

SÚVISLOSTI BEHAVIORÁLNYCH SYMPTÓMOV A SYMPTÓMOV ADHD POČAS LIEČBY METYLFENIDÁTOM

původní práce

Igor Hrtánek¹
Igor Ondrejka¹
Ingrid Tonhajzerová²
Gabriela Nosálová³

¹Psychiatrická klinika JLF UK a UNM Martin, Slovenská republika

²Ústav fyziológie JLF UK Martin, Slovenská republika

³BioMed JLF UK Martin, Slovenská republika

Kontaktní adresa:

doc. MUDr. Igor Ondrejka, PhD.
Psychiatrická klinika JLF UK a UNM
Kollárova 2
036 59 Martin
Slovenská republika
e-mail: ondrejka@jfmed.uniba.sk

SÚHRN

Hrtánek I, Ondrejka I, Tonhajzerová I, Nosálová G. Súvislosti behaviorálnych symptómov a symptómov ADHD počas liečby metylfenidátom

Úvod: Behaviorálne poruchy sú jednými z najčastejších komorbídnych ochorení u pacientov s poruchou pozornosti a hyperaktivitou (Attention Deficit/Hyperactivity Disorder – ADHD). Viac ako vážnejšie poruchy správania s disociálnymi a agresívnymi prejavmi sú u hyperaktívnych detí manifestné miernejšie formy porúch správania, a to najmä z okruhu opozičného vzdoru, s typickou negativistickou, hostilnou a vzdorovitou symptomatikou, výrazne ovplyvňujúcou sociálne, akademické alebo pracovné fungovanie.

Cieľ: Zhodnotiť súvislosť medzi miernejšou behaviorálnou symptomatikou u ADHD pacientov a ich hyperaktivitou/impulzivitou ako aj s ich pozornostným deficitom pred zahájením terapie a počas liečby metylfenidátom.

Materiál a metóda: 35 detí s diagnózou ADHD a behaviorálnymi poruchami nespĺňajúcimi všetky diagnostické kritéria pre opozičnú vzdorovitú poruchu alebo CD (conduct disorder) podľa DSM-IV TR bolo zaradených do 4-týždňovej klinickej štúdie so stredne dlho účinkujúcim metylfenidátom. ADHD symptomatika vrátane hyperaktivity/impulzivity a pozornostného deficitu bola hodnotená pomocou ADHD RS-IV škálou a behaviorálne poruchy pomocou faktoru 1 Connersovho dotazníka pre rodičov (F1-

SUMMARY

Hrtánek I, Ondrejka I, Tonhajzerová I, Nosálová G. The context of behavioral symptoms and ADHD symptoms during methylphenidate treatment

Introduction: Behavioral disorders are one of the most comorbid diseases in the patients with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). The milder forms of behavioral disorders mainly from the group of oppositional defiant disorders with typical negativistic, hostile and defiant symptomatology significantly affecting the social, academic or occupational functioning are more manifested in these patients. Serious behavioral disorders with antisocial and aggressive symptoms are less explicit among the hyperactive children.

Objective: To evaluate the association between behavioral symptomatology with prevalence of ADHD and oppositional defiant with patients and hyperactivity/impulsivity as well as their attentional deficits prior to initiation of therapy and during the treatment with methylphenidate.

Material and method: 35 children with ADHD and behavioral problems have been enrolled to the 4 weeks lasting clinical study with intermediate-acting methylphenidate. Patients do not meet all diagnostic criteria for ODD (oppositional defiant disorder) or CD (conduct disorder) according to DSM-IV TR. ADHD symptomatology including hyperactivity/impulsivity and attentional deficit were evaluated using the ADHD RS IV questionnaire and behavioral

CPQ) v troch časových obdobiach, pred nastavením na terapiu a po ukončení 2. a 4. týždňa liečby. Výsledky boli štatisticky spracované pomocou Studentovho párového testu, Wilcoxonovho testu, Pearsonovho a Spearmanovho koeficientu.

Výsledky: V sledovanom súbore pacientov došlo k signifikantnému poklesu behaviorálnej symptomatiky počas prvých dvoch ako aj druhých dvoch týždňoch liečby metylfenidátom. Pred zahájením terapie miernejšia behaviorálna symptomatika signifikantne korelovala s nepozornosťou ako aj s hyperaktivitou/impulzivitou, kým po druhom a štvrtom týždni liečby metylfenidátom signifikantne korelovala už len s nepozornosťou.

Záver: Napriek všeobecnej paradigme spájajúcej behaviorálne poruchy u ADHD pacientov prevažne s hyperaktivitou a impulzivitou naše výsledky naznačujú ich úzku súvislosť práve s pozornostným deficitom.

Kľúčové slová: metylfenidát, ADHD, behaviorálne poruchy, hyperaktivita/impulzivita, nepozornosť.

problems using the factor 1 of Conners questionnaire for parents (F1-CPQ) in three time periods, before setting the therapy and after the second and fourth week of treatment. The results were statistically analyzed by the Student's t-test, the Wilcoxon test and the Pearson and Spearman coefficient.

Results: In the study group of patients there was a significant decrease in behavioral symptomatology during the first two and also the second two weeks of treatment with methylphenidate. Milder behavioral symptomatology significantly correlated with inattention and with hyperactivity/impulsivity before initiating therapy too, while after the second and fourth week of treatment with methylphenidate significantly correlated only with inattention.

Conclusion: Despite the general paradigm linking behavioral disorders in ADHD patients predominantly with hyperactivity and impulsivity, our results suggest their close relationship with an attention deficit.

Key words: methylphenidate, ADHD, disruptive behavior hyperactivity/impulsivity, inattention.

ÚVOD

Behaviorálne poruchy patria medzi najčastejšie komorbídne ochorenia u pacientov s poruchou pozornosti a hyperaktivitou (Attention Deficit and Hyperactivity Disorder – ADHD), pričom frekventovanejším nálezom ako vážnejšie poruchy správania s disocálnymi a agresívnymi prejavmi (conduct disorder – CD) sú ich miernejšie formy, a to najmä opozičný vzdor, charakterizovaný negativistickým, hostilným a vzdorovitým správaním výrazne ovplyvňujúcim sociálne, akademické alebo pracovné fungovanie. Prevalencia ODD v detskej populácii sa udáva medzi 2 a 16 %, jej nález ako komorbidity u ADHD pacientov dosahuje 40 % a až v 60 % pokračuje do vývoja CD.¹

Úzku spojitosť porúch správania s ADHD sčasti naznačujú aj terapeutické prístupy porúch správania, ktoré okrem α 2-agonistov, stabilizátorov nálady a antipsychotík zahŕňajú aj špecifickú ADHD terapiu – metylfenidát (MPH) s atomoxetínom (ATX).²⁻⁴ Dokonca sa ukazuje určitý prínos terapie MPH aj pre pacientov s ODD bez súčasného nálezu hyperkinetického syndrómu.^{1,5}

Mechanismus účinku MPH na vzdorovitú a opozičnú symptomatiku nie je dodnes úplne objasnený, avšak vše-

obecne sa vysvetľuje ako následok zmiernenia prejavov hyperaktivity a impulzivity (H/I).⁶ Súvislosť ODD symptomatiky prevažne s H/I potvrdili aj štúdie, ktoré zistili, že kombinovaný typ ADHD (ADHD/COM) v popredí s kompletnou jadrovou triádou príznakov a prevažne hyperaktívno-impulzívny typ (ADHD/H-I) s dominanciou hyperaktivity-impulzivity sa s ODD významne spájajú, kým prevažne nesústredený typ (ADHD/I) s dominanciou pozornostného deficitu sa vzťahuje skôr k internalizovaným ťažkostiam ako sú depresia a úzkosť.^{7,8,9}

Uvedené štúdie však nebrali do úvahy určité zastúpenie symptómov nepozornosti aj u ADHD/COM a ADHD/H-I. Práve preto sme sa zamerali v našej štúdii na porovnanie stupňa behaviorálnej symptomatiky osobitne so skóre nepozornosti a osobitne so skóre H/I. Nazdávame sa, že pozornostný deficit môže mať vplyv na vývoj opozičného vzdoru. Navyše nás zaujímalo, ako sa vzťah behaviorálnej symptomatiky s H/I a nepozornosťou vyvíja počas liečby.

Cieľom našej štúdie bolo zhodnotiť vzťah behaviorálnej symptomatiky prevažne s prejavmi opozičného vzdoru u ADHD pacientov s hyperaktivitou/impulzivitou a po-

zornostným deficitom pred zahájením terapie a počas liečby metylfenidátom.

METODIKA

Súbor

Prospektívna štúdia zahŕňa 35 detí s diagnózou ADHD – kombinovaný subtyp, hospitalizovaných na detskom oddelení Psychiatrickej kliniky Jesseniovej lekárskej fakulty UK v Martine a Univerzitetnej nemocnice Martin medzi 09/2012 a 12/2013. ADHD bola stanovená na základe DSM-IV-TR nezávisle dvomi psychiatrami a pacienti zaradení do štúdie vykazovali v čase stanovenia diagnózy skóre v ADHD RS-IV aspoň 28, netrpeli nijakými psychiatrickými komorbiditami, vážnymi neurologickými, metabolickými, kardiovaskulárnymi, endokrinologickými, či inými somatickými ochoreniami, neužívali žiadne lieky a anamnesticky u nich nebola zistená predchádzajúca liečba metylfenidátom. U všetkých pacientov boli zaznamenané miernejšie behaviorálne poruchy, ktoré na základe počtu príznakov, intenzity a trvania nespĺňali všetky platné kritéria pre ODD alebo CD (conduct disorder) podľa DSM-IV TR. Všetci zúčastnení v štúdiu boli podrobne informovaní o zaradení do výskumu a prostredníctvom zákonného zástupcu podpísali informovaný súhlas. Štúdiu schválila etická komisia Jesseniovej fakulty UK v Martine.

Protokol

Pacienti boli liečení pomocou stredne dlho účinkujúceho metylfenidátu, v jednej raňajšej dávke denne per os. Štartovacia dávka sa pohybovala v rozmedzí 5–10 mg u mladších detí (6–10 rokov), 10–20 mg u starších detí (11–17 rokov) a v niektorých prípadoch bola podľa odporúčaní Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv Slovenskej republiky zvýšená vzhľadom k odpovedi na terapiu. Finálna dávka bola stanovená do ukončenia prvého týždňa hospitalizácie, po zvyšok času užívania zostala nezmenená a autori ju vyjadřili v mg/kg.

Celková ADHD symptomatika ako aj jej zložky – hyperaktivita/impulzivita (H/I) a nepozornosť boli objektivizované psychiatrom pomocou rodičovskej verzie ADHD RS-IV dotazníka v troch časových obdobiach, prvýkrát počas vstupného vyšetrenia pred nastavením na terapiu, druhýkrát po 2 týždňoch a tretíkrát po 4 týždňoch užívania metylfenidátu.

Behaviorálna symptomatika bola objektivizovaná pomocou pôvodného 90položkového Connersovho dotazníka – verzia pre rodičov,¹⁰ vyplňaného výskumnikom v identických časových obdobiach, prvýkrát počas vstupného vyšetrenia pred nastavením na terapiu, druhýkrát po 2 týždňoch a tretíkrát po 4 týždňoch užívania metylfenidátu. Z Connersovho dotazníka sa analyzoval výlučne faktor 1 (F1-CPQ), ktorý zachytáva miernejšie poruchy správania s prevahou opozičného vzdoru, zatiaľ čo faktor 7, zachytávajúci antisociálne prejavy a vážnejšie poruchy správania disociálneho typu, sa vzhľadom na ich klinickú neprítomnosť v sledovanej vzorke pacientov neanalyzoval.

Štatistická analýza

Štatistická analýza bola vykonaná pomocou softwaru SYSTAT 10 pre Windows (SSI, Richmond, CA, USA). Zmeny F1-CPQ skóre, celkového ADHD skóre, H/I skóre a skóre nepozornosti v 1. fáze (pred zahájením terapie vs. 2. týždeň terapie) a 2. fáze MPH liečby (2. týždeň terapie vs. 4. týždeň terapie) boli hodnotené Studentovým párovým t-testom a Wilcoxonovým testom. Studentov párový test bol použitý v prípade gausového rozloženia dát a Wilcoxonov test v prípade negausového rozloženia dát. Korelácie medzi F1-CPQ skóre a celkovým ADHD skóre, F1-CPQ skóre a H/I skóre ako aj medzi F1-CPQ skóre a skóre nepozornosti v troch časových obdobiach (pred zahájením terapie, v 1. a v 2. fáze liečby) boli posúdené korelačnou analýzou, pomocou Pearsonovho alebo Spearmanovho koeficientu. Rovnakým spôsobom bol hodnotený aj vzťah zlepšenia behaviorálnej symptomatiky so zlepšením celkovej ADHD symptomatiky, zlepšením H/I a zlepšením porúch pozornosti. Zlepšenie behaviorálnej symptomatiky bolo vyjadrené rozdielom F1-CPQ skóre pred terapiou a po 4. týždňoch liečby a analogicky zlepšenie celkovej ADHD symptomatiky, H/I a nepozornosti bolo vyjadrené rozdielom ich skóre v ADHD RS-IV rodičovskej verzii dotazníka pred terapiou a po 4. týždňoch liečby. Hodnota $p < 0,05$ bola považovaná za štatisticky signifikantnú. Dáta boli vyjadrené pomocou priemeru \pm SD.

VÝSLEDKY

Celkovo bolo zaradených do súboru 35 pacientov, z toho 29 chlapcov a 6 dievčat vo veku 6–17 rokov v priemere $11 \pm 2,12$ rokov. Použitá dávka metylfenidátu sa pohybovala v rozmedzí 0,104–1,364 mg/kg, v priemere 0,424 mg/kg. 12 z 35 detí získalo nadpolovičnú väčšinu bodov v F1-CPQ skóre.

Tab. 1. Celkové skóre ADHD, skóre hyperaktivity/impulzivity (H/I), skóre nepozornosti, skóre faktora 1 v Connersovom dotazníku pre rodičov (F1-CPQ) pred a počas 4-týždňovej liečby metylfenidátom

	Skóre				
	Pred terapiou	Po 2. týždni liečby	0.–2. týždeň	Po 4. týždni liečby	2.–4. týždeň
ADHD	35,9 \pm 7,1	25,7 \pm 8,0	p = 0,0001	24,2 \pm 8,3	p = 0,032
Nepozornosť	17 \pm 4,5	11,7 \pm 3,6	p = 0,0001	10,7 \pm 4,0	p = 0,012
H/I	19,3 \pm 4,3	14,2 \pm 5,3	p = 0,0001	12,9 \pm 4,5	p = 0,008
F1-CPQ	8,6 \pm 7,1	6,8 \pm 4,9	p = 0,002	6,2 \pm 4,3	p = 0,039

Tab. 2. Korelačná analýza medzi skóre vo faktore 1 Connersovho dotazníka pre rodičov (F1-CPQ) a skóre nepozornosti, skóre hyperaktivity/impulzivita (H/I) a celkovom ADHD skóre v dotazníku ADHD RS-IV

Skóre	F1-CPQ vs. nepozornosť	F1-CPQ vs. H/I	F1-CPQ vs. ADHD
Pred zahájením terapie	R = 0,506 p = 0,002	R = 0,378 p = 0,025	R = 0,450 p = 0,007
Po 2. týždni liečby	R = 0,508 p = 0,002	R = 0,137 p = 0,433	R = 0,259 p = 0,133
Po mesiaci liečby	R = 0,353 p = 0,038	R = 0,272 p = 0,114	R = 0,321 p = 0,060
Rozdiel skóre 0.–4. t.	R = 0,462 p = 0,005	R = 0,199 p = 0,252	R = 0,189 p = 0,277

V prvej ako aj v druhej fáze liečby metylfenidátom došlo k významnému zníženiu celkového ADHD skóre, skóre H/I, skóre nepozornosti ako aj F1-CPQ skóre, vyjadrujúce miernejšie behaviorálne poruchy (tab. 1).

Korelačná analýza

Pred zahájením terapie skóre menej závažných behaviorálnych porúch významne korelovalo so skóre nepozornosti, H/I skóre ako aj s celkovým ADHD skóre, kým po 2. týždni a po 4. týždni liečby metylfenidátom korelovalo už len so skóre nepozornosti. Podobne zlepšenie behaviorálnej symptomatiky sa významne vzťahovalo len k zlepšeniu porúch pozornosti (tab. 2).

DISKUSIA

Liečba porúch správania pomocou metylfenidátu bola predmetom záujmu viacerých štúdií. Pozitívny efekt tohto psychostimulancia potvrdila brazílska štúdia u 9 z 10 detí s kodiagnózami ADHD a ODD,¹¹ rozsiahlejšia štúdia zahŕňajúca 308 pacientov s ODD, z ktorých sa významne zlepšilo aj vyše 20 % bez súčasnej diagnózy ADHD¹² ako aj kontroverzná americká štúdia obsahujúca 84 detí s vážnejšími poruchami správania (CD), z ktorých len dve tretiny zároveň spĺňali kritéria pre ADHD.¹³ Z uvedeného vyplýva, že MPH preukazuje sľubný účinok pri liečbe porúch správania, či už v prípade detí s diagnózou ADHD, alebo bez nej. Všeobecný predpoklad ohľadne zníženia patologických behaviorálnych príznakov pri liečbe MPH následkom zmiernenia hyperaktívnej symptomatiky preto nemusí jednoznačne platiť.

Najnovšie poznatky patofyziológie poukazujú na spoločný genetický základ ADHD a behaviorálnych porúch súvisiaci najmä s noradrenergickými, serotonergickými a dopaminergickými mechanizmami,¹⁴ pričom sa zdá, že kľúčovú úlohu zohrávajú gény DRD4 a DAT, a to minimálne v prípade ADHD a ODD.¹⁵ Taktiež boli prezentované spoločné anatomické dysfunkcie zahŕňajúce volumetrické zmeny v limbickom systéme, bazálnych gangliách a v mozochku¹⁶ a v neposlednom rade na spojitost etiopatogenézy oboch ochorení upozorňuje nález behaviorálnej symptomatiky v klinickom obraze viac ako polovice pacientov s ADHD.¹

ADHD symptomatika vyplýva zo špecifického nastavenia CNS u hyperaktívnych detí. Deficit pozornosti sa dáva do súvisu s poruchou tzv. filtračného mechanizmu sprostredkovaného dopaminergnou a noradrenergickou neurotransmisiou v prefrontálnom kortexte, striate a čiastočne aj v nucleus accumbens,¹⁷ kým hyperaktivita a impulzivita sa viac spája s dopaminergnou transmisíou, ktorá u zdravých jedincov tlmí aktivitu prefrontálneho kortexu ako aj odpoveď kôry na nové podnety.¹⁸ Práve oslabenie dopaminergnej neurotransmisie v prefrontálnom kortexte spôsobuje stratu inhibičných mechanizmov, čím dochádza ku zvýšeniu nepremyslených a impulzívnych reakcií u pacientov s ADHD.¹⁹ V prípade behaviorálnych porúch hrá významnú úlohu dopaminergná neurotransmisia v striate, prefrontálnom kortexte ako aj v jeho ďalších častiach,²⁰ čo by mohlo naznačovať isté spojenie ich patogenézy s hyperaktivitou/impulzivitou ako aj nepozornosťou.

Predchádzajúce štúdie sa zhodujú v záveroch, že v prípade hyperaktívne/impulzívneho (ADHD/H-I) a kombinovaného typu ADHD (ADHD/COM) existuje významná spojitost s behaviorálnymi poruchami, kým v prípade nepozorného typu (ADHD/I) to neplatí.^{7–9} Kľúčovou ADHD zložkou zodpovednou za vznik a prejavy porúch správania sa preto javí byť hyperaktivita/impulzivita. Avšak minoritný výskyt deficitu pozornosti sa zväčša nachádza aj u pacientov ADHD/H-I, a v prípade ADHD/COM ide dokonca o nezanedbateľný nález, preto jeho prípadný vplyv na poruchy správania nemožno celkom vylúčiť. Jedným z autorov naznačujúcim ich určitú spojitost bol R. W. Greene, ktorý vo svojej štúdiu upozornil na skutočnosť, že deficit exekutívnych kognitívnych funkcií (napr. pracovnej pamäti, schopnosti riešiť úlohy, plánovania apod.), manifestujúci sa pozornostným deficitom, môže byť príčinou zhoršenej schopnosti detí vyhovieť príkazom a požiadavkám rodičov, čo je jeden z prejavov opozičnej behaviorálnej symptomatiky.²¹ Zlepšenie exekutívnej kontroly nad správaním pravdepodobne tiež môže prispievať k zmierneniu opozičného vzťahu u pacientov s ADHD.

Podľa našich poznatkov neboli doteraz u ADHD pacientov vykonané štúdie, ktoré by podobne ako naša štúdia porovnávali vzťah behaviorálnej symptomatiky vzhľadom ku skóre nepozornosti a skóre hyperaktivity/impulzivita. Naše výsledky vyjadrujú významnú spojitost miernejších behaviorálnych porúch s hyperaktivitou/impulzivitou ako aj s nepozornosťou u pacientov s ADHD pred liečbou MPH, kým po druhom týždni a po mesiaci zahájenia terapie metylfenidátom ukazujú ich významnú spojitost už len s nepozornosťou, čím sa od výsledkov predchádzajúcich štúdií výrazne líšia. Na jednej strane naznačujú účasť oboch ADHD zložiek v patogenéze miernejších behaviorálnych porúch, na druhej strane vyzdvihujú vplyv deficitu pozornosti.

Jedným z vysvetlení straty asociácie miernejších behaviorálnych porúch s H/I môže byť jej zmiernenie po liečbe. Nazdávame sa, že ich spoločný vzťah sa štatisticky prejaví až pri výraznejšom stupni H/I. Ďalším vysvetlením môže byť redukcia behaviorálnych porúch metylfenidátom pomocou redukcie pozornostného deficitu a nie cestou redukcie H/I symptomatiky, napriek jej nálezu. Tomuto predpokladu nasvedčuje aj významná korelácia medzi zlepšením behaviorálnej symptomatiky a zlepšením po-

zornostného deficitu. Možno však uvažovať aj o špecifickom efekte lieku na behaviorálne poruchy samotné, keďže sa ich podľa niektorých štúdií podarilo zmierniť metylfenidátom aj u pacientov bez diagnózy ADHD.^{12,13} Nie je však vylúčené, že aj u týchto pacientov redukuje metylfenidát behaviorálnu symptomatiku pomocou jeho vplyvu na pozornosť deficit.

Naše zistenia naznačujú, že porucha pozornosti predstavuje v patogenéze porúch správania nezanedbateľnú zložku, a taktiež ponúkajú čiastočné vysvetlenie, akým spôsobom v liečbe miernejších behaviorálnych porúch účinkuje metylfenidát.

Zaujímavé by boli ďalšie štúdie s vyšším počtom pacientov, štúdie venujúce sa efektu metylfenidátu na vážnejšie poruchy správania či už u pacientov s diagnózou ADHD, alebo bez nej, ako aj štúdie zaoberajúce sa nepozornosťou a jej zmenou na liečbe u pacientov s poruchami správania.

Limitáciou štúdie je malá veľkosť súboru, krátke trvanie štúdie, absencia porovnania efektivity metylfenidátu

medzi hospitalizovanými a ambulatnými pacientmi. Vzhľadom na multidimenzionálny aspekt pozornosti a rôznorodosť prejavov deficitu pozornosti nemožno výsledky štúdie generalizovať na všetkých ADHD pacientov nepozorného typu (ADHD/I). Okrem toho je nutné podotknúť, že subtypy ADHD nie sú stabilné v čase a jednotlivé manifestácie symptómov subtypov sa môžu meniť aj u jednotlivého pacienta.

ZÁVER

Naša štúdia potvrdila pozitívny efekt metylfenidátu ako špecifickej liečby ADHD na miernejšie behaviorálne poruchy u hyperaktívnych pacientov a preukázala ich signifikantnú spojitosť nielen s hyperaktivitou/impulzivitou, ale najmä s pozornosťným deficitom, čím ponúka nový pohľad do patogenézy ako aj do liečby porúch správania metylfenidátom.

LITERATÚRA

1. Turgay A. Psychofarmacological treatment of oppositional defiant disorder. *CNS Drugs* 2009; 23 (1): 1–17.
2. Connor DF, Barkley RA, Davis HT et al. A pilot study of methylphenidate, clonidine, or the combination in ADHD comorbid with aggressive oppositional defiant or conduct disorder. *Clin Pediatr (Philla)* 2000; 39: 15–25.
3. Malone RP, Delaney MA, Luebbert JF et al. A double-blind placebo-controlled study of lithium in hospitalized aggressive children and adolescents with conduct disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 649–654.
4. Findling RL, McNamara NK, Branicky LA et al. A double blind pilot study of risperidone in the treatment of conduct disorder. *J Am Acad Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 509–516.
5. Banaschewski T, Coghill D, Santosh P et al. Long-acting medications for the hyperkinetic disorders: a systematic review and European treatment guideline. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006; 15 (8): 476–495.
6. Sinzig J, Döpfner M, Lehmkuhl G et al. Long-acting methylphenidate has an effect on aggressive behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007; 17 (4): 421–432.
7. Burns GL, Walsh JA. The influence of ADHD-hyperactivity/impulsivity symptoms on the development of oppositional defiant disorder symptoms in 2-year longitudinal study. *J Abnorm Child Psychol* 2002; 30 (3): 245–256.
8. Kadesjö Ch, Häggglöf B, Kadesjö B et al. Attention-deficit-hyperactivity disorder with and without oppositional defiant disorder in 3- to 7-year-old children. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2003; 10: 693–699.
9. Eiraldi RB, Power TJ, Maguth Nezu Ch. Patterns of Comorbidity Associated With Subtypes of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Among 6- to 12-Year-Old Children. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 1997; 36 (4): 503–514.
10. Conners, CK. Parent Rating Scale Symptom Patterns in Hyperkinetic, Neurotic and Normal Children; 1972.
11. Spencer TJ, Wilens TE, Biederman J et al. Efficacy and safety of mixed amphetamine salts extended release (Adderall XR) in the management of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescent patients: A 4-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clinical Therapeutics* 2006; 28 (2): 266–279.
12. Klein RG, Abikoff H, Klass E et al. Clinical Efficacy of Methylphenidate in Conduct Disorder With and Without Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54 (12): 1073–1080.
13. Serra-Pinheiro MA, Mattos P, Souza I et al. The effect of methylphenidate on oppositional defiant disorder comorbid with attention deficit/hyperactivity disorder. *ArqNeuro-Psiquiatr* 2004; 62 (2).
14. Comings DE, Gade-Andavolu, Gonzales N et al. Comparison of the role of dopamine, serotonin, and noradrenaline genes in ADHD, ODD and conduct disorder: multivariate regression analysis of 20 genes. *Clinical Genetics* 2001; 57 (3): 178–196.
15. Rowe DC, Stever C, Chase D et al. Two dopamine genes related to reports of childhood retrospective inattention and conduct disorder symptoms. *Molecular Psychiatry* 2001; 6: 429–433.
16. Sasayama D, Hayashida A, Yamasue H et al. Neuroanatomical correlates of attention-deficit-hyperactivity disorder accounting for comorbid oppositional defiant disorder and conduct disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2010; 64 (4): 394–402.
17. Russell V, Villiers A, Sagvolden T et al. Altered dopaminergic function in the prefrontal cortex, nucleus accumbens and caudate-putamen of animal model of attention-deficit hyperactivity disorder – the spontaneously hypertensive rat. *Brain Research* 1995: 676 (2): 343–351.
18. Todd RD, Botteron KN. Is attention-deficit/hyperactivity disorder an energy deficiency syndrome? *Biological Psychiatry* 2001; 50 (3): 151–158.
19. Riddenrinkhof KR, van den Wildenberg WP, Segalowitz SJ et al. Neurocognitive mechanisms of cognitive control: the role of prefrontal cortex in action selection, response inhibition, performance monitoring, and reward-based learning. *Brain and cognition* 2004; 56 (2): 129–140.
20. Tedfort SE, Persons AL, Napier TC. Dopaminergic Lesions of the Dorsolateral Striatum in Rats Increase Delay Discounting in an Impulsive Choice Task. *PLoS ONE* 10 (4): e0122063. doi:10.1371/journal.pone.0122063 2015.
21. Greene RW, Biederman J, Zerwas S et al. Psychiatric Comorbidity, Family Dysfunction, and Social Impairment in Referred Youth With Oppositional Defiant Disorder. *The American Journal of Psychiatry* 2002; 159 (7): 1214–1224.