikiyatrisi Profesörü, Michigan Eyalet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri ve Pediyatri Öğretim Üyesi.

Dikkat azlığı ve hiperaktivite bozukluğu (DAHB) 18 yaş altındaki çocuk ve gençler toplumunda %5-20 arasında raslanan, oldukça yaygın bir psikiyatrik bozukluktur. DAHB'nin ilaç tedavisine çok iyi cevap vermesi, son yıllarda dikkatleri bu bozukluğa çevirmiştir.

Dikkat azlığı ve hiperaktivite bozukluğunda ilaç tedavisinin gelişimindeki olumlu ilerlemeler çocuk ve gençlerde psikotropik ilaç kullanılmasını derinden etkilemiş, ilaç tedavisinden umutları ve bu alandaki araştırmaları artmıştır. Günümüzde dikkat azlığı ve hiperaktivite bozukluğunda (DAHB) farmakolojik tedavide dört ana grupta inceleyebileceğimiz bir tedaviden söz edebiliriz: 1)MSS uyarıcıları, 2)antidepresanlar, 3)antihistaminik, nöroleptik, sedatif ve diğer ilaçlar, ve 4)araştırılmakta olan yeni ilaçlar ve yaklaşımlar. Bu ilaç gruplarından ne zaman, hangisinin ve ne uzunlukta kullanılacağına karar verirken şu noktalara dikkat edilmelidir: 1)Hastanın kilo ve boyu, 2)diğer psikiyatrik bozukluklar, 3)hastada varolabilecek ve ilaç seçimini etkileyecek diğer sık rastlanan epilepsi ve enüresis gibi diğer bozuklukların varolup olmaması, 4)hastanın diğer ilaçlara tepkisi ve gösterilen yan etkiler.

Bir çok psikiyatrik bozuklukta olduğu gibi, bir çok hastada psikiyatrik bozukluklar da DAHB ile birarada bulunabilir. Bu birarada bulunma sıklığı bazı çalışmalarda %60-70'e

kadar yükselmiştir. DAHB'nda en sık birlikte raslanan bozukluklar başkaldırım ve meydan okuma bozukluğu (oppositional-defiant bozukluk), davranım (conduct) bozukluğu ve öğrenme bozukluklarıdır. Ayrıca, gerek uzun süre MSS uyarıcısının kullanılması, gerekse bu hastalarda ilaç ve alkol tutkunluğu ve sık olarak cezalanma ve başarısızlık gösterme olasılığı bu hastaları depresyon da yatkın duruma getirir.

DAHB'li çocuk ve gençlerde MSS uyarıcılarının sıklıkla iştah kaybı ve kilo kaybına yol açmaları da tedaviye başladığında çocuğun boy ve kilosunun ekranlarından ne kadar farklı olduğunun değerlendirilmesini ve seçilecek tedavide bu sorunun göz önünde tutulmasını gerektirir. Çocuk ve gencin boy ve kilo bakımından önemli geriliği, uyarılara bir süre ara verilip antidepresanlara dönülmesini gerektirebilir.

Trisiklik antidepresanların yan etkileri uyarıcılardan çok farklıdır. Örneğin, uyarıcılar çoğu hastada iştah kesilmesi ve kilo kaybına ve uykusuzluğa yol açarken, trisiklik antidepresanlar ise uyku düzenleyicisi olarak da etki gösterirler, kilo kazanmasına neden olabilirler.

Bazı hastalarda ilacın istenilir etkileri kadar, yan etkileri de aranan nitelikte olabilir. Aşırı aktivitesine karşın gene de aşırı kilolu olan gençler, uyarıcıların kilo kaybına yol açıcı etkisinden hoşnut kalırlar.

MSS UYARICILARI

Önce sadece DAHB tanısı konulan ve başka birlikte olabilecek psikiyatrik, diğer tıbbi ve nörolojik durumların olmadığı hastaların tedavisinden söz etmek gerekir. Hastada olabilecek diğer tıbbi hastalıklar ve özellikle uyarıcıların kullanılması uygun olmayan hipertiroidi ve yüksek kan basıncı olduğu durumlar ayırıldıktan sonra, uyarıcıların kullanılmasında aşağıdaki sıra izlenmelidir: 1)Çocuk altı yaşında ya da üzerinde ise ilk seçilecek ilaç methylphenidate (Ritalin), altı yaşından küçük ise dextroamphetamine (Dexedrin) olmalıdır. Kuzey Amerikada altı yaşından küçük çocuklarda methylphenidate kullanılması, bu konuda yeterince çalışma olmadığı gerekçesi ile kısıtlanmıştır. 2)Ritalin'in başarılı olmadığı ya da yan etkilerinin fazla ve kalıcı olduğu durumlarda ikinci seçe-

nek olarak dextroamphete - tamine kullanılmalıdır. 3)Bu iki ilacın başarısızlığında bazı klinisyenler, etkileri ve yan etkileri çok benzeyen bir üçüncü MSS uyarıcısını, pemoline'i (Cylert) kullanmayı istemezler. Bazıları ise pemoline kullanmadan daha sonraki ilaç grubu trisiklik antidepresanlara geçmezler. Bu bölümün yazıları ise , iki kere uyarıcı ilaç kullanıp yan etkilerinin benzerliği nedeni ile klinik uygulamaların başarısız olduğu kabul edilen hastalarda, yan etki özellikleri çok benzeyen pemoline ile de aynı sorunların çıktığı düşünerek antidepresif tedaviyi önerir.

Eğer ilk iki uyarıcının başarısızlığı yan etkilerinin çokluğundan değil fakat ilaç dozu kullanılabilir en yüksek noktaya geldiği halde olumlu cevap alınmadığı için başka ilaca geçiş öneriliyorsa, o zaman üçüncü ilaç ola-

rak, antidepresanlara geçmeden önce ,pemoline (Cylert)in bir kere denenmesi önerilir. Ayrıca, hastada trisiklik antidepresan kullanmakta tereddüt ettiğimiz EKG bozuklukları, kalp iletim bozuklukları varsa, bu durumlarda antidepresanlara geçmektense bir üçüncü MSS uyarıcısı olan pemoline (Cylert) denenmelidir. Pemoline'den çekinme yaratan ve onu üçüncü sıraya iten en önemli yan tesiri, bazı hastalarda karaciğer toksisitesi yaparak

sarılık olmasına yol açmasıdır. Pemolin'in, uyarıcı ilaçlara karşı metabolizması hızlı olup , çok sık dozda ilaç gerektiren hastalarda, yarı ömrünün en uzun oluşu ile, bazı yönlerden diğer uyarıcılardan daha olumlu sonuç verebilir.

Aşağıdaki tablo, MSS uyarıcısı ilaçları, ortalama etki sürelerini ve ortalama dozlarını özetlemektedir.

Tablo-1: DAHB Tedavisinde Kullanılan Uyarıcı İlaçlar

İlacın Kimyasal ve ticari ismi	Bulunan Şekli	Ortalama dozu (tek uygulama)
methylphenidate (Ritalin)	5 mg tablet 10 mg tablet 20 mg tablet 20 mg.uzun etkili tablet	2.5-25 mg
dextroamphetamine (Dexedrine)	5 mg tablet 10 mg tablet 15 mg tablet 5 mg/5 ml şurup	2.5-20 mg
pemoline (Cylert)	18.75 mg 37.5 mg 75 mg	8.75-112.5 mg (günde bir kere verilir)

Aşağıdaki tablo, bu ilaçların önemli farmakokinetik özelliklerini göstermektedir.

Tablo.2: MSS Uyarıcılarının Farmakokinetikleri

İlaç	en yüksek serum düzeyine ulaşım süresi	etki süresi	
methylphenidate (Ritalin)	kısa etkili:1.9 saat (0.3-4.4 saat) uzun etkili: 2-3 saat	2-2.5 saat	3-5 saat
dextroamphetamine (Dexedrine)	kısa etkili tablet: 2 saat uzun etkili tabl:2-4 saat	çocuklarda 6-8 saat erişkinde 10-12 saat	10-12 saat 12-14 saat
pemoline (Cylert)	2-4 saat	8-12 saat	12-16 saat

İlaçların farmakokinetiklerinin bilinmesi, onların en etkin biçimde kullanılmasını sağlar.

Uzun Süreli Uyarıcı İlaçların Kullanılması

Yukarıdaki tablodan görüldüğü gibi, bu üç ilacın serumda yükseliş ve yarı ömürleri oldukça değişiktir. Methylphenidate ve dextroamphetamine'in uzun etkili tabletlerinin oluşu da bir yanda önemli yararlar sağlanmakta, diğer yandan da hem hekimde hem de hastalarda ve anne-babalarda (ebeveynde) karışıklık yaratmaktadır. Çocuk ve gençlerde gelişim ve büyümenin de etkisi ile ilaç metabolizmasında çok geniş değişimler görülür. Uyarıcılardan birine karar verilince ilacın o çocuk ve gençte nasıl bir etki göstereceğinin ve etkisinin ne kadar süreceğinin test edilmesi gerekir. Bu işlem, pemoline kullanıldığı durumlarda o kadar kolay değildir, çünkü pemolinin etkisinin görülmesi için birkaç hafta geçmesi gerekir. Methylphenidate ve dextroamphetamine'de küçük terapötik dozun bir kaç gün verilerek etkilerinin hasta, ailesi ve öğretmenlerince gözlenmesi gerekir. İlacın etkisinin dört saat sürdüğü saptanırsa, ilk verilisten 3.5 saat sonra yeniden verilmesi beklenir. Etkinin daha uzun ve daha kısa sürdüğü durumlarda çocuğun ihtiyacına göre verilimler

arasında kaç saat geçmesi gerektiği ayarlanmalıdır. Bir çok çocuk ve gençte kısa süreli ilacın etkileri 4 saat kadar sürdüğünden sabah ve öğle dozları uygun olur.

Günde 3-4 kere ya da daha sık ilaç verilmesi gereken durumlarda uzun etkili ilaçların denenmesi gerekir. Uzun etkili ilaçların istenilen etkilerinin başlaması bazen bir iki saat ya da daha fazla zaman alacağı için onların etkisi başlayınca kadar geçen zamanda ilaç etkinliğini başlatmak için, yavaş etkili ilaçla hızlı etkili ilacın sabah dozunun birlikte vermek yararlı olur. Sadece uzun etkili ilacı alan çocuklarda sabahın ilk saatlerinde öğretmenlerin çocuğun davranışından yakındığı görülür. Uzun etkili uyarıcılar kullanılmazdan önce hastanın toplam ne dozda ilaca gereksinimi olduğunun kısa süreli ilaçlarla saptanması uygun olur, çünkü uzun süreli ilaçla gerekli günlük dozu saptamak çok güçtür. Son çalışmalar, uzun etkili ilaçların %20-30 kadarının bedenden kullanılmadan atıldığını göstermiştir. Kısa süreli ilacın toplam dozu hesaplandıktan sonra bunun %20 sinin

kısa süreli uyaran olarak sabah erkenden verilmesi, %20 sinin de öğleden sonra gene kısa süreli uyaran olarak 4 civarında verilmek üzere saklanması önerilir. Geriye kalan miktara %20-25'de vücuttan kullanılmadan atılacak miktarının eklenmesi ile sabah erkenden ne dozda yavaş etkili uyaran ilaç verileceği saptanabilir.

Aşağıdaki reçete örneğinde, 10 yaşında bir çocuk için kısa süreli methylphenidate'in bir hafta kadar günlük 50 mg toplam doz gerektiği saptanmıştır. Bu çocuğa günde dört kere tekarlama yapılmazsa belirtilerin gün boyunca düzenli olarak kontrol edilemediği görülmüş ve kısa süreli ilaç kullanımına bir de uzun sürelinin eklenmesine karar verilmiştir. Aşağıdaki örnek reçete, uyaran ilaç kullanılarak kısa süreli ve uzun süreli methylphenidate'in nasıl dengeleneceğine örnek olarak verilmiştir:

Rx 1) methylphenidate kısa etkili tablet (10 mg) Sabah kahvaltıdan sonra 1 tablet

2) methylphenidate uzun etkili tablet (40

mg) Sabah kahvaltıdan sonra 1 tablet

3) methylphenidate kısa etkili tablet (10 mg) akşam üzeri saat 4 de bir tablet

Bazı çocuklarda ise uzun süreli ilacın etkisi bir saatten daha kısa sürede başlayabilir. Aynı zamanda, günde bir kere ve yalnızca sabah kullanılan uzun etkili uyarcı ilacın etkisi de gün boyunca sürebilir. Böyle hastalarda daha başka ilaç gerekemeyebilir. Günde bir kere alınması ve tekrarlanma sorumluluğunun okula ve çocuğa bırakılmaması nedeni ile hemen her çocukta kısa süreli ilaç ile uzun süreli ilacın etkilerinin ve yan etkilerinin karşılaştırılmasında yarar görülür. Bazı hastalarda uzun süreli ilaç kullanarak yan etkilerin şiddetinde önemli değişimler yapabildiğimiz gözlemlendi. Yan etkilerin de istenilen etkiler gibi, serumdaki ilaç düzeyine uygun düşen sık alçalıp yükselmeler görülen hastalarda bu yan etkilerin uzun süreli uyaranlarla azalıp azalmayacağını uygulanarak bulunması yararlı olabilir.

Kullanılma Sıklığı ve Doz Ayarlanması

Uyarcı ilaçların günde kaç kez ve haftanın kaç günü verileceği önemli bir karardır ve bunun aydınlatılmasında çocuk ve erişkinin okul saatleri dışında da ilaca gereksinimi olup olmadığını belirlenmesi gerekir. Uyarcıların en etkin oldukları davranışlar dikkat ve konsantrasyon azlığı, yerinde duramama, aşırı aktivite ve saldırgan davranıştır. DAHB'nda bazı çocuklarda dikkat azlığı ve konsantrasyon güçlükleri daha çok okulda ve öğrenmeyi güçleştiren bir biçimde kendini göstermektedir. Bu çocuklarda özellikle ilkokulun ilk bir iki yılında okul saatleri dışında ilaç kullanmak gerekemeyebilir. Aşırı hareketliliği ve saldırganlığı okul günleri ve saatleri dışında da önemli bir sorun olan çocuklarda ise ilacın günde üç kere ve haftanın yedi günü kullanılması gerekebilir.

İlk birkaç günlük denemeden sonra doz artırması dereceli olarak yapılmalıdır. Methylphenidate'in altı yaşından küçükle-

re verilmesi önerilmemektedir. Altı yaş ve üzerindeki çocuklara ise günde 5 mg, sabah kahvaltıdan sonra ve öğle yemeğinden sonra vererek başlanabilir. İlacın etkin olduğu durumlarda olumlu etkilerin ilacın alınmasından 20 dakika kadar sonra ortaya çıkmasına sıklıkla rastlanabilir.

Dozun haftada 5 ile 10 mg arasında yavaş yavaş artırılması önerilir. Yan etkilerin sorun olmaya başladığı durumlarda bu yan etkilerin olmadığı bir önceki doza geri dönülüp birkaç gün beklenmesi ve azaltılıp artırmalar arasında bir hafta değil fakat iki hafta beklenmesi yan etkilere alışımı sağlayabilir. En fazla kullanılabilen doz günde toplam 60 mg olarak belirlenmiştir. Bir çok hastada gereken ortalama doz genellikle 0.3-0.7 mg/kg/(doz) olarak değişir ve günde iki yada üç kere tekrarlanabilir.

Günlük ortalama doz ise 0.6—2.1

kg/mg/gün olarak saptanmıştır. Daha az dozlara cevap vermeyen çocuk ve gençlerde, izin verilmiş olan en yüksek dozun iki hafta kullanılması ile de gereken tepki görülüyorsa başka bir ilaca geçilmek üzere tedavi kesilmesi ve bir iki gün aradan sonra sıradaki ilaçla tedaviye başlanmalıdır.

Çocuk ve gençlerde metabolizma-daki sık değişimler, kilo ve boy artışı, fiziksel aktivitede değişimler ilaçların yıkımını da etkiler. Bazı çalışmalar uzun zaman uyarıcı ilaçların kullanılması durumunda tolerans geliştiğini de ileri sürmüştür. Büyüme ve uzun süre kullanılması ile ilacın dozunda her birkaç ayda bir yeniden düzenlemeler ve genellikle de doz arttırmalar gerekebilir.

Dextroamphetamine altı yaşından küçük çocuklarda ilk seçilecek uyarıcı ilaçtır. 3-5 yaş arası çocuklarda günde 2.5 mg ile başlanıp haftada ya da iki haftada bir kere 2.5 mg doz artırılması uygundur. 6 yaş ve yukarındaki çocuklarda günde 5 mg lık doz ile başlanıp dereceli olarak doz en iyi tepki alınca kadar artırılır. Genellikle günde 40 mg dan yüksek dozlar gerekmez. Bazı hastalarda en yüksek izin verilen doz olan günde toplam

60 mg'a kadar doz artışı gerekebilir. Bir çok hastada bir kerede verilecek doz ortalama 0.15-0.5 mg olup, günde iki üç kere tekrarlanması gerekebilir. Günlük toplam ortalama doz ise kilograma 0.30 mg ile 1.5 mg arasında değişir.

Pemoline 6 yaşından küçük çocuklarda onaylanmamıştır. 6 yaşından büyüklerde ise günde bir kere 37.5 mg verilerek tedaviye başlanması önerilir. Bu doz haftada 18.75 mg. lık artışlarla istenilen sonuç alınana kadar sürdürülür. En yüksek günlük doz 112.5 mg olarak saptanmıştır. Pemoline günde yalnızca bir defa ve sabahları verildiğinden, okulda ilacın alınmasının ortaya çıkardığı olumsuz koşullardan uzaklaşmış oluruz. Bu ilacın olumsuz yönleri etkisinin başlamasının diğer uyarılara kadar hızlı olmayıp bir kaç haftayı bulması be klinik etkinliğinin de daha az olusudur. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk ancak vakaların yüzde 1 ile 3'ünde görülüp ilacın kesilmesi ile ortadan kalkar. Gene de her altı ayda bir karaciğer fonksiyon testlerinin yapılması önerilir.

Uyarıcıların Yan Etkileri

MSS uyarıcılarının yan etkileri birbirlerine benzer. Genellikle methylphenidate'in yan etkilerinin dextroamphetamine'den daha az şiddetli olduğu bulunmuştur. Yan etkiler birçok hastada hemen ilacın kesilmesine vardi-racak kadar şiddetli değildir. Yan etkilerin birçoğu dozla ilgili olup düzenlenmesi ile ya da bir kaç hafta beklenmesi ile kendiliğinden ortadan kalkar. Çocuk ve gençlerin %1-3 kadarını, en düşük dozlarda bile ciddi yan etkiler gösterebilirler ve uyarıcı ilaçları rahat kullanamazlar. Bir çalışmada 377 hastanın yan etkileri gözden geçirildiğinde methylphenidate kullananların %1.1 inde, dextroamphetamine kullananların ise %4.3 ünde ilaca başladıktan çok kısa bir süre sonra yan etkilerin şiddeti nedeni ile ilaç kesildiği bulunmuştur.

En önemli yan etkiler uyku bozuklukları, aştah azalması, kilo kaybı ya da kilo almanın durması ve çok yavaşlaması, karın ve baş ağ-

rısı, tasikardi, kolay öf kelenme, üzüntü, sık ağlama, susuzluk hissi, bulantı ve kan basıncında yükselmelerdir. Bu yan etkilerin birçoğu birkaç hafta içinde azalıp hasta kaybolabilir. Kardiyovaskular yan etkilerde azalma diğerlerinden daha azdır. Pemolin alan hastaların %3 kadarında hepatit gelişmiştir.

Boy büyümesi ve beden ağırlığı artışının ilaçlarla baskı altında tutulması konusu üzerinde tartışmalar sürmektedir. Daha yeni araştırmalar bu baskının daha çok ilk yıl ilaç kullanımını ile olduğunu belirtmektedir. Dextroamphetamine kullanımında bu yan etki daha belirgindir. Uyarıcıların büyümeyi azaltıcı etkilerinin daha çok iştah kaybolmasına bağlı yiyecek azalımı ile ya da kanda dolaşan büyüme hormonunun baskı altında tutulması ile ilgili olduğu düşünülebilir.

Uyarıcı ilaçların hepsinin en önemli yan

etkilerinden birisi iştah kesilmesi olduğundan, bu ilaçların kahvaltıda sonra ve öğle yemeğinden sonra verilmesi önerilir. Uyarıcıların iştah kesici etkisi özellikle akşamları azalır. Yemek saatlerinin değiştirilmesi ve geciktirilmesi, besin ve kalori alınmasında azaltma yapılmadan, kilo kaybını önleyebilir. Uyarıcı ilaçların en olumsuz yan etkilerinden birisi de uyku kaybı olduğundan, ve bu etki ilacın son alınmasından sonra 5-6 saat sürebildiği için akşam üzeri saat 4 ya da 5 den sonra uyarıcı ilaç verilmemesi gerekir.

Plasebo kontrollü çalışmalarda uyarıcı ilaç alan çocuk ve gençlerin yarısından fazlasında iştah azalması, uykusuzluk, gerginlik ve kaygı, kolaylıkla ağlama gibi yan etkiler görülmüştür. Hastaların üçte birinde baş ve karn ağrısı yakınmalarına raslanmıştır, ancak bu yakınmaların ilaç kullanımından da önce görülmüş olması en azından hastaların bir kısmında bu belirtilerin kesinlikle ilaç yan etkisi olmayabileceğini düşündürmektedir.

Hastaların % 1'den daha azında ilaç kullanma ile ilgili olabilecek tikler gelişmiştir. Bazı tek vakalı yayınlarda uyarıcı ilaçların geri

dönüşü olmayabilen Tourette sendromu yarattığı önerilmişse de bu konu çok tartışmalıdır. Hastaların ortalama %10 unda, uyarıcı ilaçların varolan tikleri artırdığı bildirilmiştir. Bazı çocuklarda dudaklarını yalama, dudaklarını ısırma, parmak derilerini çıkarma gibi bir davranış gelişebilir ve bu davranışlar genellikle dozun azaltılması ile düzelir. Tikler gelişir gelişmez uyarıcı ilaçlar kesilmelidir. İlaç kesildikten sonra tikler genellikle 7-10 günde düzelir. İlaç kesiminden sonra tikler düzelir fakat çocuğun diğer hastalık belirtileri şiddetle geri gelirse, uyarıcı ilaca çok düşük dozla yeniden başlanıp yavaş artırımlar yapılabilir. Tikler düşük dozda da geri gelirse, başka ilaçlar, belki de TCA denenmesi düşünülebilir.

Gerekenden fazla dozda verilen uyarıcı ilaç, belli alanlarda "aşırı dikkat ve odaklaşma" yaratarak çocuk ve gencin öğrenmesine olumsuz yönde etki gösterir.

Oldukça ender olmakla birlikte, uyarıcı ilaçların gelip geçici psikotik tablolar yarattığı bilinmektedir. Bu, genellikle yüksek doz ilaç alan çocuklarda görülür.

İlaç-İlaç Etkileşimleri

MSS uyarıcıları MAO inhibitörleri ile birlikte kullanılmamalıdır, MAO kullanımının sonlandırılmasından sonra en az 14 gün geçmeden MSS uyarıcıları verilmemelidir, böyle yapılmazsa hastada hipertansif kriz olabilir. Bazı anababalar uyarılara rağmen eskiden iyi cevap verdiği düşüncesi ile uyarıcı ilaçları da karıştırdıklarında ölüme kadar varabilen hipertansif krizler olacağı nedeni ile bu alanda çalışan ve sözü geçen yazarlar DAHB da MAO inhibitörlerini bazı hastalarda iyi tepkileri olmakla birlikte, tedavide önermemektedirler.

Trisiklik antidepressanlarla birlikte MSS uyarıcıları kullanınca bu ilaçlar birbirlerinin etkilerini artırır. Stimulanlar amfetaminlerin ve cocaine'in semptomimetik etkilerini artırır, antihistaminlerin ve benzodiazepinlerin sedatif etkilerinin azaltılır.

Lithium, amfetaminlerin uyarıcı etkilerini azaltır. Amfetaminler phenytoin ve phe-

nobarbitalin antikonvulsan etkilerini artırır. Uyarıcı ilaçlar ile antikonvulsan ilaçların aynı anda kullanılmasında ilaç uyumsuzluğu yönünden bir sakınca görülmemiştir.

Astma ve kronik allerjilerin tedavisinde kullanılan birçok ilacın uyarıcı ilaçların semptomimetik etkilerini artırarak carpıntı, baş dönmesi, yerinde duramama gibi etkilere yol açtığı görülmüştür. Bu gibi ilaçları alan çocuklarda pediyatri ya da allerji uzmanı ile danışarak hangi ilaçların kullanılacağına karar verilmesi gerekebilir. Uyarıcı serotonin geri alımı inhibitörlerinin de etkilerini artırır.

Dextroamphetamine, bazı beta adrenerjik antagonistlerin etkilerini azaltır ve phenytoin ve phenobarbital'in barsaktan emilimini azaltabilir. Bu ilaçları kullanan hastalarda belirli aralıklarla serum düzeyine bakılarak bu hastalar gerekenden az antiepileptik verilmesinin önüne geçilebilir.

MSS Uyarıcılarının Etkileri

MSS uyarıcılarının etkin olduğu durumlarda çocuk ve gençlerin saldırgan davranışlarında, dikkat ve konsantrasyonlarında ve diğer genel davranışlarında belirgin olumlu değişiklikler beklenir. Hiperaktivitenin varoluşu hastanın tedaviye olumlu cevap verme şansını yükseltir, bu vakalarda tedaviye olumlu tepki gösterme olasılığı %70-90 arasında değişmektedir. Yalnızca dikkat azlığı olan durumlarda tedaviye cevap verme şansı %55-65 kadardır. Dikkat alanında ve konsantrasyondaki olumlu değişikliklerin çocuk ve gencin

okul karnesinde olumlu değişikliklere yol açması, beklenir ancak bu etkinin görülmesi aylar alabilir.

Öğleden sonraları ve akşamları davranışlarının kötüleşmesine sık rastlanır. Bu, kanda uyarıcıların azalması ya da kaybolması ile ilgilidir. Aşırı uyarılan, çok fazla ilaç alan çocuklarda da bu aşırı uyarılmaya bağlı öğrenme güçlükleri görülür. Bu nedenle her çocuğun gereksinime duyduğu uyarıcı ilacın miktar ve doz değişimlerinin çok dikkatli izlenmesi gerekir.

MSS Uyarıcılarının Etki Mekanizmaları

Dextroamphetamine dopamine ve norepinefrin iletişimini artırır. Bu artışı üç yoldan yaptığı bulunmuştur. 1) sinaps aralığına salınan dopamini artırır, 2) presinaptik sinir hücrelerinin dopamini geri almasını azaltır. 3) MAO aktivitesinin inhibe eder. Ayrıca serotonin kullanımına bağlı sinir hücresi iletişimini de artırır.

Methylphenidate de pre-sinaptik veziküllerden dopamini açığa çıkarır, dopaminin

geri alınımını azaltır, MAO aktivitesini inhibe eder ve post-sinaptik hücre üzerinde uyarıcı etki gösterir ve sinaptik aralıktaki norepinefrini artırır.

Pemoline ise kimyasal yapı bakımından amphetamine'den farklıdır. Sadece hafif bir semptomimetik aktivite gösterir ve etkisini daha çok dopamine bağlı sinir hücresi iletişimi şeklinde gösterir.

Dikkatli Kullanım Gerektiren Durumlar

MSS uyarıcıları tikleri olan hastalarda, Tourette bozukluğu, psikoz, otistik bozukluğu olan hastalarda çok dikkatli kullanılmalıdır. Çünkü uyarıcılar bu bozuklukların şiddetini artırabilirler ya da yatışmış bozuklukların yeniden ortaya çıkmasında rol oynayabilirler. Aşırı anksiyetesi olan çocuklar da uyarıcılara pek iyi cevap vermeyebilirler. Yaşları altıdan küçük ve özellikle de dörtten küçük çocuklarda bu ilaçların etkileri pek iyi bilinmemektedir.

Tikleri olan ya da ailede şiddetli tiklerle giden bozuklukların bulunduğu hastalara uyarıcı ilaçların verilip verilmeyeceği hala tartışılmaktadır.

1520 hastada yapılan bir çalışmada methylphenidate'in hastaların sadece %0.39'unda varolan tikleri artırdığı, %0.92 sinde ise

ilaç tedavisine başlandıktan sonra tiklerin geliştiği saptanmıştır. Bu hastalarda ilacın kesilmesinden sonra kötüleşen tüm tik vakalarında tiklerin şiddeti ilaç alınmasından önceki devreye dönmüştür. İlaçtan sonra başlayan tiklerden hepsi gerilemişlerdir. Başka çalışmalarda da uyarıcıların Tourette hastalığına yol açmadığı, ancak yatkın vakalarda tiklerin gelişimine katkıda bulunduğu kanıtlanmıştır.

Birçok çalışmada tik bozukluğu ya da Tourette hastalığı olanların yarısından fazlasında hiperaktivite ve dikkat azlığı bulguları da olduğu, bu hastalıkların birlikte bulunma olasılığının fazlalığı ortaya çıkmıştır. Bu ilişkilerin doğrudan olarak ilacın yan etkisi olarak görülmesi azalmaktadır.

Bütün bu bulgular, tik ve Tourette hastalığında uyarıcı ilaçlar kullanılmasından vazge-

çilmesinden çok, ilaç kullanılmasının gerekli olduğu hastalarda kullanımın iyi denetlenerek sürdürülmesini destekler gibi görünmektedir. Uyarıların kullanılması ile belirgin olarak kötüleşen tik ve Tourette belirtilerinde ilacın kesilmesi ile düzelme görülmesi böyle vakalarda uyarıcı ilaçlardan uzaklaşmasını gerektirebilir.

Sadece klinik gözlemlere dayalı bazı yayınlarda uyarıcıların epileptik nöbetleri artırabileceği üzerinde durulmuştur. Uyarıcı ilaçlar DAHB belirtilerini azaltıyorlar ve epileptik nöbetleri arttırmıyorlar ise kullanılmaya devam edilmeli fakat epileptik nöbetlerin sıklığı klinik olarak ve EEG ile izlenmelidir. Nöbetlerin uyarıcılarla artışı belirgin ise bu hastalarda uyarıcı ilaçlardan sakınmalıdır.

Etkilerinin yetersizliği ya da yan etkilerinin şiddeti nedeni ile uyarıcılara cevap vermeyen hastalarda kullanılabilecek ikinci ilaç

Antidepresan İlaçlar

Trisiklik antidepresanlar (TCA), DAHB tedavisinde uyarıcı ilaçlardan sonra en sıklıkla kullanılan ilaçlardır. Uyarılara olumlu tepki vermeyen ya da ciddi ve düzeltilmeyen yan etkiler gösteren hastalarda TCA kullanılmalıdır. Bunlardan imipramine ve desipramine en sık kullanılan ve en fazla araştırma yapılmış olanlardır. Ayrıca, nortriptilin, amitriptilin ve klomipramin'in de etkili olduğu gösterilmiştir. Desipramin'in yan etkilerinin diğer antidepresanlardan daha az olduğu gösterilmiştir. TCA'ların DAHB tedavisindeki uzun süreli etkinlik ve güvenilirliklerini gösteren çalışmaların sayısı fazla değildir.

TCA'ların DAHB deki etki mekanizmaları depresyon tedavisindeki mekanizmalarından farklıdır. Klinik etkilerinin ortaya çıkışı antidepresan olarak kullanıldıklarındaki kadar uzun süre beklenmesini gerektirmez, birkaç gün içinde görülebilir. Ayrıca, antidepresan olarak etkin oldukları dozdan çok daha aşağı dozlarda da DAHB tedavisinde olumlu etki gösterebilirler. Bazı çalışmalar, olumlu etkilerinin görülmesi için ancak 3-4 hafta beklendikten sonra "etkisiz" kararı verilebileceğini göstermişlerdir.

grubu trisiklik antidepresiflerdir. Bunların başında desipramine ve imipramine gelir. Bu antidepresanların DAHB nin temel belirtileri üzerine etkinlikleri uyarıcılar kadar iyi olmayabilir. Ancak, kilo kaybı ve uyku bozukluklarına yol açmamaları ve DAHB ile birlikte bulunabilen depresyon, anksiyete ve enüresis gibi, bu antidepresanlara olumlu cevap veremeyen durumların varlığında, uyarıcılara başvurulmadan daha önce antidepresanların kullanılması düşünülebilir. Trisiklik antidepresan kullanılmadan önce çocuk ve gençlerin aile hekimi ya da çocuk uzmanınca tam bir fizik muayeden geçirilip, ilaç öncesi bir EKG alınması yerinde olur. Yüksek kan basıncı ve kardiyovasküler bozuklukları olan çocuklarda çocuk kardiyolojisi konsültasyonu olmadan uyarıcı ilaç kullanılmaması gerekir.

Sadece DAHB belirtilerini değil, birlikte bulunan depresif belirti ve duyguları da düzeltebilirler. Hiperaktiviteyi azaltabilirler fakat dikkat üzerindeki etkileri o kadar iyi değildir.

Çift kör yöntemi ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalar hem uyarıcı ilaçların hem de trisiklik antidepresanların plasebodan daha etkin olduklarını göstermiştir. Uyarıcılar bazı çalışmalarda TCA larla uyarıcıların etkinlikleri eşit bulunmuştur. Çalışmaların çoğunluğunda ise uyarıcılar TCA lardan daha etkin görüldükleri için genel olarak tedaviye başlanırken önce uyarıcıların denenmesi önerilir. TCA ların olumlu etkileri uyarıcılardan daha uzun sürdükleri için, sabahları ve öğleleri uyarıcı ilaç alan fakat öğleden sonra uyarıcı verilmeyen çocuklarla karşılaştıkların da, TCA alan çocukların anababalarının okul sonrası davranışından daha memnun oldukları gösterilmiştir.

Çocuk ve gençlerin ortalama yüzde beşinin TCA ları çok yavaş metabolize ettikleri bulunmuştur. Desipramine hidroksilator enzimlerin bu çocuklarda azlığı gösterilmiştir. Bu hastalarda ilacın kanda çok yüksek düzeye gelişi bu hastaların kardiyolojik ve MSS tok-

sisitesi belirtileri gösterdiklerini ortaya koymuştur. MSS belirtileri içinde konfüzyonun da tabloya eklenmesi ile bu hastaların belirtileri daha da kötüleşmiştir. Ayrıca, aynı dozun verildiği çocuklarda bile kanda TCA düzeylerinin 22 katı kadar değişime rastlanması, bu ilaçların kan düzeylerine bakılmasının ne ka-

dar yararlı olduğunu göstermiştir. Doz ile kan düzeyi arasındaki bağların zayıflığı, kardiyotoksisitenin ciddi bir sorun oluşu nedeni ile, kan düzeylerine bakılması çok yararlı olur.

TCA ile tedaviye genellikle çok düşük dozla başlanması ve dozun dereceli olarak artırılması önerilir. Bu ilaçlar aniden kesilirlerse

Tablo 3. DAHB de Kullanılan Antidepresan İlaçlar

İlacın adı	Önerilen başlangıç dozu	Ortalama günlük dozu
Imipramine (Tofranil)	10-25 mg	20-150 mg (1-2 mg/kg)
Desipramine (Norpramin)	10-15 mg	50-150 mg (2.5 mg/kg)
Nortryptiline (Pamelar)	10-25 mg	50-75 mg
Amitriptiline (Elavil)	10-25 mg	20-150 mg
Clomipramine (Anafranil)	25 mg	50-150 mg (3 mg/kg; maximum: 200 mg/gün)

hastada soğuk algınlığına benzeyen belirtiler, kusma, karın ağrıları ve şiddetli yorgunluk görülebilir. Dozun 10-14 gün içinde azaltılarak kesilmesi bu kesilme ile ilgili yan belirtileri azaltabilir ya da önleyebilir. Bu belirtilerin kolinerjik sistemdeki ani değişimlerle ilgili olduğu sanılmaktadır.

Bazı çalışmalarda tedaviye olumlu cevap veren hastaların 3-4 ay kadar sonra olumlu etkileri eskisi kadar göstermedikleri saptanmıştır. Bu nedenle TCA ların olumlu etkilerine tolerans gelişebileceği üzerinde durulmaya başlanmıştır.

Imipramine (Tofranil) ile methylphenidate'ın terapotik etkilerini DAHB olan ço-

cu ve gençlerde karşılaştıran çalışmalar, ortalama 60-120 mg, en fazla 150 mg imipramine ile ortalama 20 mg, en fazla 30 mg methylphenidate kullanılan çalışmalarda her iki ilacın da plasebodan belirgin olarak daha etkin olduğu bulunmakla birlikte, uyarıcı ilaçların ölçülen her boyutta daha olumlu oldukları saptanmıştır. Günde ortalama 1-2 mg/kg verilen imipramine'in de belirtileri kontrol edebildiği ve düşük dozda yan etkilerin daha az olduğu görülerek tedaviye düşük dozlarla başlanması önerilmiştir. Yaşları onikinin altındaki çocuklarda günde üç kere 10 mg imipramine ile tedaviye başlanıp doz giderek artırılabilir. Bu yaş grubunda günde 30-60 mg imipramin gerekebilir. 13-18 yaş grubunda

ise, 30-100 mg imipramin gerekebilir.İlacın bir hafta kullanılması sonra düzeylerine, klinik tepkiye ve yan etkilere bakılarak doz ayarlanması yapılır.Bir çok yayın, çocuk ve gençlerde günde 150 mg'dan fazla imipramin kullanılmamasını önerir.

Desipramine (Norpramin), uyarıcılara iyi tepki göstermeyen pek çok hastanın desipramin'e olumlu tepki gösterdikleri bulunmuştur.Birçok çalışmacı kilo başına ortalama 3-4 mg'a kadar yükselen dozlarda ilaç kullanılmasını önerir.Kilo başına 2-3 mg kullanıldığında tedaviye olumlu cevap alınmazsa, serum değerlerine sık bakılarak ve EKG kontrolü altında, kilo başına 3-4.5 mg gibi yüksek dozlar denenmiş ve bazı hastalarda ancak yüksek dozlar verildiğinde olumlu tepki alındığı bulunmuştur.Serum desipramine düzeyi ile olumlu klinik tepki arasında önemli bir ilişki bulunmamıştır.Mililitrede 100 mg olan hastaların bile düzeldiği görülmüştür.Düzelme gösteren hastaların %80 inde serum ilaç yoğunluğunun 300-900 ng/ml olduğu dikkati çekmiştir.Olumsuz etkilerin azlığı ve gelip geçici olduğu dikkati çekmiştir.Yüksek serum desipramine düzeyi olan hastalarda EKG değişikliklerine daha sık raslanmıştır.

Nortriptilin (Pamelor) ile yapılan klinik çalışmalarda depresyon ve DAHB'ın birlikte bulunduğu hastalarda uyarıcı ilaçlara iyi cevap verilmediği, bu hastaların nortriptilin'e daha iyi cevap verdiği bulunmuştur.Günde ortalama 50-75mg nortriptilin depresif bulguları olduğu için uyarıcı ilaçlara cevap vermeyen DAHB'lı olan çocukların yarısından fazlasında oldukça yararlı olduğu görülmüştür.Etkilerin görülmesi için 5-6 hafta beklenmesi önerilir.Belirgin olarak düzelme gösteren bulgular arasında dikkat bozuklukları ve saldırgan tepkiler sıralanmıştır.En sık görülen yan etkiler ise ilacın sersemlik yaratması ve uyku getirmesidir.Bu ilacın DAHB' u olan çocuk ve gençlerde kullanımı üzerine ancak birkaç tane çalışma yayınlanmıştır ve bilgilerimiz kısıtlıdır.

Amitriptilin (Elavil) ile yapılan sınırlı

çalışmalarda bu ilacın birkaç hasta dışında hastaların hemen hepsinde, hem evde hem okulda, hiperaktivite ve saldırganlığın azaltılmasındaki etkinliği yönünden methylphenidate ile karşılaştırılacak kadar olumlu olduğu bildirilmiştir.Tedaviye günde 10-25 mg kadar düşük bir dozla başlanıp bir iki haftada dozun, alınan cevaba ve yan etkilerin iyi tolere edilmesine bağlı olarak 20-150 mg'a kadar yükseltilebilir.Amitriptilinin daha fazla sedasyon yapması,bu ilacın olumsuz yönlerindedir. Daha yeni çalışmalarda doz artırılarak,günde ortalama 20-75 mg verildiğinde sedasyonun da belirgin olarak azaldığı ve ilaca tepkinin daha iyi olduğu belirtilmiştir.

Clomipramin (Anafranil)TCA grubu ilaçlar arasında olmakla birlikte,daha çok anti-obsesif olarak da sınıflanmaktadır.Çocuk ve gençlerde belirli bir mg/kg doz uygulandığında, kan değerlerinin erişkinlerden daha düşük bulunduğu dikkati çekmiş ve çocuk ve gençlerin tedavisinde kan değerlerine bakmanın erişkinlerdekinden daha gerekli ve önemli olduğu üzerinde anlaşılmıştır.Bu ilacın iki önemli yan etkisi epileptik nöbet ve kan tablosunda bozuklukların gelişme tehlikesidir. Yüksek dozda ve uzun süre kullanım epileptik nöbet gelişimi tehlikesini artırır.Bir yıl kadar kullanıldığında epileptik nöbet geçirme tehlikesinin %1 kadar yükseldiğini belirten yayınlar vardır.Soğuk algınlığı ve bulaşıcı hastalık belirtileri görülünce kan hücrelerine bakılması önerilir. İlacın diğer yan etkileri TCA ların genel yan etkilerine benzer. Başlangıç dozu olarak günde 25 mg verilmesi ve dozun dereceli olarak 3 mg/kg olarak,en fazla günde 200 mg'a kadar artırılması önerilir.Klinik belirtilerin düzelme derecesi, yan etkiler ve serum değerleri doz ayarlanmasında yardımcı olur. Placebo, clomipramine ve methylphenidate'in karşılaştırıldığı bir çalışmada en iyi tedavi tepkisinin methylphenidate'a gösterildiği bulunmuştur. Saldırganlık ve depresif belirtilerin sık görüldüğü hastaların ise cholomipramin'e desipramin den daha iyi tepki verdiklerini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.

Bupropion (Velbutrin)

Aminoketon grubundan bir antidepresandır. Trisiklik, tetrasiklik ve diğer anti-depresanlarla kimyasal olarak ilişkili değildir. İlk yayınlanan kontrolsüz birkaç klinik çalışma raporlarında bupropion'un daha önce uyarıcı ilaç tedavisine olumlu tepki göstermeyen çocuklarda etkili olduğu bildirilmiştir.

Bu yazılarda günde bir kere verilen doz, ikinci hafta 100 mg'a ve üçüncü hafta 150 mg'a artırılmıştır. Hastaların büyük bir kısmında günde 150 mg, az bir kısmında ise 50-100 mg doz yeterli bulunmuştur. Gelişim geçici yan etkiler bildirilmiştir.

Çift kör, plasebo kontrollü daha yeni çalışmalarda ise günde 100-250 mg verilen ilacın oldukça olumlu etkileri bildirilmiştir.

Bir başka çalışmada ise başlangıç dozu olarak günde 3 mg/kg verildiğinde ve dozun haftada iki kere 1 mg/kg artırılarak, en fazla günlük doz olarak 6 mg/kg düzeye ulaşılarak yapılan tedavide, 20 çocuktan ancak iki tanesinde önemli yan etkiler görülmüştü.

Bu çocuklardan birinde deride gelip geçici döküntü, diğerinde ise ağız çevresinde daha sonra düzelen su toplanması gözlenmiştir. Diğer önemli yan etkiler ise ağız kuruması, baş ağrısı, bulantı, kusma, kabızlık ve el titremesi olarak bildirilmiştir.

Günlük dozu 450 mg a kadar varan yüksek dozlarda bupropion kullanıldığında görülebilecek en önemli yan etki ise epileptik nöbetlerdir. Erişkinlerdeki çalışmalarda bupropion tedavisindeki hastaların %4'ünde epileptik nöbetler görülmüştür.

Fluoxetine (Prozac) in DAHB tedavisinde kullanımı ile ilgili yayınlar giderek artmaktadır. İlk klinik çalışmalarda günlük

dozun 20 ile 60 mg arasında değiştiği gözlenmiştir. Hastaların birçoğunda belirgin düzelmeler, bazısında ise kısıtlı düzelmeler görülmüştür. Son birkaç yılda raslanan en önemli gelişmelerden birisi daha önce methylphenidate ve diğer uyarıcılara cevap vermeyen hastalarda tedaviye fluoxetine eklenerek çok iyi sonuçlar alındığının bildirilmesidir. Gammon ve Brown (1993) daha önce başarısız tedavi tepkisi gösteren 32 çocuk ve gençte tedaviye günde oniki yaşından küçük çocuklarda günde 2.5 mg ve oniki yaşından büyük çocuklarda günde 5 mg fluoxetine eklenmiştir. Bu doz her üç-dört günde bir 2.5 mg/gün ya da 5 mg/gün olarak dereceli artırımlarla günde en çok 20 mg olacak kadar artırılmıştır. Hastaların yarısı günde 20 mg, diğer yarısı ise 2.5-15 mg fluoxetine almaktadırlar. Oniki haftalık tedavi süresince ilacı kesmeyi gerektirecek kadar şiddetli yan etkiye raslanmamıştır. Hastaların %94'ünde önemli düzelmeler görüldüğü bildirilmiştir.

Çalışmanın en önemli eksik yanı ise bu düzelmelerin ne kadarının methylphenidate tedavisinin yeniden düzenlenmesi ve dozun ayarlanması ile ilgili olabileceğinin tam belirlenmemişidir. Bu bölümün yazıldığı 1994 ortalarına kadar, tıbbi yayınlarda bu cins birlikte kullanılmanın olumlu yönlerini gösteren ancak bir makyale bulunmakla birlikte, alınan sonuçların çarpıcı ölçüde olumlu görülüşü, fluoxetine-methylphenidate birlikte kullanımının gelecekte hekimlere çok olumlu yeni uygulama yolları açacağı umudu vermektedir.

Uyarıcı İlaçlar ya da Antidepresanların Seçiminde Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar

Hastada uyarıcılarla mı yoksa antidepresanlarımızı tedavinin yürütüleceğine karar verilirken üç önemli unsur gözönüne alınmalıdır: 1)Her iki ilaç da daha önce denenmişse, hastanın bu iki ilaça tanısına daha iyi tepki gösterdiği araştırılmalıdır.2).İkinci önemli belirleyici bu iki grup ilacın belirli hastadaki yan etkileri arasındaki ayrılıklardır.Yan etkileri olmayan ya da bu yan etkilerin en az şiddetli oldukları ilaç seçilmelidir.Uyarıcı ilaçların kilo azalmasına ya da kilo ve boy artışına engel olduğu durumlarda hiç olmazsa bir süre için TCA kullanımı yararlı olabilir. TCA'ların kalp ritmi ve iletişim bozuklukları ve EKG deki istenmeyen belirtileri kitabın bu kısmında, çocuk ve gençlerde antidepresan tedavi başlığı altında daha ayrıntılı işlenmiş-

tir.Böyle durumlarda TCA'lardan kesinlikle uzak durulması önerilir.3)DAHB ile birlikte sıklıkla görülen davranış bozuklukları, depresyon, ilaç ve alkol kullanımı gibi bozukluklar da aranmalıdır.Özellikle depresyonun birlikte görüldüğü durumlarda,her iki bozukluğu da tek ilaçla tedavi edebilme olanağı vermesi bakımından TCA seçilebilir. TCA'ların anksiyetenin tedavisindeki olumlu etkileri, TCA'ların anksiyete ile DAHB'nu birlikte bulunduğu durumlarda ve özellikle panik belirtileri olan hastalarda uyarıcılardan daha yararlı olabileceği düşünülmelidir. 4)Enüresis,DAHB ile sıklıkla birarada bulunan bir bozukluktur. Böyle hastalarda TCA'lar uyarıcılardan daha yararlı olabilirler.

Alfa-Adrenerjik Antagonistler

Clonidine (Catapress) alpha-2-noradrenerjik reseptörleri uyarak etki gösteren bir merkezi antihipertansif ilaçtır.Presinaptik sinir hücrelerinden endojen norepinefrin salgılanmasını önleyerek etkisini gösterdiği öne sürülmüştür.DAHB olan çocuklarda uyarıcı ilaçların etkileri ile clonidine'in etkileri arasında bazı ayrılıklar bulunmuştur.Methylphenidate dikkatin toplanmasını düzelterek,clonidine ise engellenme eşijini yükselterek ve aşırı uyarılmayı azaltarak olumlu etkilerini gösterirler.Clonidine'e en iyi tedavi tepkisi veren hastalar, bozukluğun erken yaşta kendini gösterdiği, hiperaktivite ve saldırganlığın belirgin olduğu, birçokunda davranış bozukluğunun da birarada bulunduğu vakalardır.Clonidine'in hiperaktivitenin ve diğer davranış bozukluğunun birarada görülmediği, yalnızca dikkat azlığı bulunan hastalarda pek iyi sonuçlar vermediği belirtilmiştir.Clonidine ile uzun süredir çalışan araştırmacıların ve klinisyenlerin her iki ilacın da belirli özellikleri düzeltmeleri nedeni ile DAHB olan çocukların bazı belirli

alt gruplarının uyarıcılara ya da clonidine'e , bazılarının ise ikisinin birarada kullanılmasına en iyi tedavi tepkisini gösterdiklerini savunmaktadırlar.Methylphenidate ve clonidine'in birlikte kullanıldığı hastalarda methylphenidate'in ortalama %40 daha az dozda kullanılabildiği bulunmuştur.

Ağızdan alındıktan 3-5 saat sonra ilacın plazma yoğunluğunda en yüksek düzeye ulaşılır.İlacın plazma yarı ömrünün 12-16 saat olduğu bulunmuştur.Son birkaç yıldaki farmakokinetik çalışmalarda ilacın yarı ömrünün çocuklarda 4-6 saat,gençlerde ise 8-12 saat olduğu gösterilmiştir.Hekimlerin bireysel ayrılıklara dikkat etmeleri önerilmektedir.

İlacın 0.1 mg, 0.2 mg ve 0.3 mg'lık tabletleri ve haftada bir kere yapılandırılan uygulamanın varlığı,ilacın etkili olduğu hastalarda çok olumlu bir kolaylık ve alınmada düzenlilik sağlar.Bazı yeni çalışmalarda deriye uygulanan biçimin haftada bir değil, bes günde bir kere değiştirilmesi gerektiği, aksi halde son birkaç günde çocuğun davranış-

nın olumsuzlaştığı bildirilmiştir. Son yılların birkaç yayınında ise ağızdan alındığında etkili olmayan clonidine'in deriden uygulanan depo şeklinin etkili olabildiği üzerinde durulmuştur.

Clonidine'in plasebo ve methylphenidate ile karşılaştırıldığı ilk çalışmalarda, plasebo-dan daha etkili olduğu, olumlu etkilerinin ise methylphenidate kadar iyi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, kendi üzerlerindeki her iki ilacın da etkisini karşılaştıran çocukların clonidine ile daha rahat ve daha normal hissettikleri kaydedilmiştir. Aile ve çocukların %75'inin deriden uygulamayı ağızdan uygulamadan daha iyi buldukları görülmüştür.

Clonidine tedavisine günde 0.05 mg verilerek başlanabilir. Her üç günde bir 0.05 mg artırılarak ortalama doz günde dört ke-re 0.05 mg kullanıma erişilebilir. Bu, günde 3-5 mikrogram/kg'a eş değerdir. Clonidine'in olumlu etkisini uzun süre izleme çalışmaları bu etkinin en az beş yıla kadar sürdüğünü ve daha da sürebileceğini bildirmişlerdir.

Clonidine kullanılması şimdilik "deney-sel" gibi görünmekle birlikte, tiklerin ortaya çıkışı ya da diğer nedenlerle uyarıcıların kullanılmadığı durumlarda, gelişmelerin ve seçeneklerin hasta ve aile ile açıkça tartışıl-masından sonra hastaya clonidine ile "klinik bir deneme" şansı da verebilir.

Tehlikeli ve ciddi yan etkilerinin olmayışı, bu ilacın önümüzdeki yıllarda daha yaygın

kullanılacağı izlenimi vermektedir. Tourette bozukluğu olan hastaların %75'inde ilacın etkin oluşu, Tourette ile birlikte görülen hiperaktivite ve dikkat azlığı vakalarında haloperidol'e bir başka seçenek olarak clonidine'in düşünülmesini gerektirmektedir. Tourette bozukluğu olanların %50'sinin ayrıca DEHB kriterlerine de uyduğu bulunmuştur

Böyle hastaların %20-50'sinde tikler uyarıcı ilaçlarda daha kötüleşirler.

Böyle hastalarda clonidine seçilecek en iyi ilaç olarak düşünülebilir.

En önemli istenmeyen yan etki, ilacın alın-mandan sonraki ilk iki saat içinde görülen sedasyondur. Hastalar da genel kan basıncında da ortalama %10 kadar azalmalar görülmüştür.

Hastaların %5'inde gelişen depresyonun ilaca bağlı olabileceği düşünülmüştür.

İlacın tedavisine son verilirken hipertansif reaksiyonu ve diğer sınırlılık, gerginlik ve baş ağrısı gibi ilacı kesmeye bağlı belirtileri önlemek amacı ile birkaç gün süren dereceli kesim önerilir. İlacı olumlu cevap veren ve ilaca halen daha gereksinme duyan hastalarda ilaç kesiminden üç dört gün sonra belirtileri geri döner.

Antipsikotik İlaçlar

Çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalar, antipsikotik ilaçların DAHB'nda yararlı olduğunu kanıtlamıştır. Antipsikotik ilaçlarla uyarıcı ilaçlar karşılaştırıldığında, hemen her çalışmanın, istenilen etkileri yaratması bakımından uyarıcı ilaçların antipsikotiklerden daha yararlı olduğunu göstermiştir. Yan etkileri açısından ise, kısa süreli kullanımda distonik bozukluklar ve uzun süre kullanımda ekstraprimadal bozukluklar ve tardif diskinezi gibi sürekli kalıcı bozukluklara yol açması nedeni ile birçok klinikçi antipsikotik ilaçları DAHB

tedavisinde diğer ilaçlar denendikten sonra, mutlaka ilaç verilmesi gerektiğinde, son başvurulacak ilaçlar olarak sınıflanmalarına yolaçmıştır. Ayrıca, antipsikotikler çocuk ve genci sersemleştirerek öğrenmelerini olumsuz yönde de etkileyebilir.

Antipsikotikler içinde DAHB olan çocuk ve gençlerde etkinlikleri nisbeten daha fazla çalışılmış olanları thioridazine (Mellaril), chlorpromazine (Thorazine/Largactil) ve Haloperidol (Haldol) dur.

Thioridazine (Mellaril)

Thioridazine ile yapılan ilk karşılaştırmalı çalışmalar, yaşları 7-12 arasında değişen ve zeka geriliği ve hiperkinetik davranışları olan çocuklarda günde 30-150 mg thioridazine kullanılmasının saldırganlık, kişiler arası ilişkilerin düzelmesi ve öğrenmenin düzelmesinde plasebo'dan çok daha etkili bulunmuştur. Olumlu etkileri amfetaminden daha az görülmüştür.

Birkaç klinik çalışmada, terapötik dozlarda kullanılan ve günde 160 mg dan fazla verilmeyen thioridazine'nin öğrenmeyi olumsuz yönde etkilemediği belirtilmiştir. Thioridazine'nin sedatif etkilerinin ilaç alındıktan birkaç saat sonra en fazla hissedildiği bulunmuş ve ilacın günde bir kere ve uykudan önce verildiği durumlarda olumsuz sedatif etkilerin-

den uzak durabildiği gösterilmiştir.

Thioridazine'nin methylphenidate ile karşılaştırıldığı ve zeka geriliği ile DAHB nun birlikte olduğu durumlarda bu iki ilacın hangesinin daha yararlı olduğunu inceleyen çalışmalarda her iki ilacın da plasebodan daha etkin olduğu görülmüştür. Ayrıca, zeka geriliği daha şiddetli ve saldırganlığın daha fazla olduğu hastalarda thioridazine daha etkin bulunmuştur. Zeka bölümündeki geriliğin belirlenmesi, öğrenme güçlüklerinin dikkat ve konsantrasyon azlığından çok zeka geriliğinden dolayı ortaya çıktığı hastalarda, methylphenidate çocuk ve gencin genel öğrenme ve başarısında fazla yararlı olmayabilir.

Chlorpromazine (Thorazine/Largactil)

Chlorpromazine, çift-kör yöntemi ile plasebo kontrolünde yapılan çalışmalarda DAHB'daki belirtilerin düzelmesinde plasebodan daha etkin bulunmuştur. En yüksek günlük dozun 5 mg/kg ya da en yüksek 200 mg/gün olduğu durumlarda chlorpromazine'nin uyku hali ve sersemlik yaratarak öğrenmeyi olumsuz yönden etkilemeyeceği ya-

zılmıştır. En sık rastlanan yan etkiler olarak aşırı sedasyon ve derinin fotosensitivitesi olduğu bildirilmiştir. 3-5 yıl süren çalışmalarda chlorpromazine ile methylphenidate'in etkinlikleri karşılaştırılmış, her iki ilacın da olumlu etkileri görülmüş, istenen ilaç etkileri açısından ikisi arasında belirgin ayrımlara rastlanmamıştır.

Haloperidol (Haldol)

Plasebo ile kontrol edilmiş, çift kör yöntemli çalışmalarda plasebo, methylphenidate (0.3 mg/kg), düşük doz haloperidol (0.025 mg/kg) ve yüksek doz haloperidol (0.05 mg/kg)'un DAHB olan 12 yaşından küçük çocuklarda etkinlik ve yan etkiler yönlerinden karşılaştırılmıştır.

Düşük doz haloperidol ve methylphenidate öğrenmeyi olumsuz yönden etkilememiş, belirtilerin azalmasına yardımcı olmuştur. Yüksek doz haloperidol ise aşırı sedasyon yaratarak öğrenmeyi bozmuştur. Kognitif bozukluğun ilacın kaçınılmaz bir etkisi olmadığı,

dozla ilgili olduğu gösterilmiştir.

Daha önce sözü edilen yan etkilerine karşın gene de kullanılması gerektiğine karar verilince, haloperidol'un DAHB tedavisinde günde 0.5-2.0 mg/gün) tedavi dozunun üstüne çıkılmaması önerilmiştir. Saldırgan davranışın söz konusu olduğu ve bu düşük dozda kontrol edilemediği durumlarda ek olarak 1-2 mg daha fazla kullanılabilir. Bu ek dozun düzenli olarak verilmeyip gerektiğinde kullanılması ilaç yan etkilerini azaltmak yönünden önemlidir.

Diğer İlaçlar ve Maddeler

Gerek ilaç kullanımına karşı ön yargıların varlığı ve gerekse hem anababaların hem hekimlerin bu hastalara yardımcı olabilmek için yeni yollar arama isteği, tedavide kafeinden şeker alımının kısılmasına kadar birçok yolların denenmesine yol açmıştır. Hastanın belirlenmesi ve kesin allerjisinin ve bu allerjilerin DAHB belirtileri ile ilişkilerinin gösterilmediği ve allerjilerden uzak durulduğunda belirli düzelmelerin görülmediği durumlarda çocuk,

genç ve ailesinin bilimselliği kanıtlanmamış bir takım diyetlerle oyalanması çok zararlı olabilir. Yaşamları zaten kısıtlı, durmadan erişkin ve diğer çocukların eleştirileri ile uğraşan bu hastaların bir de yiyecek ve içeceklerinin gereksiz yere kısıtlanması ya da ailelerin bu çocuklarla aşırı engelleyici ve kontrol edici ilişkilerinin artırılması faydadan çok zarar getirir.

Monoamine Oksidaz İnhibitörleri

DAHB de etkinliklerinin tam gösterilememesi, çok tehlikeli ilaç-ilaç etkileşimleri olması ve tyraminden yoksun bir beslenme gerektirmeleri ve bu ilaçlarla yapılmış plasebo kontrollü ve diğer ilaçlarla karşılaştırmalı çalışmaların yokluğu nedeni ile MOAI ların

DAHB de klinikte kullanılması önerilmemektedir. "Deneyimsel" uygulamalarda ve araştırmalarda hasta ve ailesinin bu ilaçlarla ilgili bilgi yokluğunu ve kullanımlarında ne gibi tehlikeler ortaya çıkabileceğini bilmeleri gerekir.

Fenfluramine (Pondomin)

Fenfluramine (Pondomin)'in serotonin düzeyini azaltması belki de DAHB'da yararlı olabileceği görüşünü doğurmuştu, ancak

kontrollü çalışmalar bu görüşü desteklemediği görülmüştür.

Kafein

Az sayıda birkaç çalışmada kafeinin DAHB'da yararlı olduğu bildirilmiştir. Ancak, son birkaç kontrollü çalışma ve gözden ge-

çirme yazısı bunun böyle olmadığını ortaya koymuştur. Tedavide kafein kullanılması önerilmemektedir.

Lithium

Lithium'un DAHB'da kullanılışı oldukça sınırlı olmuştur. Sadece sınırlı birkaç çalışma yayınlanmış ve bu ilk çalışmalar Lithium'un bu bozuklukta yararlı olmadığı, hatta bazı be-

lirtileri daha da kötüleştirdiği yönündedir. Klinisyenlerin daha ileri araştırmalar gelişinceye kadar DAHB tedavisinde Lithium kullanımından uzak durmaları gerekir.

Benzodiazepinler

Benzodiazepinler bazı çocuklarda hiperaktiviteyi artırır. Ayrıca, sedas-yon yaratarak öğrenmeyi de güçleştirebilirler. Bağımlılık yapmaları da bu ilaçlara uzun süre kullanım gereken DAHB tedavisinde fazla yer ayrılmasına yol açan nedenlerin başında sayılabilir. Çok sinirli çalışmaların gözlemlendiği iki ilaç

chlordizepoxide ve diazepam olmuş -

tur. Her iki ilacın da plasebodan daha az etkili oluşu ve dextroamphetamin'in her iki ilaçtan daha etkin bulunuşu, DAHB tedavisinde bu ilaçların kullanımından kaçınılmasına yol açan nedenlerdendir.

Tedaviden Alınan Sonuçlar

Birçok yazar ve araştırmacının genellikle fikir birliğine vardığı nokta, ilaç tedavilerinin DAHB da % 80 in üzerinde olumlu sonuçlar vermesidir. Ancak, son yıllarda DAHB üzerinde yapılan halk eğitiminin de etkisi ile bir cins "moda" tanı olduğu, çocukların her derdini hiperaktivite ya da dikkat azlığı gibi görüp aşırı tanı konulup, yanlış tanı ile de ilaç kullandığı düşünülürse, başarı oranının doğru tanı ile tedavi edilen hastalarda daha da artacağı düşünülebilir. Tedaviye olumlu tepki göstermeyen hastalarda ise, birlikte bulunan davranış (conduct) bozukluğunun, ilaç ve alkol alışkanlığının, öğrenme bozukluklarının ve diğer ailesel ve çevresel etkenlerin rolü araştırmalıdır.

Olumlu aile ilişkilerinin bulunduğu, çocuk ve gençte diğer duygusal sorunların olmadığı, hiperaktivitenin fazla olduğu vakalarda ilaç tedavisine olumlu tepki verme olasılığı daha yüksek bulunmuştur. Oniki yaş altındaki ço-

cukların ilaca tepkisi, onüç ve daha yukarı çocukların ilaca tepkisinden daha olumlu bulunmuştur. Anksiyete ve depresyonun DAHB ile birarada olduğu vakalarda ilaca tepkinin daha az olduğu ya da istenilen sonuçların pek alınmadığı görülmüştür.

Davranış bozukluğunun ve diğer psikiyatrik bozuklukların, okul, aile ve çevredeki olumsuz tutumların yaygın olduğu durumlarda davranış tedavisi, okulla ilişkiler ve aile tedavisinin yoğunluğun artırılması, biçim ve yöntemlerinin değiştirilmesi gerekebilir. Geleneksel tedavilerin denendiği, başansızlığa uğradığı durumlarda daha henüz "araştırma" döneminde olan ve "geleneksel, sıklıkla uygulanan tedavi" durumuna geçmemiş olan yaklaşımlar da çocuk ve ailenin izni ile uygulanabilir.

Nesnel Değerlendirme Ölçütleri

Conners okul ve anababa soru listeleri, DuPaul tarafından geliştirilen DAHB soru listeleri ve Turgay tarafından önerilen Davranış Bozukluğu Tarama ve Ölçme-Değerlendirme Formları, ilaca başlanmadan önce varolan belirtilerin tanınmasında ve sayısal olarak şiddetlerinin ölçülmesinde yararlı olabilir. Tedavi süresince bu nesnel ölçütlere verilen yanıtlar değişik gözlemciler tarafından nesnel olarak ölçülen belirtilerin gelişimine yardımcı olacaktır.

Saldırgan davranışların var olduğu durum-

larda bu davranışların sıklığının ve niteliklerinin yalın bir dille saptanıp bir takvim üzerinde gösterilmesi ya da çocuk ve gencin okul karnelerinin ve verilen nesnel test sonuçlarının gözden geçirilmesi tedaviye ne kadar olumlu cevap verildiğinin saptanmasında son derece yararlı olabilir.

Son zamanlarda bilgisayarların günlük yaşama bu kadar sıklıkla girmesi ile ilgili olarak, dikkatin ve konsantrasyonun ölçülmesinde Conner ve diğerlerinin geliştirdikleri bilgisayar kullanımı yolu ile nesnel de-

ğerlendirme araçları da yararlı olmaktadır. Ülkemizde de belirli yaş, cins ve sosyokültürel ayrılıkların gözönüne alınarak klinikte yararlı olabilecek bu gibi testlerin geliştirilmesi desteklenmelidir.

Kilo ve boy artışına karşı bazı yan etkiler belirlediği için uyarıcı ilaç kullanan çocuk ve gençlerde aileye yiyecek alımı, kilo ve boy ölçümünün düzenli tutulması gerektiği belir-

tilmelidir. Bu hastaların en az bir kaç ayda bir kere hekim tarafından izlenmesi, kan basıncı, kilo ve boylarının ölçülüp yaşları ile karşılaştırılması gerekir.

Pemoline tedavisinde olan çocuklarda her altı ayda bir karaciğer fonksiyon testlerinin yapılması yararlı olur. Fonksiyon testlerinde bozukluklar görülürse ilacın kesilmesi gerekir.

Sonuçlar ve Özet

Son yıllardaki kontrollü çalışmaların eklediği bilgiler DAHB'nun ilaçla tedavisinde artık kendimizi yalnızca birkaç ilaçla sınırlanmış olmaktan çıkarmıştır. Bir yandan hastaların yarısından fazlasında diğer davranış bozuklukları, depresyon, anksiyete gibi başka hastalıkların olması, diğer yandan da epilepsi, Tourette bozukluğu gibi diğer sorunların tedaviyi karmaşık duruma getirmesi, hekimlerin DAHB tedavisinde etkin birçok ilacı daha iyi bilme gereksinmesini doğurmuştur.

Başarısızlığın en önemli nedenlerinden birisi yanlış tanı koyma ve DAHB ile birlikte görülen diğer bozuklukları saptamadan, belirli bir çocuk ve gencin kendine özgü belirtilerini gözönüne almadan kati bir tedavi şeması izlenmesidir. Diğer bir önemli eksiklik ise tedaviye başladıktan sonra özel olarak alınan izlenim ve geri bildirimini nesnel ölçülerle zenginleştirmeden ilacın etkinliği ve dozu üzerinde karar vermektir. Çok kişili ve çok ölçüt kullanarak verilen tanı kararı ve tedavinin ayarlanması, alınan sonuçların güvenilirliğini ve seçilen tedavinin etkinliğini artıracaktır.

Etkinlik ve güvenlikleri kanıtlanmış çok sayıda ilacın varlığı, bazılarının birlikte kullanımını ile ilgili bilgi birikimi, ilaç tedavisi ile DAHB tedavisinde ilaçlarla düzelmeye olasılığını her gün biraz daha atırmaktadır. Günün-

müzün bilgi ışığında DAHB olan hastaların en az %80-90'ında tedavinin ilk birkaç ayında önemli düzelmeler yaratabileceğimizi bilmek, psikofarmakolojiye güveni ve bu alanda çalışanların etkinliğine saygıyı artırmaktadır.

İlaçların farmakokinetik ve farmakodinamiklerini iyi bilen hekimlerin daha iyi sonuç alma olasılığı artmaktadır. Çocuk ve ailenin DAHB ile birlikte görülen bir çok sorununa bütüncü bir biçimde eğilen hekim ve ruh sağlığı uzmanının yapılanların etkinliğini ve kazanılanların kalıcılık süresini daha arttırdığı da söylenmelidir. Okula yönelik, eğitimsel, aileye ve bireysel tedaviye yönelik yaklaşımların alınan tüm sonuçları çok daha iyileştireceği açıktır.

İlaçla tedavide etkinliğimizin bu karar arttığı bir klinik alanda yapılacak daha ileri çalışmaların psikofarmakolojisine duyulan ilgi ve güvenin arttırmasında da çok önemli katkısı olduğu görülmektedir. Bu alandaki gelişmelerin çocuk psikiyatrisi ve ruh sağlığı hareketinin daha tıbbi bir zemine oturmasında da olumlu katkılar olacağı unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

- Ambrosini PJ, Bianchi MD, Rabinovich H, Elia J (1993). Antidepressant treatments in children and adolescents: II. Anxiety, physical, and behavioral disorders. *J. Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 32:483-493.
- Barkley RA (1977). A review of stimulant drug research with hyperactive children. *J Clin Psychol and Psychiatry* 18:137-165.
- Barkley RA, Fischer M, Newby R, et al. (1988). Development of a multi-method clinical protocol for assessing stimulant drug response in ADHD children. *J. Clin Child Psychol* 17:14-24.
- Biederman J, Baldessarini RJ, Wright V, et al. (1989). A double-blind placebo controlled study of desipramine in the treatment of ADD: I. Efficacy. *J. Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 28:777-784.
- Biederman J, Baldessarini RJ, Wright V, et al. (1989). A double-blind placebo controlled study of desipramine in the treatment of ADD: II. Serum drug levels and cardiovascular findings. *J Am Acad Adolesc Psychiatry* 28:903-911.
- Gammon GD, Brown TE (1993). Fluoxetine and methylphenidate in combination for treatment of attention deficit disorder and comorbid depressive disorder. *J Child and Adolesc Psychopharmacology* 3:1-10.
- Gittelman R, Landa B, Mattes JA, et al. (1988). Methylphenidate and growth in hyperactive children. *Arch Gen Psychiatry* 45:1127-1130.
- Green HW (1991). *Child and Adolescent Clinical Psychopharmacology*. Baltimore: Williams and Wilkins.
- Greenhill LL, Osman BB (1991). *Ritalin: Theory and Patient Management*. New York: Mary Ann Liebert, Inc., Publishers.
- Lewis M (1991). *Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook*. Baltimore: Williams and Wilkins.
- Marder SR, Davis JM, Janicak PG (1993). *Clinical Use of Neuroleptic Plasma Levels*. Washington, D.C.: American Psychiatric Press.
- McElroy SL, Pope HG (1988). *Use of Anticonvulsants in Psychiatry: Recent Advances*. Clifton: Oxford Health Care Inc.
- Shaffer D (1992). *Pediatric Psychopharmacology*. The Psychiatric Clinics of North America, Vol. 15: Number 1. Philadelphia: Wb Saunders Company.
- Turgay A (1992). *Child and adolescent psychopharmacology*. Canadian J Pediatrics, Issue of Number Kasım sayıs: 135-141.
- Turgay A (1994). *Disruptive Behavior Disorders Child and Adolescent Screening and Rating Scales for Children, Adolescents, Parents, and Teachers*. West Bloomfield: Integrative Therapy Institute Publication.
- Turgay A (1994). *Depression Screening and Rating Scales for Children, Adolescents, Parents, and Teachers*. West Bloomfield: Integrative Therapy Institute Publication. Turgay A (1994).
- Weiss G (1992). *Attention-Deficit Hyperactivity Disorder*. Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America. Vol 1, Number 2.
- Werry JS, Aman MG (1993). *Practitioner's Guide to Psychoactive Drugs For Children and Adolescents*. New York: Plenum Medical Book Comp.
- Zametkin A, Nordahl T, Gross M, et al. (1990). Brain metabolism in hyperactive adults with childhood onset. *N Eng J Med* 323:1361-1366.