

Dünya DEHB Federasyonu Uluslararası Mutabakat Beyanı: Bozukluk Hakkında 208 Kanıtı Dayalı Sonuç

*Stephen V. Faraone PhD^{1,2,3}, Tobias Banaschewski MD, PhD^{4,5,6}, David Coghill MD⁷, Yi Zheng MD^{8,9,10,11,12,13}, Joseph Biederman MD^{14,15}, Mark A. Bellgrove PhD^{16,17}, Jeffrey H. Newcorn MD^{18,3}, Martin Gignac FRCPC^{19,20,21}, Nouf M. Al Saud²², Iris Manor MD^{23,24}, Luis Augusto Rohde MD, PhD²⁵, Li Yang MD, PhD^{26,27,12}, Samuele Cortese MD, PhD^{28,29,30,31,32}, Doron Almagor MD, FRCPC^{33,34}, Mark A. Stein PhD^{35,36}, Turki H. Albatti MD³⁷, Haya F. Aljoudi Psy.D^{38,39}, Mohammed M.J. Alqahtani PhD^{40,41}, Philip Asherson MRCPsych PD⁴², Lukoye Atwoli MD, PhD^{43,44,45,46}, Sven Bölte PhD^{47,48,49}, Jan K. Buitelaar MD, PhD⁵⁰, Cleo L. Crunelle MD, PhD^{51,52}, David Daley PhD^{53,54}, Søren Dalsgaard MD, PhD^{55,56}, Manfred Döpfner PhD^{57,58}, Stacey Espinet PhD⁵⁹, Michael Fitzgerald MD⁶⁰, Barbara Franke PhD^{61,62}, Jan Haavik MD, PhD^{63,64}, Catharina A. Hartman PhD^{65,66,67,68}, Cynthia M. Hartung PhD⁶⁹, Stephen P. Hinshaw PhD^{70,71,72,73,74}, Pieter J. Hoekstra MD, PhD⁷⁵, Chris Hollis PhD, FRCPsych^{31,76,77,78}, Scott H. Kollins PhD^{79,80}, J.J. Sandra Kooij MD, PhD^{81,82,83,84}, Jonna Kuntsi PhD⁸⁵, Henrik Larsson PhD^{86,87}, Tingyu Li MD^{88,89,90}, Jing Liu MD^{26,27,12,91,92}, Eugene Merzon MD^{93,94,95,96}, Gregory Mattingly MD⁹⁷, Paulo Mattos MD, PhD^{98,99,100}, Suzanne McCarthy PhD¹⁰¹, Amori Yee Mikami PhD¹⁰², Brooke S.G. Molina PhD¹⁰³, Joel T. Nigg PhD¹⁰⁴, Diane Purper-Ouakil MD, PhD^{105,106}, Olayinka O. Omigbodun MBBS, MPH, FMCPsych^{107,108}, Guilherme V. Polanczyk MD, PhD¹⁰⁹, Yehuda Pollak PhD^{110,111}, Alison S. Poulton MD^{112,113}, Ravi Philip Rajkumar MD¹¹⁴, Andrew Reding, Andreas Reif MD^{116,117}, Katya Rubia PhD^{118,2,119}, Julia Rucklidge PhD¹²⁰, Marcel Romanos PhD^{121,122,123}, J. Antoni Ramos-Quiroga MD, PhD^{124,125,126,127,128,129,130}, Arnt Schellekens MD, PhD^{131,132}, Anouk Scheres PhD¹³³, Renata Schoeman MD, MBA, PhD^{134,135,136,137,138,139}, Julie B. Schweitzer PhD¹⁴⁰, Henal Shah MD¹⁴¹, Mary V. Solanto Ph.D.^{142,143,144,145}, Edmund Sonuga-Barke PhD^{146,147}, César Soutullo MD, PhD^{148,119,3}, Hans-Christoph Steinhausen MD, MSc, PhD, DMSc^{149,150,151,152}, James M. Swanson PhD¹⁵³, Anita Thapar FRCPsych, PhD¹⁵⁴, Gail Tripp PhD¹⁵⁵, Geurt van de Glind PhD¹⁵⁶, Wim van den Brink MD, PhD¹⁵⁷, Saskia Van der Oord PhD^{158,159}, Andre Venter PhD¹⁶⁰, Benedetto Vitiello MD^{161,162}, Susanne Walitza MD, MSc¹⁶³, Yufeng Wang MD, PhD^{26,27,12}

¹Departments of Psychiatry and Neuroscience and Physiology, Psychiatry Research Division, SUNY Upstate Medical University, Syracuse, NY, USA, ²World Federation of ADHD, ³American Professional Society of ADHD and Related Disorders (APSARD), ⁴Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy, Central Institute of Mental Health, Medical Faculty Mannheim, University of Heidelberg, Mannheim, Germany, ⁵Child and Adolescent Psychiatrist's Representative, Zentrales-ADHS-Netz, ⁶The German Association of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy, ⁷Departments of Paediatrics and Psychiatry, Faculty of Medicine, Dentistry and Health Sciences, University of Melbourne, Melbourne, Australia, ⁸Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing, China, ⁹The National Clinical Research Center for Mental Disorders, Beijing, China, ¹⁰Beijing Key Laboratory of Mental Disorders, Beijing, China, ¹¹Beijing Institute for Brain Disorders, Beijing, China, ¹²Asian Federation of ADHD, ¹³Chinese Society of Child and Adolescent Psychiatry, ¹⁴Clinical &

Research Programs in Pediatric Psychopharmacology & Adult ADHD, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA, ¹⁵Department of Psychiatry, Harvard Medical School, Boston, MA, USA, ¹⁶Turner Institute for Brain and Mental Health and School of Psychological Sciences, Monash University, Clayton VIC, Australia, ¹⁷President, Australian ADHD Professionals Association (AADPA), ¹⁸Departments of Psychiatry and Pediatrics, Division of ADHD and Learning Disorders, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA, ¹⁹Department of Child and Adolescent Psychiatry, Montreal Children's Hospital, MUHC, Montreal, Canada, ²⁰Child and Adolescent Psychiatry Division, McGill University, Montreal, Canada, ²¹Chair, Canadian ADHD Research Alliance (CADDRA), ²²Chairman, Board of Directors, Saudi ADHD Society, Saudi Arabia, ²³Associate professor and head of the ADHD clinic, Geha MHC, Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel, ²⁴Chair, Israeli Society of ADHD (ISA), ²⁵Department of Psychiatry, Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil, ²⁶Peking University Sixth Hospital/Institute of Mental Health, National Clinical Research Center for Mental Disorders (Peking University Sixth Hospital), Beijing, China, ²⁷NHC Key Laboratory of Mental Health (Peking University), Beijing, China, ²⁸University of Southampton, Southampton, UK, ²⁹Solent NHS Trust, Southampton, UK, ³⁰New York University, New York, NY, USA, ³¹University of Nottingham, Nottingham, UK, ³²European ADHD Guidelines (EAGG), ³³University of Toronto, SickKids Centre for Community Mental Health, Toronto, Canada, ³⁴Canadian ADHD Research Alliance (CADDRA), ³⁵University of Washington, Seattle, WA, USA, ³⁶Seattle Children's Hospital, Seattle, WA, USA, ³⁷Consultant Child and Adolescent Psychiatrist, Member, Saudi ADHD Society Medical and Psychological Committee, Saudi Arabia, ³⁸Consultant Clinical Neuropsychologist, King Faisal Specialist Hospital & Research Center, Riyadh, Saudi Arabia, ³⁹Saudi ADHD Society Medical and Psychological Committee, ⁴⁰Clinical Psychology, King Khalid University, Abha, Saudi Arabia, ⁴¹Head of the National Research Committee, Saudi ADHD Society, ⁴²Social Genetic & Developmental Psychiatry, Institute of Psychiatry, Psychology, and Neuroscience, King's College London, UK, ⁴³Department of Mental Health, Moi University School of Medicine, Eldoret, Kenya, ⁴⁴R&D Director, citiesRISE, ⁴⁵Hon Vice-President, Kenya Medical Association, ⁴⁶Secretary-General, African Association of Psychiatrists, ⁴⁷Center of Neurodevelopmental Disorders (KIND) and Centre for Psychiatry Research, Karolinska Institutet & Stockholm Health Care Services, Region Stockholm, Sweden, ⁴⁸Child and Adolescent Psychiatry, Stockholm Healthcare Services, Region Stockholm, Sweden, ⁴⁹Curtin Autism Research Group, School of Occupational Therapy, Social Work and Speech Pathology, Curtin University, Perth, Western Australia, ⁵⁰Department of Cognitive Neuroscience, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboud University Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands, ⁵¹Vrije Universiteit Brussel (VUB), Universitair Ziekenhuis Brussel (UZ Brussel), Dept. of Psychiatry, Brussel, Belgium, ⁵²International Collaboration on ADHD and Substance Abuse (ICASA), Nijmegen, The Netherlands, ⁵³Division of Psychiatry and Applied Psychology, School of Medicine University of Nottingham, Nottingham, UK, ⁵⁴NIHR MindTech Mental Health MedTech Cooperative & Centre for ADHD and Neurodevelopmental Disorders Across the Lifespan (CANDAL), Institute of Mental Health, University of Nottingham, Nottingham, UK, ⁵⁵National Centre for Register-based Research, Aarhus University, Aarhus, Denmark, ⁵⁶The Lundbeck Foundation Initiative for Integrative Psychiatric Research, iPSYCH, Aarhus, Denmark, ⁵⁷Department of Child and Adolescent Psychiatry, Psychosomatics and Psychotherapy, School of Child and Adolescent Cognitive Behavior Therapy (AKiP), Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University Cologne, Cologne, Germany, ⁵⁸Psychologist's Representative,

Zentrales-ADHS-Netz, Germany, ⁵⁹Canadian ADHD Resource Alliance (CADDRA), Canada, ⁶⁰Former Professor of Child Psychiatry, Trinity College, Dublin, Ireland, ⁶¹Departments of Human Genetics and Psychiatry, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands, ⁶²Professional Board, ADHD Europe, ⁶³Department of Biomedicine, University of Bergen, Bergen, Norway, ⁶⁴Division of Psychiatry, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway, ⁶⁵University of Groningen, Groningen, The Netherlands, ⁶⁶University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands, ⁶⁷Interdisciplinary Center Psychopathology and Emotion regulation (ICPE), Groningen, The Netherlands, ⁶⁸ADHD across the Lifespan Network from European College of Neuropsychopharmacology (ECNP), ⁶⁹Department of Psychology, University of Wyoming, Laramie, WY, USA, ⁷⁰University of California, Berkeley, CA, USA, ⁷¹University of California, San Francisco, CA, USA, ⁷²American Psychological Association, ⁷³Association for Psychological Science, ⁷⁴Society for Research in Child Development, ⁷⁵University of Groningen, University Medical Center Groningen, Department of Child and Adolescent Psychiatry, Groningen, Netherlands, ⁷⁶Nottinghamshire Healthcare NHS Foundation Trust, Nottingham, UK, ⁷⁷NIHR MindTech MedTech Co-operative, Nottingham, UK, ⁷⁸NIHR Nottingham Biomedical Research Centre, Nottingham, UK, ⁷⁹Duke University School of Medicine, Durham, NC, USA, ⁸⁰Duke Clinical Research Institute, Durham, NC, USA, ⁸¹Associate Professor of Psychiatry, Amsterdam University Medical Center (VUMc), Amsterdam, The Netherlands, ⁸²Head of Dutch Expertise Center Adult ADHD, PsyQ, The Hague, The Netherlands, ⁸³European Network Adult ADHD, ⁸⁴DIVA Foundation, ⁸⁵Social, Genetic and Developmental Psychiatry Centre, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK, ⁸⁶School of Medical Sciences, Örebro University, Örebro, Sweden, ⁸⁷Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, Solna, Sweden, ⁸⁸Growth, Development and Mental Health Center for Children and Adolescents, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China, ⁸⁹National Research Center for Clinical Medicine of Child Health and Disease, Chongqing, China, ⁹⁰The Subspecialty Group of Developmental and Behavioral Pediatrics, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association., ⁹¹The Chinese Society of Child and Adolescent Psychiatry, ⁹²The Asian Society for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, ⁹³Assistant Professor, Department of Family Medicine, Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel, ⁹⁴Head of the Department of Managed Care, Leumit Health Services, Tel Aviv, Israel, ⁹⁵Executive Board Member, Israeli Society of ADHD, Israel, ⁹⁶Chair of ADHD Section, Israeli National Diabetes Council, Israel, ⁹⁷Washington University, St. Louis, MO; Midwest Research Group, St Charles, MO, St. Louis, MO, USA, ⁹⁸Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil, ⁹⁹D'Or Institute for Research and Education, Rio de Janeiro, Brazil, ¹⁰⁰Brazilian Attention Deficit Association (ABDA), ¹⁰¹School of Pharmacy, University College Cork, Cork, Ireland, ¹⁰²University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada, ¹⁰³Departments of Psychiatry, Psychology, Pediatrics, Clinical & Translational Science, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA, ¹⁰⁴Center for ADHD Research, Department of Psychiatry, Oregon Health & Science University, Portland, OR, USA, ¹⁰⁵University of Montpellier, CHU Montpellier Saint Eloi, MPEA, Medical and Psychological Unit for Children and Adolescents (MPEA), Montpellier, France, ¹⁰⁶INSERM U 1018 CESP-Developmental Psychiatry, France, ¹⁰⁷Centre for Child & Adolescent Mental Health, College of Medicine, University of Ibadan, Ibadan, Nigeria, ¹⁰⁸Department of Child & Adolescent Psychiatry, University College Hospital, Ibadan, Nigeria, ¹⁰⁹Faculdade de Medicina FMUSP, University of São Paulo, Brazil, ¹¹⁰Seymour Fox School of Education, The Hebrew University of

Jerusalem, Israel, ¹¹¹The Israeli Society of ADHD (ISA), Israel, ¹¹²Brain Mind Centre Nepean, University of Sydney, Sydney, Australia, ¹¹³Australian ADHD Professionals Association (AADPA), Australia, ¹¹⁴Jawaharlal Institute of Postgraduate Medical Education and Research, Pondicherry, India, ¹¹⁶Department of Psychiatry, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, University Hospital Frankfurt, Frankfurt am Main, Germany, ¹¹⁷German Psychiatric Association, ¹¹⁸Department of Child & Adolescent Psychiatry, Institute of Psychiatry, Psychology & Neurosciences, King's College London, London, UK, ¹¹⁹European Network for Hyperkinetic Disorders (EUNETHYDIS), ¹²⁰School of Psychology, Speech and Hearing, University of Canterbury, Christchurch, New Zealand, ¹²¹Department of Child and Adolescent Psychiatry, Psychosomatics and Psychotherapy, Center of Mental Health, University Hospital Würzburg, Würzburg, Germany, ¹²²The German Association of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy, Germany, ¹²³Zentrales-ADHS-Netz, ¹²⁴Department of Psychiatry, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Catalonia, Spain, ¹²⁵Group of Psychiatry, Mental Health and Addictions, Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Barcelona, Catalonia, Spain, ¹²⁶Biomedical Network Research Centre on Mental Health (CIBERSAM), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain, ¹²⁷Department of Psychiatry and Forensic Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain, ¹²⁸Chair of Neurodevelopmental Disorders Across Lifespan Section of European Psychiatric Association, ¹²⁹Board Member, International Collaboration on ADHD and Substance Abuse (ICASA), ¹³⁰Board member of DIVA Foundation, ¹³¹Radboud University Medical Centre, Donders Institute for Brain, Cognition, and Behavior, Department of Psychiatry, Nijmegen, The Netherlands, ¹³²International Collaboration on ADHD and Substance Abuse (ICASA), Nijmegen, The Netherlands, ¹³³Behavioural Science Institute, Radboud University, Nijmegen, The Netherlands, ¹³⁴Associate Professor and head of the MBA in Healthcare Leadership, University of Stellenbosch Business School, Cape Town, South Africa, ¹³⁵South African Special Interest Group for Adult ADHD, ¹³⁶The South African Society of Psychiatrists/Psychiatry Management Group management guidelines for ADHD, ¹³⁷World Federation of Biological Psychiatry, ¹³⁸American Psychiatric Association, ¹³⁹Association for NeuroPsychoEconomics, ¹⁴⁰Department of Psychiatry and Behavioral Sciences and the Mind Institute, University of California, Davis, Sacramento, CA, USA, ¹⁴¹Topiwala National Medical College & BYL Nair Ch. Hospital, Mumbai, India, ¹⁴²The Zucker School of Medicine at Hofstra-Northwell, Northwell Health, Hemstead, NY, USA, ¹⁴³Professional Advisory Board, Children and Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (CHADD), ¹⁴⁴Professional Advisory Board, American Professional Society of ADHD and Related Disorders (APSARD), ¹⁴⁵Professional Advisory Board, National Center for Children with Learning Disabilities (NCLD), ¹⁴⁶Department of Child and Adolescent Psychiatry, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK, ¹⁴⁷Department of Child & Adolescent Psychiatry, Aarhus University, Aarhus, Denmark, ¹⁴⁸Louis A. Faillace MD, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, TX, USA, ¹⁴⁹University of Zurich, CH, Switzerland, ¹⁵⁰University of Basel, CH, Switzerland, ¹⁵¹University of Southern Denmark, Odense, Denmark, ¹⁵²Centre of Child and Adolescent Mental Health, Copenhagen, Denmark, ¹⁵³Department of Pediatrics, University of California Irvine, Irvine, CA, USA, ¹⁵⁴Division of Psychological Medicine and Clinical Neurosciences, MRC Centre for Neuropsychiatric Genetics and Genomics, Cardiff University School of Medicine, Wales, UK, ¹⁵⁵Human Developmental Neurobiology Unit, Okinawa Institute of Science and Technology Graduate University, Okinawa, Japan, ¹⁵⁶ICASA Foundation, Radboud University Medical

Centre/ Nijmegen Institute for Scientist-Practitioners in Addiction, Nijmegen, The Netherlands,
¹⁵⁷Amsterdam University Medical Centers, Academic Medical Center, Amsterdam, The
Netherlands, ¹⁵⁸Psychology and Educational Sciences, KU Leuven, Leuven, Belgium,
¹⁵⁹European ADHD Guidelines Group, ¹⁶⁰University of the Free State, Bloemfontein, South
Africa, ¹⁶¹University of Torino, Torino, Italy, ¹⁶²Johns Hopkins University School of Public
Health, Baltimore, MD, USA, ¹⁶³Department of Child and Adolescent Psychiatry and
Psychotherapy, University Hospital of Psychiatry Zurich, University of Zurich, Zurich,
Switzerland

Kısa Başlık: Dünya DEHB Federasyonu Uluslararası Mutabakat Beyanı

***Yazışma adresi:**

Stephen V. Faraone, PhD
Department of Psychiatry
SUNY Upstate Medical University
Institute for Human Performance, Room 3707
505 Irving Ave. Syracuse, NY 13210

sfaraone@childpsychresearch.org

Özet

Arka plan: DEHB (Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu) ile ilgili yanlışlar, etkilenen kişileri damgalamakta, hizmet sağlayıcıların güvenilirliğini azaltmakta ve tedaviyi önlemekte / geciktirmektedir. Yanlış kanıları düzeltmek için, güçlü kanıt temelli bulguları açıkladık.

Yöntemler: 2.000'den fazla katılımcıyla yapılan çalışmaları veya beş veya daha fazla çalışmanın veya 2.000 veya daha fazla katılımcının meta analizlerini inceledik. Prevalans meta analizleri hariç, yayıncının yanlılığını değerlendirmeyen meta analizleri kapsam dışında tuttuk. Ağ meta analizleri için karşılaştırmaya göre ayarlanmış huni saçılım grafiklerine baktık. Bekleme listeli tedavi çalışmalarını veya olağan kontrol tedavilerini kapsam dışında bıraktık. Bu literatürden, hastalıkla ilgili kanıta dayalı savları çıkardık.

Sonuçlar: DEHB ile ilgili deneysel olarak desteklenen 208 ifade ürettik. Dahil edilen ifadelerin ampirik olarak desteklenme durumu 27 ülke ve 6 kıtadan 79 yazar tarafından onaylanmıştır. Metnin içeriği, bu belgeyi okuyan ve içeriğini kabul eden 362 kişi tarafından onaylanmıştır.

Sonuçlar: DEHB ile ilgili birçok bulgu meta-analiz ile desteklenmektedir. Bu bulgular; yanlış anlamaları ve damgalanmayı azaltmak için yararlı olan hastalıkların doğası, seyri, sonuç nedenleri ve tedavileri hakkında kesin ifadelere izin verir.

Anahtar Kelimeler: DEHB, tanı, tedavi, seyir, sonuç, genetik, beyin

Giriş

Yaklaşık yirmi yıl önce, uluslararası bir bilim insanı ekibi, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (ADHD) üzerine ilk Uluslararası Mutabakat Bildirisini yayınladı (Barkley, 2002). DEHB'nin bir ruhsal bozukluk olarak geçerliliğini kanıtlayan zengin bilimsel verileri sunmaya ve etkilenen kişileri damgalayan, sağlık hizmeti sağlayıcılarının güvenilirliğini azaltan ve bozukluk nedeniyle zorlanmakta olan bireylerin tedavisini önleyen veya geciktiren bu bozukluk hakkındaki yanlış kanıları düzeltmeye çalıştılar. (DosReis vd., 2010; Horton-Salway, 2013; McLeod vd., 2007; Mueller vd., 2012).

Bu makale, son 20 yıldaki önemli bilimsel keşifleri kataloglayarak Uluslararası Mutabakat Beyanını güncellemektedir. Bir DEHB ansiklopedisi veya teşhis ve tedavi kılavuzlarını sunmak niyetinde değiliz. Teşhis ve tedavi kılavuzları, alıntı yapılan referanslarda bulunabilir. Amacımız, DEHB hakkında önemli ve titiz kanıtlarla desteklenen güncel ve doğru bilgileri sağlamaktır.

Yöntem

Yayınlanmış yüksek kaliteli meta analizler ve çok büyük çalışmalarını uzmanların incelemesiyle DEHB hakkındaki kanıta dayalı ifadeleri belirledik. Uzmanların incelemesi, ADHD'nin araştırma ve klinik bakımına adanmış aşağıdaki profesyonel grupların temsilcilerini içeren bir Proje Yürütme Komitesi (Ek Tablo 1) tarafından sağlanmıştır: Dünya DEHB Federasyonu, Hiperkinetik Hastalıklar için Avrupa Ağı (Eunethydis), Amerikan DEHB ve İlgili Bozukluklar Meslek Derneği, Kanada DEHB Kaynak İttifakı, Asya DEHB Federasyonu, Latin Amerika DEHB Çalışma Grubu, Avustralya DEHB Uzmanları Birliği, İsrail DEHB Derneği, Suudi DEHB Derneği, Avrupa Psikiyatri

Derneğinin Yaşam Boyu Nörogelişimsel Bozukluklar Şubesi, Almanya Tıbbi Bilimsel Dernekler Birliği'nin DEHB Yönergeleri Grubu, Avrupa Nöropsikofarmakoloji Koleji'nin DEHB Ağı, Çin Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Derneği ve Dünya Psikiyatri Birliği'nin DEHB Grubu.

Büyük kohort çalışmaları için, PubMed'i şu arama kriterleriyle aradık: ADHD [başlık/özet] VE (ülke çapında [başlık/özet] VEYA ulusal [başlık/özet] VEYA kayıt [başlık/özet] VEYA tescil [başlık/özet]) DEĞİL derleme [Yayın Türü] DEĞİL meta-analiz [Yayın Türü]. Meta-analizler için, şu arama kriterleriyle PubMed'i aradık: ADHD [Tüm Alanlar] VE (meta-analiz [Başlık] VEYA meta-analiz [Başlık] VEYA meta-analitik [Başlık] VEYA sistematik inceleme [Başlık]). Prevalans meta analizleri hariç, yayıncının yanlılığını değerlendirmeyen meta analizleri hariç tuttuk. Ağ meta analizleri için, karşılaştırmaya göre ayarlanmış huni saçılım grafiklerinin sunulmasını istedik. Tedavi çalışmaları için, bekleme listeli tedavilerin karşılaştırılması veya olağan kontrol tedavisini içeren meta-analiz sonuçlarını hariç tuttuk.

DEHB'nin geçmişi ve tanısal kriterleri hakkındaki ifadelerin dışında, her kanıta dayalı ifadenin meta-analizlerle veya 2.000'den fazla katılımcıyla yapılan büyük kayıt çalışmalarıyla desteklenmesini istedik. Beş veya daha fazla çalışmadan veya 2.000 veya daha fazla katılımcıdan elde edilen verileri rapor edecek meta analizlere baktık.

Etki büyüklüğü bulgularının önemini standart kriterler kullanarak şu şekilde tanımlıyoruz: standartlaştırılmış ortalama fark: küçük = 0.20, orta = 0.50, büyük = 0.80; korelasyon katsayısı: küçük = 0.10, orta = 0.24, büyük = 0.37 (Ellis, 2010; Rosenthal ve Rosnow, 1984). "Orta", "ortalama" ile eş anlamlı olarak ve "güçlü", "büyük" ile eş anlamlı olarak kullanılmıştır. Bir bireyde "küçük" bir etkinin gözlemlenmesi genellikle zordur, ancak birçok çocuğu etkileyen

ortak bir maruziyet söz konusu ise halk sağlığı için çok önemli olabilir. Dikkatli bir gözlemci için “orta” bir etkinin fark edilmesi beklenir (Cohen, 1988). "Büyük" bir etki genellikle birey düzeyinde klinik uygulama ile ilgilidir.

Bu belgede bir konu yer almıyorsa, bu konunun önemsiz olduğu anlamına gelmez; daha ziyade, bulunan kanıtın kesin sonuçlara varmak için yetersiz olduğu anlamına gelir. Bunun nedeni, yetersiz kalite araştırmaları olması, yayıncının yanlılığını değerlendirmek için hiçbir girişimde bulunulmaması veya mevcut verilerin ileri sürülen iddiaları desteklememesi olabilir. Belge tamamlandıktan sonra, belgeyi desteklediklerini belirtmek için başka meslektaşlarımızı imzacı olarak katılmaya davet ettik. Aşağıda, literatür taramamızda kullandığımız dahil etme / hariç tutma kriterlerini karşılayan kanıtlara atıfta bulunmak için "kanıta dayalı" terimini kullanıyoruz. Meta-analizlerde ciddi heterojenliğin olmamasını isteme veya araştırma katılımcılarının sayısını artırma gibi başka kriterlerin de uygulanabileceğini kabul ediyoruz.

Bulgulara Genel Bakış

Arama stratejimiz, DEHB hakkında 208 adet ampirik olarak desteklenen ifadeyi üretti. Ayrıntılar için Ek Şekil 1'deki PRISMA diyagramına bakın. Dahil edilen ifadelerin ampirik olarak desteklendiği şekliyle durumu, 27 ülke ve 6 kıtadan 79 yazar tarafından onaylanmıştır (Ek Şekil 2). İfadeler, bu belgeyi okuyan ve içeriğini kabul eden 362 kişi tarafından onaylanmıştır (Ek Tablo 2). Tablo 1, her bir ifadeyi destekleyen madde numaralarıyla birlikte bulgularımızı özetlemektedir. Bu mutabakat beyanının bir sınırlılığı, meta-analizlerin veya çok büyük çalışmalar haricindeki, iyi yapılandırılmış araştırma bulgularını rapor etmememizdir. Böyle bir çalışmanın yokluğu, her zaman bir etkisinin olmadığı bilgisinin göstergesi değildir.

Tablo 1: Bulguların Özeti	
Bulgular	Maddeler
Şimdi DEHB olarak adlandırdığımız sendrom, 1775'ten beri tıp literatüründe tanımlanmıştır.	1 - 13
Lisanslı bir klinisyen tarafından yapıldığında, DEHB tanısı iyi tanımlanmış ve yaygın olan diğer psikiyatrik bozuklukların varlığında bile her yaşta iyi tanımlanır ve geçerlidir.	14-19
DEHB erkeklerde daha yaygındır ve gençlerin% 5,9'u ve yetişkinlerin% 2,5'inde görülür. Avrupa, İskandinavya, Avustralya, Asya, Orta Doğu, Güney Amerika ve Kuzey Amerika'da yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir.	20-25
DEHB nadiren tek bir genetik veya çevresel risk faktöründen kaynaklanır, ancak çoğu DEHB vakası, her biri çok küçük bir etkiye sahip olan birçok genetik ve çevresel riskin birleşik etkilerinden kaynaklanır.	26-62
DEHB olan kişiler, beyin işleyişine dair psikoloji testlerinde genellikle bozuk performans gösterirler, ancak bu testler DEHB'yi teşhis etmek için kullanılamaz.	63-70
Nörogörüntüleme çalışmaları, DEHB olan ve olmayan insanlar arasında beynin yapısı ve işleyişinde küçük farklılıklar bulmaktadır. Bu farklılıklar DEHB'yi teşhis etmek için kullanılamaz.	71-77
DEHB olan kişiler obezite, astım, alerji, diyabet, hipertansiyon, uyku problemleri, sedef hastalığı, epilepsi, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar, göz anormallikleri, bağışıklık bozuklukları ve metabolik bozukluklar için yüksek risk altındadır.	78-100

DEHB olan kişiler, düşük yaşam kalitesi, madde kullanım bozuklukları, kaza sonucu yaralanmalar, eğitim başarısızlığı, işsizlik, kumar, ergen gebeliği, sosyalleşme zorlukları, suç, intihar ve erken ölüm için yüksek risk altındadır.	101-136
Ekonomik yük çalışmaları, DEHB'nin topluma her yıl dünya çapında yüz milyarlarca dolara mal olduğunu göstermektedir.	137-147
Dünyanın dört bir yanındaki düzenleyici kurumlar, randomize kontrollü klinik araştırmalarla da gösterildiği üzere, çeşitli ilaçların DEHB semptomlarını azaltmada güvenli ve etkili olduğunu belirlemiştir.	148-157
DEHB ilaçlarıyla tedavi, kaza sonucu yaralanmaları, travmatik beyin hasarını, madde bağımlılığını, sigara içimini, eğitimde başarısızlığı, kemik kırılmalarını, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonları, depresyonu, intiharı, suç faaliyetlerini ve ergen gebeliğini azaltır.	158-177
DEHB için ilaçların yan etkileri genelde hafiftir ve dozu veya ilacı değiştirerek giderilebilir.	178-188
DEHB için uyarıcı ilaçlar, uyarıcı olmayan ilaçlardan daha etkilidir, ancak aynı zamanda başka amaçla kullanılma, kötüye kullanılma ve suistimal edilme olasılığı daha yüksektir.	189-194
DEHB için ilaçsız tedaviler, DEHB semptomları için ilaç tedavilerinden daha az etkilidir, ancak ilaç optimize edildikten sonra kalan sorunlara yardımcı olmak için çoğu kez faydalıdır.	195-208

Kısa Tarihçe: DEHB Yeni Bir Bozukluk Değildir

DEHB kavramı, Avrupa ülkelerinden gelen klinik raporlarla başlayan uzun bir geçmişe sahiptir.

Hastalığın belirti ve semptomlarının klinik önemi iki yüzyılı aşkın süredir bilinmektedir. Bu ilk

raporlar "DEHB" terimini kullanmasa da şimdi DEHB olarak tanıdığımız semptomları ve bozuklukları gösteren çocukları tanımlamıştır. Ayrıntılı bir tarihçe için bkz (Lange ve diğerleri, 2010; Taylor, 2011; Weikard, 1799). DEHB'nin erken tarihinden önemli noktalar şunlardır:

1. 1775: Alman bir doktor olan Melchior Adam Weikard, DEHB'nin ayırt edici özelliklerini taşıyan bir bozukluğun ilk ders kitabı açıklamasını yazdı.

2. 1798: Kraliyet Doktorlar Koleji'nden (Birleşik Krallık) Alexander Crichton, tıp ders kitabında benzer bir bozukluğu tanımladı (Palmer ve Finger, 2001).

3. 1845: Daha sonra Almanya, Frankfurt am Main'deki ilk psikiyatri hastanesinin başkanı olan Heinrich Hoffmann, DEHB benzeri davranışları ve bunlarla ilişkili bozuklukları belgeleyen bir çocuk kitabında hiperaktivite ve dikkat eksikliklerini tanımladı (Hoffmann, 1990).

4. 1887-1901: Désiré-Magloire Bourneville, Charles Boulanger, Georges Paul-Boncour ve Jean Philippe, Fransızca tıbbi ve eğitim yazılarında DEHB'nin bir eşdeğerini tanımladı (Martinez-Badia ve Martinez-Raga, 2015).

5. 1902: Birleşik Krallık'ta bir doktor olan George Still, bozukluğun ilk tanımını bilimsel bir dergide yazdı (Still, 1902a; Still, 1902b, c).

6. 1907: Augusto Vidal Perera ilk İspanyol çocuk psikiyatrisi özetini yazdı. Okul çocukları arasında dikkat eksikliğinin ve hiperaktivitenin etkisini tanımladı (Vidal Perera, 1907).

7. 1917: İspanyol nörolog ve psikiyatrist Gonzalo Rodriguez-Lafora, çocuklarda DEHB semptomlarını tarif etti ve bunların muhtemelen genetik kökenli bir beyin bozukluğundan kaynaklandığını söyledi (Lafora, 1917).

8. 1932: Almanya'dan Franz Kramer ve Hans Pollnow, DEHB benzeri bir sendromu tanımladılar ve daha sonra Dünya Sağlık Örgütü tarafından bir terim olarak benimsenen "hiperkinetik bozukluk" terimini ortaya attılar (Kramer ve Pollnow, 1932; Neumarker, 2005).

9. 1937: ABD'den Charles Bradley, bir amfetamin ilacının DEHB benzeri semptomları azalttığını keşfetti (Bradley, 1937).

10. 1940'lar: Çocuklarda "minimal beyin disfonksiyonu" olarak tanımlanan DEHB benzeri semptomlar.

11. 1956-1958: Minimal beyin disfonksiyonu ile ilgili davranışların yetişkinliğe kadar sürekliliğinin takip çalışmasında ilk ipucu (Morris ve diğerleri, 1956; O'Neal ve Robins, 1958)

12. 1960'lar: ABD Gıda ve İlaç Dairesi, çocuklarda davranış bozuklukları için metilfenidatı (Ritalin) onayladı.

13. 1970'lerden bugüne: DEHB için tanı kriterleri; tanının tedaviye yanıtı, klinik seyri ve bozukluğun aile öyküsünü öngördüğünü gösteren araştırmalara dayanarak gelişti.

DEHB nasıl teşhis edilir?

DEHB, yalnızca ebeveyn veya bakıcı ve / veya hastayla hastalık kriterlerini belgelemek için görüşen lisanslı bir klinisyen tarafından teşhis edilebilir (American Psychiatric Association, 2013; Chinese Society of Psychiatry, 2001; Faraone ve diğerleri, 2015; Feldman ve Reiff, 2014; Pearl vd., 2001; Stein, 2008; Dünya Sağlık Örgütü, 2018). Sadece derecelendirme ölçekleriyle, nöropsikolojik testlerle veya beyin görüntüleme yöntemleriyle teşhis edilemez.

DEHB tanısı, biyolojik bir teste dayanmadığından öznel olduğu için eleştirilmiştir. Bu eleştiri temelsizdir. DEHB, Robins ve Guze tarafından oluşturulan ruhsal bozukluğun geçerliliğine yönelik standart kriterleri yerine getirmektedir (Faraone, 2005; 1970). Bozukluğun: 1) çeşitli ortamlarda ve kültürlerde iyi eğitilmiş profesyonellerin iyi tanımlanmış kriterleri kullanarak varlığı veya yokluğu üzerine mutabık kalması ve 2) teşhisin a) hastanın sahip olabileceği ilave problemler (örn. , okulda öğrenmede zorluklar); b) hasta için gelecekteki sonuçları (örneğin, gelecekteki uyuşturucu kullanımı riski); c) tedaviye yanıt (örneğin, ilaçlar ve psikolojik tedaviler); ve d) bozukluğun tutarlı nedenlerini gösteren özellikler (örneğin, genetik veya beyin görüntülemesinden elde edilen bulgular), gibi konularda öngörücü olması nedeniyle geçerli olduğu düşünülmektedir (Faraone, 2005). Meslek dernekleri, DEHB teşhisi için kılavuzları onaylamış ve yayınlamıştır (Alliance, 2011; Banaschewski T, 2018; Bolea-Alamanac ve diğerleri, 2014; Crunelle ve diğerleri, 2018; Flisher, 2013; Graham ve diğerleri, 2011; Kooij ve diğerleri ., 2019; Ulusal Akıl Sağlığı İşbirliği Merkezi, 2018; Ulusal Sağlık Hizmetleri ve Mükemmellik Enstitüsü, 2018; Pliszka, 2007; Schoeman ve Liebenberg, 2017; Seixas ve diğerleri, 2012; Taylor ve diğerleri, 2004; Wolraich ve diğerleri ., 2011).

Teşhisin temel özellikleri şunlardır:

14. Teşhis şunları gerektirir: 1) gelişimsel olarak uygun olmayan hiperaktif-dürtüsel ve / veya dikkat eksikliği semptom seviyelerinin en az 6 ay süreyle varlığı; 2) farklı ortamlarda (örneğin, ev ve okul) ortaya çıkan semptomlar; 3) yaşamda bozulmalara neden olan semptomlar; 4) ilk olarak erken çocukluk döneminde ortaya çıkan bazı semptomlar ve bozukluklar; ve 4) semptomları daha iyi açıklayacak başka bozukluğun yokluğu (Amerikan Psikiyatri Birliği 2013; Dünya Sağlık Örgütü, 2018; Yi ve Jing, 2015).

15. DEHB'nin klinik görünümü, semptomlarının doğasına bağlı olarak öncelikle dikkat eksikliği, asıl olarak hiperaktif-dürtüsel veya bunların birleşimi olarak tanımlanabilir (Amerikan Psikiyatri Birliği, 2013). Meta-analizler, dikkat eksikliğinin akademik bozukluk, düşük öz saygı, olumsuz mesleki sonuçlar ve daha düşük genel adaptif işlevsellikle daha güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir. Hiperaktif-dürtüsel belirtiler, akran reddi, saldırganlık, riskli araç kullanma davranışları ve kaza sonucu yaralanmalarla ilişkilidir. İlişkili bozuklukların şekilleri de boyutlar arasında farklılık gösterir (Willcutt ve ark., 2012).

16. DEHB, çok zeki insanların işlevselliğini bozar, bu nedenle bozukluk bu grupta teşhis edilebilir. 5.700'den fazla çocuğu kapsayan popülasyon temelli bir doğum kohort çalışması, yüksek, ortalama veya düşük IQ ve DEHB olan çocuklar arasında, DEHB kriterlerinin karşılandığı ortalama yaş, öğrenme bozuklukları, psikiyatrik bozukluklar ve madde kullanımı oranları ve uyarıcı tedavi oranları açısından önemli bir farklılık bulamamıştır. (Katusic ve diğerleri, 2011; Rommelse ve diğerleri, 2017).

17. Ergenlikte ve genç yetişkinlikte, çocukluk çağı DEHB öyküsü olan birçok kişi, dikkat eksikliği semptomlarını korurken, sıklıkla azalmış hiperaktivite ve dürtüsellik göstermesine rağmen, bozukluktan etkilenmeye devam etmektedir (Faraone ve ark., 2006).

18. Birçok büyük epidemiyolojik ve klinik çalışma, DEHB'nin sıklıkla diğer psikiyatrik bozukluklarla, özellikle depresyon, bipolar bozukluk, otizm spektrum bozuklukları, anksiyete bozuklukları, karşıt gelme bozukluğu, davranış bozukluğu, yeme bozuklukları ve madde kullanım bozuklukları ile birlikte ortaya çıktığını göstermektedir (Bernardi et al. ark., 2012; Chen vd.,

2018c; Groenman vd., 2017; Nazar vd., 2016; Solberg vd., 2018; Tung vd., 2016; Yao vd., 2019).

Bunların varlığı, bir DEHB teşhisi varlığını ortadan kaldırmaz.

19. Sekiz milyondan fazla katılımcıyla yapılan 25 çalışmadan oluşan bir meta-analiz, sınıf arkadaşlarından nispeten daha genç olan çocukların ve ergenlerin DEHB tanısı alma olasılığının daha yüksek olduğunu bulmuştur (Caye ve diğerleri, 2020).

DEHB ne kadar yaygındır?

DEHB, gelişmiş ve gelişmekte olan dünyanın her yerinde görülür ve erkeklerde kadınlara göre daha yaygındır. Son otuz yılda daha yaygın hale gelmemiştir, ancak klinisyenler tarafından artan tanınmaya bağlı olarak, bozukluğun bugün teşhis edilmesi önceki on yıllara göre daha olasıdır.

20. 55.000'den fazla katılımcıyla yapılan 19 çalışmanın meta-analizi, gençlerin% 5,9'unun DEHB için tanı kriterlerini karşıladığını bulmuştur (Willcutt, 2012). 135 çalışma ve yaklaşık çeyrek milyon gençten oluşan başka bir meta-analiz, Kuzey Amerika ile Avrupa, Asya, Afrika, Güney Amerika ve Okyanusya arasında prevalans açısından önemli bir farklılık saptamamıştır. (Polanczyk ve diğerleri, 2014).

21. İkinci meta-analiz, son otuz yılda çocuklarda ve ergenlerde DEHB prevalansında bir artış saptamamıştır (Polanczyk ve diğerleri, 2014). DEHB'nin yaygınlığı bu zaman diliminde değişmemiş olsa da, ABD ve İsveç'te yapılan büyük araştırmalar, DEHB'nin son yıllarda teşhis edilme olasılığının daha yüksek olduğunu göstermektedir, bu da idari ve klinik uygulamalardaki değişiklikleri yansıtmaktadır (Rydell ve diğerleri, 2018; Song ve diğerleri, 2019; Xu ve diğerleri, 2018).

22. 5,300'den fazla katılımcıyla yapılan altı çalışmanın meta-analizi, yetişkinlikte DEHB prevalansının % 2,5 olduğunu tahmin etmiştir (Simon ve diğerleri, 2009). 26.000'den fazla katılımcıyı içeren, 13 ülkeyi ve yedi bölgeyi / metropol alanını kapsayan 20 çalışmanın meta-analizi, yetişkinlerin% 2,8'inin DEHB kriterlerini karşıladığını tahmin etmektedir (Fayyad ve diğerleri, 2017). Yetişkinlerde gençlere kıyasla daha düşük prevalans, DEHB olan altı gençten yalnızca birinin 25 yaşında DEHB için tam tanı kriterlerini karşıladığını ve yaklaşık yarısının kalıntı bozukluk belirtileri gösterdiğini ifade eden 1.600'den fazla katılımcılı 21 çalışmanın meta-analizi ile tutarlıdır. (Faraone ve diğerleri, 2006).

23. Toplam 32.000'den fazla yaşlı yetişkinle yapılan dokuz çalışmanın meta-analizi, DEHB derecelendirme ölçeklerine göre% 2,2'lik bir prevalans bulmuştur ve en az elli yaşındaki kişilerle sınırlandırıldığında prevalans % 1,5'e düşmüştür. Yine de, aynı ekip tarafından gerçekleştirilen, DEHB klinik tanılarına dayanan 11,7 milyondan fazla katılımcının yer aldığı yedi çalışmanın meta-analizi, en az elli yaşındaki kişiler için yalnızca% 0,2'lik bir prevalans bildirmiştir. Aynı araştırmacılar tarafından 9,2 milyondan fazla katılımcıyla yapılan dört çalışmanın üçüncü bir meta-analizi, en az elli yaşındaki kişiler arasında yalnızca % 0,02'lik bir DEHB tedavi oranı bulmuştur (Dobrosavljevic ve diğerleri, 2020).

24. 18 yaşın altındaki 150.000'den fazla ABD'li Siyahi genci kapsayan 19 çalışmanın meta-analizi, DEHB prevalans oranının yüzde 14 olduğunu bildirmiştir. Yazarlar, "Siyahi bireyler, DEHB teşhisi için genel ABD popülasyonuna göre daha yüksek risk altındadır. Bu sonuçlar, farklı sosyal geçmişlerden Siyahi bireyler arasında DEHB değerlendirmesini ve izlemesini artırma ihtiyacını vurgulamaktadır" sonucuna varmıştır (Cenat ve diğerleri, 2020).

25. DEHB erkeklerde daha yaygındır. 42.000'den fazla katılımcılı 29 çalışmada semptomları ebeveynlerin değerlendirmesine ilişkin bir meta analiz ve 56.000'den fazla katılımcıyla yapılan 24 çalışmadaki öğretmen derecelendirmeleri, gençlerde kabaca ikiye bir erkek / kadın oranını bulmuştur (Willcutt, 2012).

DEHB'ye ne sebep olur?

DEHB'li çoğu insan için, hastalığa neden olacak birçok genetik ve çevresel risk faktörü bir araya gelir (Faraone ve diğerleri, 2015). DEHB için çevresel riskler, etkilerini yaşamın çok erken dönemlerinde, fetal veya erken postnatal dönemde ortaya koyar. Ancak nadir durumlarda, DEHB benzeri semptomlar, yaşamın erken dönemlerinde aşırı yoksunluktan (Kennedy ve diğerleri, 2016), tek bir genetik anormallikten (Faraone ve Larsson, 2018) veya yaşamın erken dönemlerinde travmatik beyin hasarından kaynaklanabilir (Stojanovski et al. al., 2019). Bu bulgular, DEHB'nin nedenlerini anlamaya yardımcı olur, ancak bozukluğu teşhis etmek için yararlı değildir. Çevresel yönler ile DEHB'nin başlangıcı arasındaki ilişkiler, çok yüksek düzeyde kanıta dayalı desteği kazanmıştır. Bazılarının nedensel bir rol için güçlü kanıtları vardır, ancak çoğu için, bu ilişkilerin ilgili genetik ve çevresel etkilerden kaynaklanma olasılığı devam etmektedir. Bu yüzden, nedenlerden çok DEHB riskini artıran doğum öncesi ve sonrası ortamların özelliklerine atıfta bulunuyoruz. Aşağıda açıklanan genetik ve çevresel riskler mutlaka DEHB'ye özgü değildir.

DEHB'nin Genetik Nedenleri

26. Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa, İskandinavya ve Avustralya'dan 37 ikiz çalışmanın bir incelemesi, genlerin ve çevre ile etkileşimlerinin DEHB'ye neden olmada önemli bir rol

oynadığını ortaya koymuştur (Faraone ve Larsson, 2018; Larsson ve diğerleri, 2014a; Pettersson ve diğerleri, 2019).

27. Bir genom çalışmasında, uluslararası bir ekip Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa, İskandinavya, Çin ve Avustralya'dan 20.000'den fazla DEHB'li ve 35.000'den fazla DEHB'si olmayan kişinin DNA'sını analiz etmiştir. Her biri hastalık riski üzerinde küçük bir etkiye sahip olan birçok genetik risk varyantını tanımlamışlardır (Demontis ve diğerleri, 2019). Bu çalışma, çoğu DEHB vakası için poligenik bir nedeni doğrulamıştır, yani her biri çok küçük bir etkiye sahip olan birçok genetik varyantın, bozukluk riskini artırmak için birleştiğini ifade etmektedir. DEHB için poligenik risk, genel psikopatoloji (Brikell ve diğerleri, 2020) ve çeşitli psikiyatrik bozukluklar (Lee PH, 2019) ile ilişkilidir.

28. Ek genler meta-analizlerle ilişkilendirilmiştir, ancak risk genleri olarak statüleri, bir genom çalışması ile doğrulanana kadar belirsizliğini koruyacaktır. Bu genler, *ANKK1* (Pan ve diğerleri, 2015), *DAT1* (Grunblatt ve diğerleri, 2019b), *LRP5* ve *LRP6* (Grunblatt ve diğerleri, 2019a), *SNAP25* (Liu ve diğerleri, 2017b), *ADGRL3* (Bruxel ve diğerleri, 2020) *DRD4* ve *BAIAP*'dir. (Bonvicini ve diğerleri, 2020; Bonvicini ve diğerleri, 2016).

29. DEHB için poligenik risk, popülasyondaki DEHB semptomlarını tahmin ederek, bir bozukluk olarak DEHB'nin genetik nedenlerinin aynı zamanda popülasyonda daha düşük DEHB semptomlarını etkilediğini önermektedir (Demontis ve diğerleri, 2019; Taylor ve diğerleri, 2019).

30. Popülasyonda, poligenik DEHB riski yüksek olanların DEHB (Li, 2019), anksiyete veya depresyon (Martin ve diğerleri, 2018) tanısı alma olasılığı daha yüksektir.

31. DEHB, nadir görülen tek gen kusurlarının (Faraone ve Larsson, 2018) veya kromozom anormalliklerinin (Cederlof ve diğerleri, 2014) bir sonucu da olabilir. Otizm spektrum bozukluğu (OSB) ve / veya DEHB olan 8.000'den fazla çocuğun ve 5.000 kontrolün DNA'sı analiz edildiğinde, OSB'si olanlarda ve DEHB'si olanlarda, kontrollere kıyasla daha yüksek oranda nadir genetik mutasyon olduğu görülmüştür (Satterstrom ve diğerleri, 2019) .

32. Aile, ikiz ve DNA çalışmaları, genetik ve çevresel etkilerin, DEHB ve diğer birçok psikiyatrik bozukluk (örn. Şizofreni, depresyon, bipolar bozukluk, otizm spektrum bozukluğu, davranış bozukluğu, yeme bozuklukları ve madde kullanım bozuklukları) ile bedensel rahatsızlıklar (örneğin migren ve obezite) arasında kısmen paylaşıldığını göstermektedir (Demontis ve diğerleri, 2019) (Faraone ve Larsson, 2018) (Ghirardi ve diğerleri, 2018) (Lee ve diğerleri, 2019) (Lee ve diğerleri, 2013) (Anttila vd., 2018; Tylee vd., 2018) (van Hulzen vd., 2017) (Vink ve Schellekens, 2018) (Brikell vd., 2018) (Chen vd., 2019a) (Yao vd. , 2019). Bununla birlikte, DEHB için benzersiz bir genetik risk de vardır. Bozukluklar arasında paylaşılan genetik ve çevresel risklerin kanıtı, bu bozuklukların biyolojik yollarda, nöro gelişmeyi düzensizleştiren ve bozukluğun başlamasına yol açan beyin varyasyonları yaratan bir patofizyolojiyi paylaştığını göstermektedir.

33. Çok geniş aile çalışmaları, DEHB'nin otoimmün hastalıklar (Li ve diğerleri, 2019), hipospadias (Butwicka ve diğerleri, 2015) ve entelektüel yetersizlik (Faraone ve Larsson, 2018) ile genetik veya ailesel nedenleri paylaştığını göstermektedir.

DEHB'nin Çevresel İlişkileri: Zehirli Maddelere Maruz Kalma

34. Bir çift meta-analiz, kurşun yükü ile dikkat eksikliği semptomları (27 çalışma, 9.300'den fazla genç) ve hiperaktivite-dürtüsellik semptomları (23 çalışma, 7.800'den fazla genç) (Goodlad ve ark., 2013) arasında küçük korelasyonlar bulmuştur. 17.000'den fazla çocukla yapılan 14 çalışmanın daha yeni bir meta-analizi, daha yüksek kandaki kurşun seviyelerinin, dört katına çıkan DEHB oranlarıyla ilişkili olduğunu bildirmiştir (Nilsen ve Tolve, 2020). ABD nüfusunun kesitsel, ulusal olarak temsili bir örneği olan Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması'ndan 2.500'den fazla gencin katıldığı bir araştırma kan kurşun seviyeleri, ilk üçte olanların DEHB'ye sahip olma olasılığının, alttan beşinci olanlara kıyasla 2.3 kat daha fazla olduğunu buldu. (Froehlich ve diğerleri, 2009). Aynı ulusal anketten 4.700'den fazla gencin katıldığı benzer bir çalışma, kan kurşun seviyeleri en yüksek beşte olanların, alttan beşinci sıradakilere kıyasla DEHB'ye sahip olma olasılığının dört kat daha fazla olduğunu bulmuştur (Braun ve diğerleri, 2006).

35. Üç milyondan fazla kişiyi kapsayan yirminin üzerinde çalışmayı içeren üç meta-analiz, annenin sigara içmesine doğum öncesi maruziyetin DEHB insidansında % 50'den fazla artışla ilişkili olduğunu bulmuştur (Huang ve diğerleri, 2017) (Dong ve diğerleri, 2018 ; Nilsen ve Tolve, 2020). Bu ilişki geniş popülasyon çalışmalarında da görülse de (Joelsson vd., 2016; Obel vd., 2016; Skoglund vd., 2014), gebelikte sigara içmek ve DEHB arasında ilişkinin hem sigara hem de DEHB riskini artıran ailesel veya genetik faktörlerden kaynaklandığını belirten DEHB aile öyküsü için düzeltme yapıldıktan sonra bu ilişki kaybolmaktadır.

36. Üç kıtayı ve 100.000'den fazla katılımcıyı kapsayan dokuz çalışmanın meta-analizi, çocuklukta ikinci el sigara dumanına maruz kalmanın % 60 daha fazla DEHB olasılığı ile ilişkili

olduğunu bulmuştur. Karıştırıcılar nedeniyle bu ilişkinin ne ölçüde nedensel olduğu belirsiz olarak kalmıştır (Huang ve diğerleri, 2020).

37. 219 katılımcı ile yapılan 15 çift-kör, plasebo kontrollü çalışmanın meta-analizinde, yapay gıda boyaları çocuklarda hiperaktivitede küçük bir artışla ilişkilendirilmiştir. (Schab ve Trinh, 2004). Toplamda 794 kişiden oluşan 20 çalışmayı kapsayan başka bir meta-analiz, öğretmenler veya diğer gözlemciler tarafından değil yalnızca ebeveynler tarafından değerlendirildiğinde DEHB belirtilerinde çok küçük bir artış bulmuştur. (Nigg ve diğerleri, 2012).

38. Tayvan'da 10.000'in üzerinde doğumla ilgili bir çalışmada, annenin hamilelik sırasında asetaminofen kullanımı, çocuklarında % 33 daha fazla DEHB olasılığı ile ilişkilendirilmiştir (Chen ve diğerleri, 2019b). Norveç Anne ve Çocuk Kohort Çalışması ve Norveç Hasta Kayıtlarından, 2.246 ADHD dahil 113.000 çocuğu inceleyen başka bir çalışma, annenin doğum öncesi asetaminofen kullanımı ile DEHB arasında bir doz-yanıt ilişkisi bulmuştur (Ystrom ve diğerleri, 2017).

39. Danimarka ulusal kayıtlarını kullanan ülke çapında bir çalışma, 1997 ile 2011 arasında doğan 913.000 çocuğu incelemiştir. Antiepileptik ilaç valproata doğum öncesi maruziyet, % 50 daha fazla DEHB riski ile ilişkilendirilmiştir. Diğer antiepileptik ilaçlar için bir ilişki bulunamamıştır (Christensen ve diğerleri, 2019).

40. Norveç'te yapılan bir kayıt araştırmasında, ADHD'li 297 çocuk ve 553 kontrol, 24.000'in üzerindeki uygun bir popülasyondan rastgele örneklenmiştir. Ftalat metabolit düzeylerinin en yüksek beşte birlik diliminde yer alan annelerin çocuklarının, doğumda anne yaşı, çocuğun cinsiyeti, anne eğitimi medeni durum ve doğum öncesi annenin sigara içmesi gibi karıştırıcı

etkenler ayarlandıktan sonra, alt beşte birlik dilimdekilere kıyasla, çocukken DEHB'ye sahip olma olasılığı üç kat daha yüksekti. (Engel ve diğerleri, 2018).

41. Organofosfatlı pestisitler güçlü nörotoksinlerdir. ABD popülasyonundan 1,139 çocuktan oluşan bir örnekte, organofosfat metaboliti dimetil alkilfosfatta (DMAP) on katlık bir artış, DEHB'ye sahip olma olasılığındaki % 55 artışla ilişkilendirildi. En yaygın olarak saptanan DMAP metabolitinin saptanabilir düzeylerine sahip çocukların, saptanamayan düzeylere sahip olanlara kıyasla DEHB'ye sahip olma olasılığı iki kat daha fazlaydı (Bouchard ve diğerleri, 2010).

42. Bir meta-analiz, hava kirleticilerinin üç sınıfının - partikül madde (altı çalışma, 51.000'den fazla kişi) ve nitrojen oksitlerin (beş çalışma, 51.000'den fazla kişi) önemli bir etkisi olmadığını göstermiştir (Zhang ve diğerleri, 2020b). 16.000'den fazla anne-bebek çiftini hava kirletici seviyeleriyle coğrafi olarak ilişkilendiren Tayvan çapındaki uzunlamasına bir kohort çalışması, gebelik sırasında küçük partikül madde seviyeleri, kükürt dioksit seviyeleri veya nitrojen dioksit seviyeleri ile çocukların yaşamlarının ilk sekiz yılındaki DEHB teşhisi arasında hiçbir ilişki bulamamıştır. Yaygın bir trafik kirleticisi olan nitrik okside maruz kalma ile DEHB'ye sahip olma ihtimalinin yüzde 25 daha yükseldiğini bulmuştur. (Shih ve diğerleri, 2020).

43. Ülke çapında yapılan bir kohort çalışması, 2013-2015 yılları arasında birincil DEHB tanısı alan ergenlerin 7.200 hastaneye kabullerini belirlemek için aynı dönemde Güney Kore ulusal sağlık sigortası sicilini ve ülke genelinde dağıtılan 318 izleme istasyonundan üç hava kirleticinin günlük okumalarını belirlemek için kullandı. Nitrojen dioksit, kükürt dioksit ve partikül maddedeki ani artışların, sonraki günlerde DEHB ile ilgili hastane başvurularında sırasıyla % 47, % 27 ve % 12

artışlarla ilişkili olduğunu buldu. Erkek ve kadın ergenler arasında veya daha yaşlı ve daha genç ergenler arasında önemli bir fark yoktu (Park ve diğerleri, 2020).

44. 4.826 anne-çocuk çiftini kapsayan dokuz Avrupa popülasyon çalışmasının bir meta-analizi, bebeklik döneminde anne sütü yoluyla Perfloroalkil Maddelere (PFAS) maruz kalma ile DEHB gelişimi arasındaki ilişkiyi inceledi. Çocuklarda DEHB ile hiçbir ilişki bulunamadı (Forns ve diğerleri, 2020).

45. Üç kıtada altı ülkeden toplam 25.000'den fazla katılımcıyı kapsayan yedi çalışmanın meta-analizi, gençlerde şeker tüketimi ile DEHB arasında bir ilişki olduğuna dair hiçbir kanıt bulamadı (Farsad-Naeimi ve diğerleri, 2020)

DEHB'nin Çevresel İlişkileri: Besin Eksiklikleri

46. Bir meta-analiz çifti, DEHB olan gençlerin (altı çalışma, 617 katılımcı) serum demir düzeylerinde hiçbir fark olmadığını, ancak demir depolayan bir protein olan serum ferritininde küçük ila orta düzeyde azalmalar saptamıştır (on çalışma, 2.100'den fazla katılımcı) (Wang ve diğerleri, 2017). Başka bir meta-analiz çifti de benzer şekilde serum demir seviyelerinde (altı çalışma, 1.700'den fazla katılımcı) hiçbir fark bulmadı, ancak serum ferritininde küçük ila orta derecede düşüşler (12 çalışma, 6.000'den fazla katılımcı) saptadı. (Tseng ve diğerleri, 2018).

47. Dokuz çalışmanın ve 586 kişinin bir meta-analizi, DEHB'li gençlerde omega-3 PUFA'ların genel kan seviyelerinin, DEHB olmayan gençlere göre orta derecede daha düşük olduğunu buldu (Hawkey ve Nigg, 2014).

48. Finlandiya ulusal kayıtlarını kullanan ülke çapındaki popülasyon temelli bir vaka kontrol çalışması, 1998 ve 1999 yılları arasında doğan 1.067 DEHB hastasını 1.067 eşleşen kontrol ile karşılaştırdı. Annenin daha düşük D vitamini seviyeleri, çocuklarında kabaca %50 daha fazla DEHB olasılığı ile ilişkilendirildi (Sucksdorff ve diğerleri, 2019).

DEHB'nin Çevresel Etmenleri: Gebelik ve Doğum Sırasındaki Olaylar

49. 6.000'den fazla katılımcıyla yapılan on iki çalışmanın meta-analizi, çok / aşırı erken veya çok / aşırı düşük doğum ağırlıklı bebekler arasında DEHB oranında üç kat artış olduğunu buldu (Franz ve diğerleri, 2018). 85 çalışmayı toplam 4,6 milyonun üzerinde doğumla birleştiren başka bir meta-analiz, düşük doğum ağırlığı ile DEHB arasında küçük-orta dereceli bir korelasyon buldu (Momany ve diğerleri, 2018). İsveç'te 1,2 milyon çocuk üzerinde yapılan bir ulusal kayıt çalışması, artan prematüre ile birlikte DEHB olasılığında aşamalı bir artış buldu. Sonuçlar bir DEHB'li akrabaya veya sosyoekonomik strese bağlı değildi (Lindstrom ve diğerleri, 2011). 10.000'den fazla DEHB'li kişiyi 38.000'den fazla kontrol ile karşılaştırırken Finlandiya ulusal kayıtlarından benzer sonuçlar bildirilmiştir (Sucksdorff ve diğerleri, 2015).

50. 1,4 milyon kişiyi bir araya getiren altı çalışmanın meta-analizi, anneleri gebelik sırasında hipertansif bozukluğu olan çocukların DEHB oranında % 25'lik bir artış olduğunu bulmuştur (Maher ve diğerleri, 2018).

51. İsveç kayıtlarını kullanan ve 115.000'i DEHB olan iki milyondan fazla çocuğu kapsayan ülke çapındaki popülasyon temelli bir kohort çalışması, gebelik sırasında maternal preeklampsinin, çocuklarda % 15 daha fazla DEHB olasılığı ile ilişkili olduğunu ve fetüs gebelik yaşına göre küçük olduğunda ve preeklampsiye maruz kaldığında %40'ın üzerine çıktığını ortaya koymuştur..

Ailelerdeki bu görünüm, bunun genetik veya diğer aile etkilerinden kaynaklanmadığını gösterdi (Maher ve diğerleri, 2020).

52. Biri 28.000'den fazla katılımcılı yedi çalışma ve diğeri 1.4 milyondan fazla katılımcı içeren iki meta-analiz, obez annelerin çocuklarının DEHB geliştirme olasılığının kabaca % 60 daha fazla olduğunu buldu (Jenabi ve diğerleri, 2019; Sanchez; vd., 2018). Danimarka Ulusal Doğum Kohortuna katılan 80.000'den fazla anne-çocuk çifti üzerinde yapılan bir araştırma, obez annelerin çocuklarında neredeyse% 50 artmış bir DEHB riskini ve ciddi derecede obez annelerin çocuklarında iki kat daha fazla risk olduğunu bildirdi (Andersen ve diğerleri, 2018).

53. Toplamda 3,1 milyon kişiden oluşan iki büyük kohort çalışmasının bir meta-analizi, hamilelik sırasında maternal hipertiroidizm ile çocuklarda DEHB arasında hafif ama önemli bir ilişki bulmuştur. 3,4 milyondan fazla katılımcıyı kapsayan dört kohort çalışmasının ikinci bir meta-analizi, benzer şekilde, maternal hipotiroidizm ile çocuklarda DEHB arasında hafif ama önemli bir ilişki buldu. Karıştırıcıların rolünü değerlendirmek için hiçbir girişimde bulunulmadı (Ge et al., 2020).

54. Danimarka ulusal kayıtlarını kullanan ülke çapında bir kohort çalışması, daha önce tek bir düşük yapmış annelerin çocuklarını ve daha önce birden fazla düşük yapmış annelerin çocuklarını, düşük öyküsü olmayan annelerle karşılaştırarak, bir milyondan fazla doğumu inceledi. Çok az etkiye sahip olduğu ortaya çıkan çok çeşitli olası karıştırıcılar için ayarlama yapıldıktan sonra, daha önce tek bir düşük yapmış annelerin çocuklarının, düşük yapmayan annelere göre %9 daha fazla DEHB geliştirdiklerini buldu. Önceden iki veya daha fazla düşük

yapmış annelerin çocuklarının DEHB tanısı alma olasılığı ise %22 oranında daha yüksekti. Bu yukarı doğru maruz kalma-tepki eğilimi istatistiksel olarak anlamlıydı (Wang ve diğerleri, 2020).

DEHB'nin Çevresel Etmenleri: Yoksunluk, Stres, Enfeksiyon, Yoksulluk ve Travma

55. Ülkenin evrensel kapsamını oluşturan Ulusal Sağlık Sigortası Araştırma Veritabanına dayanan Tayvan çapında uzunlamasına bir kohort çalışması, 14.000'den fazla enterovirüs hastasını (ER71) yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş eşit sayıda kontrolle karşılaştırdı. Baba mesleği ve yerleşim yerinin şehirleşme düzeyi için daha fazla ayarlama yapıldıktan sonra, enterovirüs hastalarının daha sonra DEHB tanısı alma olasılığının yüzde 25 daha yüksek olduğunu buldu (Tseng ve diğerleri, 2020).

56. Danimarka kayıtlarını kullanan ülke çapındaki popülasyon temelli bir kohort çalışması, hamilelik sırasında yakın bir akrabasını kaybeden kadınlardan doğan 29.000'den fazla çocuğu, aynı kohorttaki diğer bir milyon çocukla karşılaştırdı ve bu kadınlardan doğan erkek çocuklarının DEHB'ye sahip olma olasılığının iki kat daha fazla olduğunu buldu (Li ve diğerleri, 2010).

57. Ulusal Uzun Süreli Ergen Sağlığı Araştırması'nda 14.000'den fazla katılımcının yer aldığı ABD'deki popülasyon temelli bir çalışma, çocuklara kötü muamele için demografik, sosyoekonomik ve ailevi risk faktörlerini ayarlandıktan sonra; DEHB dikkat eksikliği tipi, cinsel istismara ve fiziksel ihmale maruz kalma ile ilişkilendirildi. (Ouyang ve diğerleri, 2008).

58. Güney Kore Ulusal Sağlık Sigortası veri tabanından 18.000'den fazla çocuk üzerinde ülke çapındaki popülasyon temelli bir kohort çalışması, düşük aile geliri seviyelerinin artan DEHB oranları ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Choi ve diğerleri, 2017). 800.000'den fazla kişinin

katıldığı bir İsveç araştırması, ailelerde paylaşılan ailesel / genetik risk faktörleri için düzenleme yapıldıktan sonra bile benzer sonuçları bildirdi (Larsson ve diğerleri, 2014b).

59. Danimarka'da bir milyon insanın katıldığı boylamsal bir kohort çalışması, Rutter'in güçlük göstergelerinin DEHB için öngörücü olduğunu buldu. Ev dışı bakım, güçlü bir öngörücü idi; düşük sosyal sınıf, baba suçluluğu, anne ruhsal bozukluğu ve ciddi evlilik uyumsuzluğu orta derecede öngörücülerdi. Çok geniş ailenin hiçbir etkisi yoktu. (Ostergaard ve diğerleri, 2016).

60. Danimarka ulusal kayıtlarını kullanan ülke çapında bir popülasyon çalışması, 630.000'den fazla genci inceledi ve daha düşük ebeveyn eğitim düzeyi, ebeveyn işsizliği ve ebeveyn göreceli yoksulluğu ve çocuklarda daha yüksek DEHB riski arasında doz-yanıt ilişkilerini buldu. Sosyal dezavantajların kombinasyonları kümülatif risklere sahipti. Örneğin, ebeveynlerin göreceli gelir yoksulluğu artı zorunlu eğitimden fazlasını tamamlamama artı işsizlik, çocuklarında kabaca yüzde beş daha yüksek DEHB riski ile ilişkiliydi (Keilow ve diğerleri, 2020).

61. İsveç'te 540.000'den fazla kişiyi kapsayan bir ulusal kayıt kohort çalışması, ailedeki sıkıntıların kümülatif göstergeleri ile DEHB arasında bir doz-yanıt ilişkisi bulmuştur. Ailede bir ölüm, sonraki DEHB olasılığını %60 artırdı. Ebeveynin madde bağımlılığı, suçluluk veya psikiyatrik bozukluğun her biri, sık ev taşıma ve hane halkı sosyal yardımında olduğu gibi DEHB olasılığını iki katından fazla artırdı (Bjorkenstam ve diğerleri, 2018).

62. 2016 ABD Ulusal Çocuk Sağlığı Araştırması'nda DEHB'li 4,122 ABD'li gençten oluşan bir örnekleme, daha fazla aile uyumu ve toplum desteği, orta ila şiddetli DEHB riskini azaltmıştır (Duh-Leong ve diğerleri, 2020).

DEHB'li İnsanların Beyinlerini İncelemekten Neler Öğrendik?

DEHB olan kişilerin beyinleri hakkında iki geniş araştırma bulgu sınıfı vardır. İlki, hastaların zihinsel süreçleri inceleyen psikolojik testlerdeki performansına ilişkin çalışmalardan kaynaklanır. İkincisi, beyin yapısını veya işlevini nörogörüntüleme taramalarıyla doğrudan inceleyen yöntemlerden kaynaklanır. Bu çalışmaların çoğu, DEHB teşhisi konan ve konulmayan insan grupları arasında farklılıklar bulmasına rağmen, farklılıklar tipik olarak küçüktür ve DEHB olan kişiler ile diğer bozuklukları olan kişiler arasında çarpıcı bir şekilde farklılık göstermez. Bu nedenle, bozukluğun teşhisi için yararlı değildirler (Thome ve diğerleri, 2012). Bu farklılıklara ilaç tedavisi neden olmaz ve bazı hastalar için hastalar hastalıktan çıktıkça bu farklılıklar azalır veya değişir.

Psikolojik Süreçlerde Performans Açıkları

63. Her yaştan 9.400'den fazla katılımcıyla yapılan 137 çalışmanın meta-analizinde, DEHB'nin orta derecede düşük IQ ile okuma puanları ve yazım ve aritmetik puanlarda daha büyük düşüşler ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Frazier ve diğerleri, 2004). 1.900'den fazla yetişkinle yapılan 21 çalışmayı kapsayan başka bir meta-analiz, DEHB ile ilişkili IQ yetersizliklerinin küçük olduğu ve klinik olarak anlamlı olmadığı sonucuna varmıştır (Bridgett ve Walker, 2006).

64. Bir dizi meta-analiz, DEHB'li kişilerin soyut problem çözme ve işlemsel bellek (12 çalışma, 952 kişi), odaklanmış dikkat (22 çalışma, 1.493 kişi), sürekli dikkat (13 çalışma, 963 kişiler) ve sözel bellek (8 çalışma, 546 kişi) (Schoechlin ve Engel, 2005) açısından az- orta derecede güçlük yaşadıklarını saptadı. 829 katılımcıyla yapılan 11 çalışma ile başka bir meta-analiz, DEHB olan kişilerin "kural ihlalleri" olarak bilinen bilişsel hatalara orta derecede daha yatkın olduklarını bildirdi (Patros ve diğerleri, 2019).

65. Biri 3.900'den fazla katılımcılı 21 çalışmayı ve, diğeri binden fazla katılımcı içeren 15 çalışmayı içeren iki meta-analiz, DEHB teşhisi konanların büyük gecikmiş ödüller yerine küçük anlık ödülleri tercih etme eğiliminde olduğunu buldu (Jackson ve MacKillop , 2016; Marx ve diğeri, 2018).

66. 2.300'den fazla katılımcının yer aldığı 37 çalışmanın meta-analizi, DEHB ile riskli karar verme arasında küçük ile orta düzeyde bir ilişki bulmuştur (Dekkers ve diğeri, 2016). 3.850 çocuk ve ergen içeren 22 çalışmayı birleştiren başka bir meta-analiz, DEHB olanların, doyumunu erteleme görevleri ve anlık ödülü tercih etme konusunda genel olarak orta derecede daha fazla dürtüsel karar verme sergilediğini buldu (Patros ve diğeri, 2016).

67. Yakın tarihli bir meta-analiz, 12 nörobilişsel alanla ilgili olarak DEHB'de (tüm yaşlarda) nörobilişsel profillerin 34 meta-analizini içermektedir. DEHB olanların birden fazla alanda (işlemsel bellek, tepki süresi değişkenliği, yanıt inhibisyonu, zeka / başarı, planlama / organizasyon) orta derecede bozuklukları vardı. Etkiler çocuklarda ve ergenlerde yetişkinlere göre daha büyüktü (Pievsky ve McGrath, 2018).

68. 49 çalışmanın ve 8.200'den fazla çocuk ve ergenin meta-analizi, DEHB olanlarda işlemsel belleklerinde orta derecede bozulmalar bulmuştur. Bu yetersizlikler yaşla birlikte azalmıştır (Ramos ve diğeri, 2020).

69. DEHB olan gençler arasındaki bir dizi meta analiz, toplam DEHB semptomlarında (15 çalışma, 3.400'den fazla genç), dikkat eksikliği semptomlarında (26 çalışma, 5.900'den fazla genç) veya hiperaktivite-dürtüsellik semptomlarında (24 araştırma, 4.900'den fazla genç) önemli cinsiyet farklılıklarını saptamadı. (Loyer Carbonneau ve diğeri, 2020).

70. Okul öncesi çocuklarla yapılan randomize kontrollü çalışmaların (RCT'ler) bir meta-analizi, bilişsel eğitimin kısa süreli bellekte orta derecede iyileşmeye (23 çalışma, 2.000'den fazla katılımcı) ve inhibitör kontrolde küçük ile orta düzeyde iyileşmeye (26 çalışma, 2.200'ün üzerinde katılımcı) yol açtığını bulmuştur) (Pauli-Pott ve diğerleri, 2020).

Nörogörüntüleme Çalışmalarında Bulunan Beyindeki Farklılıklar

71. Toplam 4.100'den fazla katılımcılı 36 kohorttan elde edilen yapısal manyetik rezonans görüntüleme (MRI) verilerinin bir analizi, DEHB olan çocuklarda toplam kortikal yüzey alanının biraz azaldığını tespit etti. Aynı ekip, DEHB olan çocuklarda beyin bazı subkortikal bölgelerinin özellikle frontal, singulat ve temporal bölgelerinin daha küçük olduğunu ve temporal bölgelerde kortikal kalınlıkta bazı azalmalar olduğunu buldu. Aynı ekip, 3.242 katılımcıdan oluşan 23 kohortta, beyin bazı subkortikal bölgelerinin, yani bazal ganglion, amigdala, hipokampus ve intrakraniyal hacimlerin DEHB'li çocuklarda daha küçük olduğunu buldu. Çocuklarda görülen farklılıklar ergenlerde veya yetişkinlerde görülmemiştir (Hoogman vd., 2017; Hoogman vd., 2019). Gözlemlenen tüm farklılıklar, azdan çok aza değişiyordu ve hafifti.

72. Karşılaştırmalı meta-analizler, bazal gangliyon ve insuladaki yapısal gri madde hacmindeki azalmaların, 1.870 katılımcılı 30 veri setinde OKB'yle (obsesif kompulsif bozuklukla) ilgili bozukluğa özgü olduğunu (Norman ve ark., 2016) gösterirken, medial frontal azalmaların 3.610 katılımcılı 66 veri setinde OSB'ye (otizm spectrum bozukluğuna) özgü olduğunu göstermektedir. (Lukito ve diğerleri, 2020). Toplam 12.000'den fazla katılımcıyla 48 kohorttan elde edilen yapısal manyetik rezonans görüntüleme (MRI) verilerinin analizi, DEHB katılımcılarının OKB'yle ilgili daha küçük hipokampus hacmine sahip olduğunu ve bunun da IQ farklılıklarıyla ilişkili olduğunu ve OSB ve OKB hastalarına ilişkin daha küçük intrakraniyal hacim olduğunu gösterdi (Boedhoe vd., 2020). Bilişsel kontrol görevleri sırasında sağ alt frontal korteks ve bazal gangliyonlardaki işlevsel yetersiz aktivasyonlar, 1.870 katılımcıda OKB'yle ilgili bozukluğa özgüken (Norman ve diğerleri, 2016), alt frontal disfonksiyon 3.610 katılımcıda otizme özgüydü. (Lukito ve diğerleri, 2020).

73. 947 katılımcı ile yapılan on difüzyon tensör görüntüleme çalışmasının bir meta-analizi, DEHB olan ve olmayanlar arasındaki en tutarlı beyaz cevher farklılıklarının korpus kallozumun spleniumunda olup, sağ singulum, sağ sagittal tabakaya ve sol tapetuma uzandığını bunun da, dikkat ve algıda rol oynayan arka parieto-temporal dikkat bölgelerinde ve (alt frontal, temporal, parietal ve oksipital bölgeleri birleştiren) uzun erimli fronto-posterior bağlantı yollarında iki hemisfer arasındaki bağlantılarla ilgili sorunları akla getirdiğini saptamıştır. (Chen ve ark. ., 2016).

74. 607 katılımcıyla 21 fonksiyonel MRI çalışmasının bir meta-analizi, DEHB olanların, tipik olarak gelişen bireylere göre sağ alt frontal korteks, tamamlayıcı motor alanı ve bazal gangliya gibi tipik inhibe edici kontrol bölgelerinde tutarlı ve tekrarlanabilir yetersiz aktivasyon gösterdiğini bulmuştur. bireyler (Hart vd., 2013). Alt frontal yetersiz aktivasyon bulguları, sırasıyla 33 veri seti / 1.161 katılımcı ve 42 veri seti / 2.005 katılımcı ile inhibitör kontrolün iki başka fMRI meta-analizlerinde tekrarlandı (Lukito ve diğerleri, 2020; Norman ve diğerleri, 2016). 1.914 katılımcıyla yapılan 130 fMRI çalışmasını içeren başka bir meta-analiz, nötr fMRI görevleri için bazal ganglionlarda anormal işlev ve yalnızca erkeklerde alt frontal yetersiz işlev dışında hiçbir yakınsaklık bulamadı (Samea ve diğerleri, 2019).

75. 1,250'den fazla araştırma katılımcısıyla yapılan dokuz çalışmanın meta-analizi, elektroensefalogramdaki teta / betadaki yükselmelerin, bazı hastalarda prognostik değeri olsa da, DEHB için güvenilir bir tanı ölçüsü olarak kabul edilemeyeceğini bulmuştur (Arns ve ark., 2013).

76. 148 katılımcıyla yapılan altı çalışmanın meta-analizi, işitsel duyuşal belleğin bütünlüğünü ve istemsiz dikkat değiştirmeyi değerlendiren uyumsuzluk negativitesini inceledi. DEHB'li çocukların, sağlıklı kontrollere kıyasla uyumsuzluk negativite genliğinde küçük-orta derecede azalmalar olduğunu bildirdi (Cheng ve diğerleri, 2016).

77. Meta analizler ve sistematik incelemeler, DEHB'yi tedavi etmek için kullanılan ilaçların beyin yapısında gözlenen eksikliklerle ilişkili olmadığını (Hoogman ve diğerleri, 2017; Hoogman ve diğerleri, 2019; Lukito ve diğerleri, 2020; Norman ve diğerleri. ., 2016; Spencer ve diğerleri, 2013), ancak en belirgin olarak alt frontal ve striatal bölgelerde gelişmiş beyin fonksiyonu ile (Hart ve diğerleri, 2013; Lukito ve diğerleri, 2020; Norman ve diğerleri, 2016; Rubia et al. diğerleri, 2014; Spencer ve diğerleri, 2013) ilişkili olduğunu göstermiştir.

DEHB'li Kişiler Arasında Sıklıkla Ne Tür Psikiyatrik Olmayan Tıbbi Sorunlar Görülür?

DEHB ile ilgili nispeten yeni bir araştırma alanı, DEHB olan kişiler arasında ne tür tıbbi sorunların beklenenden daha yaygın olduğunu incelemektir. Bu bölümü okurken, DEHB olan herkesin bu bozuklukların hepsini, hatta yalnızca birisini yaşamayabileceğini unutmayın.

Obezite

78. 2,5 milyondan fazla insanın katıldığı bir İsveç ulusal kayıt çalışması, DEHB hastalarının, DEHB olmayan kardeşlerine ve kuzenlerine göre üç kat daha fazla obezite riskine sahip olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, gücü doğrudan genetik akrabalık derecesine göre değişen, DEHB ve klinik obezitenin ailesel ortak kümesini de buldu (Chen ve diğerleri, 2018c).

79. Bir meta-analiz, tipik olarak gelişmekte olan insanlarla karşılaştırıldığında, ilaç almayan DEHB'li çocuklar ve ergenlerin fazla kilolu veya obez olma olasılığının yaklaşık% 20 daha yüksek olduğunu (15 çalışma, 400.000'den fazla katılımcı) ve ilaç almayan DEHB'li yetişkinlerin aşırı kilolu veya obez olmasının neredeyse% 50 daha fazla olası olduğunu buldu (9 çalışma, 45.000'den fazla katılımcı) (Nigg ve diğerleri, 2016). 180.000'den fazla katılımcıyla yapılan on iki çalışmanın meta-analizleri, ilaç almayan DEHB'li kişilerin obez olma olasılığının yaklaşık% 40 daha fazla olduğunu, buna karşın ilaç kullananların tipik olarak gelişen insanlardan ayırt edilemediğini buldu (Cortese ve diğerleri, 2016b).

Alerjiler ve Astım

80. 1,5 milyondan fazla insanın katıldığı bir İsveç ulusal kayıt çalışması, astımı olanların ilgili değişkenler için düzeltme yapıldıktan sonra bile DEHB'ye sahip olma olasılığının% 45 daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (Cortese ve diğerleri, 2018b). Danimarka ulusal kayıtlarını kullanan yaklaşık bir milyon doğumdan oluşan bir kohort çalışması, astımlı annelerden doğan çocukların DEHB geliştirme olasılığının% 40 daha fazla olduğunu ortaya koydu (Liu ve diğerleri, 2019b).

81. 50.000'den fazla katılımcıyla yapılan altı uzunlamasına çalışmanın meta-analizinde, astımı veya atopik egzaması olanların DEHB'ye sahip olma olasılığı kontrollerden üçte bir daha fazlaydı. 48.000'den fazla katılımcıyla yapılan üç çalışmanın meta-analizi, alerjik riniti olanların DEHB'ye yakalanma olasılığının yaklaşık% 50 daha fazla olduğunu buldu (van der Schans ve diğerleri, 2017).

Diyabet:

82. Alman tanı ve reçete veritabanlarında bulunan 650.000'den fazla çocuk ve ergenin retrospektif bir analizi, DEHB'nin tip 1 diyabetli (T1DM) çocuklarda teşhis edilme olasılığının% 40 daha fazla olduğunu ortaya koymuştur (Kapellen ve diğerleri, 2016).

83. 56.000'den fazla çocuk ve ergen üzerinde yapılan bir Alman çok merkezli kayıt çalışması, hem DEHB hem de T1DM hastalarının, DEHB'si olmayan diyabetik hastalara kıyasla iki kat daha sık diyabetik ketoasidozdan muzdarip olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca HbA1c'de önemli farklılıklar buldular ve "DEHB ve T1DM olan pediatrik hastalar, DEHB olmayan T1DM hastalarına kıyasla zayıf metabolik kontrol gösterdi" (Hilgard ve diğerleri, 2017) sonucuna vardılar.

84. Tayvan Ulusal Sağlık Sigortası Araştırma Veritabanını kullanan uzunlamasına bir çalışma, 35.000'den fazla DEHB hastasını ve 70.000'den fazla yaş ve cinsiyet uyumlu kontrolleri kaydetti. DEHB'li olan ergenler ve genç yetişkinlerin tip 2 diyabet geliştirme olasılığı, yaklaşık üç kat daha yüksekti (Chen ve diğerleri, 2018b).

85. Birden fazla İsveç ulusal sicil kaydını kullanan bir kohort çalışması, 50 ila 64 yaşları arasındaki 1,6 milyondan fazla yetişkine baktı. DEHB'li yetişkinler arasında tip 2 diyabet prevalansı % 70 daha yüksekti (Chen ve diğerleri, 2018c).

86. Bir meta-analiz, annede önceden var olan tip 1 diyabetin, çocuklarda küçük derecede artmış DEHB riski ile ilişkili olduğunu buldu (4 çalışma, beş milyondan fazla kişi). Babada önceden var olan tip 1 diyabet (3 çalışma, 4,7 milyon kişi) ve annede önceden var olan tip 2 diyabet (2 çalışma, 2,6 milyon kişi) (Zeng ve ark., 2019) için de durum aynıydı. İsveç'te yapılan bir araştırma, ebeveynlerine tip 1 diyabet teşhisi konduktan sonra doğan 15.615 çocuğun tümüne

baktı. Karıştırıcı unsurları kontrol ettikten sonra, bu çocukların DEHB tanısı alma şansının % 30 daha yüksek olduğunu buldu (Ji ve diğerleri, 2018).

Diğer Bedensel Bozukluklar:

87. 2.500'den fazla çocuk ve ergenle yapılan 18 çalışmanın meta-analizi, uykuda solunum bozukluğu ile DEHB arasında orta düzeyde bir ilişki bulmuştur (Sedky ve diğerleri, 2014).

88. DEHB'li yetişkinlerde uykunun bir meta-analizi, polisomnografi ile ölçüldüğünde, normal gelişmekte olan yetişkinlere göre önemli bir farklılık bulamadı. 178 katılımcı ile yapılan dört çalışmada, uyku başlangıç gecikmesi, aşama 1 uyku, aşama 2 uyku, yavaş dalga uykusu, REM ve uyku verimliliği karşılaştırılabilirdi. Toplam uyku süresi (3 çalışma, 130 kişi) ve uyku başlangıcından sonra REM gecikmesi ve uyanma (3 çalışma, 121 kişi) da karşılaştırıldığında da aynı sonuç vardı. Aktigrafi ile ölçüldüğü üzere, yatakta geçen süre ile gerçek uyanma zamanı (3 çalışma, 159 kişi), gerçek uyku (4 çalışma, 222 kişi) açısından önemli bir fark yoktu. Bununla birlikte, uyku başlangıç gecikmesi DEHB olanlarda çok daha fazlaydı ve uyku etkinliği orta derecede daha düşüktü (4 çalışma, 222 kişi). Bununla birlikte, DEHB'li kişiler tarafından yapılan öznel değerlendirmeler, uykuya dalmada orta derecede daha fazla güçlük (8 çalışma, 1.700'den fazla kişi), orta derecede daha fazla gece uyanma sıklığı ve uyanma anında dinlenilme olasılığının orta derecede daha düşük olduğunu (5 çalışma, 1.100 kişi üzerinde) ve orta derecede kötü uyku kalitesini bildirmiştir, (5 çalışma, 800'den fazla kişi) (Lugo ve diğerleri, 2020).

89. Norveç'te 1,2 milyondan fazla erkek ve 1,2 milyondan fazla kadından oluşan bir ulusal kayıt çalışmasında, normal gelişen kontrollere göre DEHB'li erkeklere sedef hastalığı teşhisi konma

olasılığı % 30 daha fazlaydı ve DEHB'si olan kadınların sedef hastalığı tanısı alma olasılığı % 50'den daha fazlaydı. (Hegvik ve diğerleri, 2018).

90. 8.000'den fazla DEHB olan kişiyi ve 32.000 eşleştirilmiş kontrolü kapsayan ülke çapındaki bir Tayvan popülasyon kohort çalışması, otoimmün hastalıklarla ilişkileri araştırdı. DEHB'si olanların ankilozan spondilit, ülseratif kolit ve otoimmün tiroid hastalığı prevalansının iki kattan fazla olduğunu ve % 50 daha fazla astım, alerjik rinit ve atopik dermatit olasılığına sahip olduklarını bildirdi (Chen ve diğerleri, 2017a).

91. 900.000'den fazla Danimarkalı çocuk üzerinde yapılan popülasyona dayalı bir kohort çalışması, epilepsinin ADHD için 2,7 kat artan riskle ilişkili olduğunu bulmuştur (Bertelsen ve diğerleri, 2016). 12.000'den fazla Tayvanlıdan oluşan popülasyona dayalı başka bir kohort çalışması, epilepsinin ADHD için 2,5 kat artan riskle ilişkili olduğunu bildirdi. Diğer taraftan, 18.000'den fazla Tayvanlı ile bağlantılı bir kohort çalışması, DEHB'nin epilepside dört kat artışla ilişkili olduğunu buldu (Chou ve diğerleri, 2013).

92. Ülke çapında 1,9 milyon İsveçlinin katıldığı bir kayıt araştırması, epilepsi hastalarının DEHB'ye yakalanma olasılığının üç buçuk kat daha fazla olduğunu bildirdi. Kişinin annesinde epilepsi varsa DEHB'ye yakalanma riski% 85, baba veya erkek kardeş veya kız kardeşte varsa% 50-60, kuzenler için ise % 15 daha fazlaydı. Genetik, varyansın % 40'ını açıklarken, paylaşılmayan çevresel faktörler başka bir % 50'yi açıkladı (Brikell ve diğerleri, 2018).

93. Tayvan Sağlık Sigortası Araştırma Veritabanını kullanan uzunlamasına bir çalışma, DEHB olan yaklaşık 18.000 ergen ve genç yetişkini 70.000'den fazla yaş ve cinsiyet uyumlu kontrolle karşılaştırdı. DEHB olanların, demografik veriler, diğer psikiyatrik bozukluklar ve DEHB ilaçlarına

göre ayarlandıktan sonra cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlara yakalanma olasılığı üç kat daha fazlaydı (Chen ve diğerleri, 2018a).

94. 1,1 milyon kişiden oluşan bir Danimarka ulusal kayıt kohort çalışması, ciddi enfeksiyonlar nedeniyle hastaneye yatırılmanın, ADHD tanı oranının iki katına çıkmasıyla ilişkili olduğunu buldu. Anti-enfektif ajanlarla tedavi edilenler arasında, daha sonra DEHB teşhis riski yarı yarıya azaldı (Kohler-Forsberg ve diğerleri, 2019).

95. Yaklaşık bir milyon kişiyi kapsayan bir Danimarka ulusal kayıt çalışması, otoimmün hastalığı olan çocukların DEHB geliştirme olasılığının % 24 daha fazla olduğunu ortaya koymuştur. Anne otoimmün hastalığı, çocuklarında % 12 daha fazla DEHB olasılığı ile ilişkilendirildi. Baba otoimmün hastalığı, herhangi bir önemli etkiyle ilişkilendirilmemiştir (Nielsen ve ark., 2017).

96. Tayvan'ın ülke çapındaki nüfusa dayalı veri seti kullanılarak, 116.000'den fazla DEHB'li çocuk, DEHB'si olmayan rastgele seçilen aynı sayıda çocukla karşılaştırıldı. DEHB'si olanların gözlerinde önemli anormalliklere sahip olma olasılığı çok daha yüksekti: neredeyse% 90 daha fazla ambliyopi ("tembel göz"), % 80'den fazla astigmat olma ve iki kat daha fazla hareketsizken gözlerde sapmanın olduğu heterotropiye sahip olma olasılığı (Ho ve diğerleri, 2020). Aynı veri tabanını kullanan bir çalışma, ambliyopi teşhisi konan 6.817 genci, 27.000'den fazla yaş ve cinsiyet uyumlu kontrolle eşleştirdi. Ambliyopi grubundakilerin DEHB gelişme riski 1.8 kat daha fazlaydı (Su ve diğerleri, 2019).

97. 2,5 milyondan fazla Alman genci üzerinde yapılan bir araştırmada, DEHB olanların metabolik bozukluklara sahip olma olasılıkları dokuz kat, viral pnömoni geliştirme olasılıkları beş kat, beyaz kan hücresi hastalıklarına sahip olma olasılıkları dört kat, böbrek yetmezliği, yüksek tansiyon

veya obez olma üç kat, tip 2 diyabet veya migren olma iki buçuk kat, astım veya atopik dermatit iki kat ve glokom olma % 50 daha fazla olasıydı. (Akmatov ve ark. , 2019). 5.671 çocuğu içeren Brezilya'da popülasyona dayalı bir çalışma, migreni olanların DEHB'ye sahip olma olasılığının yaklaşık dört kat daha fazla olduğunu buldu (Arruda ve diğerleri, 2020).

98. Tayvan'da DEHB teşhisi konan 59.000'den fazla erkek çocuk ve 52.000'den fazla sağlıklı erkek çocukla yapılan bir araştırma, DEHB grubundakilerin testis disfonksiyonu geliştirme olasılığının iki katına çıktığını bildirdi (Wang ve diğerleri, 2019).

99. İsveç ulusal kayıtlarını kullanan ülke çapındaki bir popülasyon kohort çalışması, biyopsi ile doğrulanmış çölyak hastalığı tanısı almış 19.000'den fazla çocuğu 95.000'den fazla eşleşen çocuk kontrolüyle karşılaştırdı. Çölyak hastalarında daha sonra% 29 artmış DEHB riskini bulmuş ve yetişkin DEHB tanısı ile sınırlandığında bu oran % 39'a yükselmiştir. Bununla birlikte, çölyak hastalığı teşhisi konmuş 13.000 çocuğu çölyak olmayan 18.000 kardeşiyle karşılaştırırken, artışların önemsiz hale gelmesi, artışların öncelikle karıştırıcılara atfedilebileceğini düşündürmektedir (Lebwohl ve diğerleri, 2020).

100. Ulusal kayıtları kullanan ülke çapındaki bir İsveç araştırması, 2013 yılında İsveç'te ikamet eden 18 ila 64 yaşları arasındaki tüm bireylerin tıbbi kayıtlarını inceledi ve DEHB ilaçları için en az bir reçete dolduran 41,840 kişiyi tespit etti. DEHB'si olan genç yetişkinlerin, normal olarak gelişen kontrollere göre somatik reçetelere sahip olma olasılıkları dört kat, psikotropik reçetelere sahip olma olasılıkları ise on beş kat daha yüksekti. Orta yaşlı yetişkinler (30-49) için olasılıklar sırasıyla altı ve 21 kat, yaşlı yetişkinler için yedi ve 18 kat daha yüksekti. (Esas olarak alerji reaksiyonları ve astıma yönelik) Solunum ilaçları, büyük olasılıkla somatik amaçlar için

verilir, bunu sindirim sistemi ve metabolik ilaçlar (en sık olarak mide / duodenal ülserler ve gastroözofageal reflü hastalığı için endike olan proton pompası inhibitörleri) ve ardından (öncelikle hipertansiyon ve aritmiler için) kardiyovasküler sistem ilaçları izlemektedir. (Zhang ve diğerleri, 2020a).

DEHB'nin Hastalar ve Aileler Üzerindeki Etkisi Nedir?

DEHB, ciddi sıkıntı ve / veya yaşam bozulmalarıyla ilişkili bir bozukluktur. Aşağıda belgelendiği gibi, birçok ciddi olumsuz sonuç DEHB ile ilişkilendirilmiş olsa da, tipik hasta bu sorunların tamamını, hatta çoğunu yaşamaz. Pek çok hasta, özellikle tedavi görürse, keyifli ve üretken bir yaşam sürer.

Yaşam kalitesi

101. 5.000'den fazla genç ve ebeveynleri ile yapılan yedi çalışmanın meta-analizi, DEHB olan gençlerin yaşam kalitesinde, gençlerin kendileri veya ebeveynleri tarafından değerlendirilip değerlendirilmemesine bakılmaksızın, tipik olarak gelişen akranlarına göre büyük bozulmalar olduğunu bildirmiştir. Fiziksel işlevsellik sadece orta derecede bozulmuştu, ancak duygusal işlevsellik ve sosyal işlevsellik büyük ölçüde bozulmuştu. Okul işleyişi büyük ölçüde bozdu. DEHB'li gençler yaşlandıkça, tipik olarak gelişen akranlarına kıyasla yaşam kaliteleri fiziksel, duygusal ve okul alanlarında daha da kötüleşmişti. (Lee ve diğerleri, 2016).

102. 647 aileyi (2.300'den fazla katılımcı) kapsayan 17 çalışmanın meta-analizi, tipik olarak gelişmekte olan çocukları olan ebeveynlere göre çocukları DEHB olan ebeveynlerin yaşam kalitesini değerlendirdi. DEHB'li çocuğu olan ebeveynler, diğer ebeveynlere kıyasla yaşam kalitesinde orta düzeyde bir eksiklik olduğunu bildirdi (Dey ve diğerleri, 2019).

Duygusal ve Sosyal Bozulmalar

103. ABD Ulusal Sağlık Görüşmesi Araştırması'na 8.600'den fazla gencin katıldığı bir araştırma, DEHB olanların yüksek seviyeli duygusal, davranışsal ve akran sorunlarına altı kat daha fazla sahip olduklarını ve ev yaşamı, arkadaşlıklar, sınıf içi öğrenme ve boş zaman etkinliklerine müdahale dahil olmak üzere yüksek düzeyde bozulma bildirme olasılıklarının altı kat fazla olduğunu saptadı (Strine ve diğerleri, 2006).

104. 21.000'den fazla katılımcıyla yapılan 22 çalışmanın meta-analizi, DEHB'li gençlerin yeni veya stresli olaylara tepkilerini değiştirme becerilerinin büyük ölçüde bozulduğunu bulmuştur (Graziano ve Garcia, 2016). On iki çalışmayı 1.900'den fazla katılımcıyla birleştiren başka bir meta-analiz, DEHB'li yetişkinlerin normal gelişen kontrollere kıyasla çok yüksek duygu düzenleme bozukluğu seviyelerine sahip olduğunu buldu (Beheshti ve diğerleri, 2020).

105. Bir meta-analiz, DEHB olan çocukların, reddedilme / beğenilme, popülerlik ve arkadaşlıklar ile ölçüldüğü üzere, akranlarıyla sosyalleşmede orta-büyük ölçüde bozulmalara sahip olduğunu buldu (61 araştırma, 24.000'den fazla çocuk). Ayrıca, paylaşma, işbirliği yapma, konuşma sırası, karşılıklılık (68 çalışma, 148.000'den fazla çocuk) gibi sosyal becerilerde ve sosyal ipuçlarını tanıma, sorunları belirleme, çözüm üretme ve önyargılardan kaçınma gibi sosyal bilgi işlemede orta düzeyde bozulmalara sahiptiler (23 araştırma, 3.750'den fazla çocuk) (Ros ve Graziano, 2018).

106. Ulusal Çocuk Sağlığı Araştırması'nda 53.000'den fazla ABD'li çocuk üzerinde yapılan bir araştırma, DEHB olanların zorbalığa katılma olasılığının 2,4 kat daha fazla olduğunu ortaya koymuştur (Montes ve Halterman, 2007). Aynı veri tabanını kullanan yaklaşık 64.000 çocuk

üzerinde yapılan daha yakın tarihli bir çalışma, bu bulguyu doğruladı ve DEHB olanların zorbalığa katılma olasılığının 2.8 kat daha fazla olduğunu bildirdi (Benedict ve diğerleri, 2015).

Kaza Sonucu Yaralanmalar

107. Tayvan Ulusal Sağlık Sigortası Araştırma Veritabanından alınan 50.000'den fazla DEHB'li genç ve eşit sayıda yaş, cinsiyet ve komorbidite uyumlu kontrollerin ülke çapındaki bir kohort çalışması, DEHB'ye sahip olmanın dörtte üçten daha büyük bir yanık yaralanma olasılığı ile ilişkili olduğunu bildirdi. Altı yaşın altındakiler için bu risk ikiye katlandı. Altı ila on yedi yaş arasındaki gençler için risk artışı yaklaşık yüzde 70'ti. Erkekler ve kızlar arasında önemli bir fark yoktu (Yeh ve diğerleri, 2020).

108. Dört milyondan fazla insanı kapsayan 32 çalışmanın meta-analizi, DEHB olanların kaza sonucu fiziksel yaralanma riskinin % 40 ila 50 oranında daha yüksek olduğunu bulmuştur (Ruiz-Goikoetxea ve diğerleri, 2018a).

109. Bir İsveç ulusal kayıt çalışması, 2006 ile 2009 yılları arasında DEHB olan 17.408 kişiyi izledi ve DEHB'li hastaların neredeyse % 50 daha fazla ciddi ulaşım kazası riskine sahip olduğunu buldu (Chang ve diğerleri, 2014b).

110. 8.000'den fazla lise ve üniversite sporcusu (çoğunlukla erkek futbolcular) üzerinde yapılan bir ABD araştırması, DEHB olanların üç veya daha fazla kafa sarsıntısı geçirme olasılığının üç kat daha fazla olduğunu ortaya koymuştur (Nelson ve diğerleri, 2016).

111. 175.000'den fazla insanı kapsayan 16 çalışmanın meta-analizi, aynı sürüş mesafesi için, DEHB olanların araç kazalarına karışma olasılığının % 23 daha yüksek olduğunu tahmin etmiştir (Vaa, 2014).

112. 18.000'den fazla New Jersey sürücüsünün retrospektif bir kohort çalışması, DEHB'si olanlar için kaza riskinin, olmayanlara göre üçte bir daha fazla olduğunu buldu (Curry ve diğerleri, 2017).

113. Minör travmatik beyin hasarı (mTBI) olan üç binden fazla hasta ve dokuz binden fazla kontrolden oluşan beş çalışmanın meta-analizi, mTBI'si olanların, mTBI olmayanlara göre DEHB'ye sahip olma olasılığının iki kat daha yüksek olduğunu bulmuştur (Adeyemo ve ark., 2014).

Erken Ölüm ve İntihar

114. Yaklaşık iki milyon kişiyle yapılan bir Danimarka araştırmasında, DEHB'nin çoğunlukla kazalardan kaynaklanan küçük bir erken ölüm riski ile ilişkili olduğu bulundu. DEHB'ye diğer psikiyatrik ve madde kullanım bozukluğu eşlik ettiğinde, erken ölüm ihtimali artmaktadır (Dalsgaard ve diğerleri, 2015b).

115. 2,2 milyondan fazla Tayvanlıdan oluşan bir kohort çalışması, DEHB ile ilişkili doğal nedenlerden ölüm riskinde artış olmadığını bulmuştur. Ancak DEHB olan kişilerde intihar oranı iki kat, cinayetle ölüm oranı iki kat ve kasıtsız yaralanmalardan ölüm oranı % 30 daha fazlaydı. (Chen ve diğerleri, 2019c).

116. Danimarka'daki ülke çapındaki kayıtları kullanan, 2,9 milyon kişiden oluşan bir kohort çalışması, DEHB olan hastalarda dört kat daha yüksek intihar girişimi ve ölüm oranını bildirdi. DEHB artı başka bir psikiyatrik tanı olanlarda risk on katın üzerindeydi (Fitzgerald ve diğerleri, 2019).

117. Bir meta-analiz, DEHB'si olan kişilerin tipik olarak gelişen insanlardan iki kat daha fazla intihara teşebbüs ettiğini (altı çalışma, 65.000'den fazla kişi), intihar düşüncesi oranının üç kat fazla (23 çalışma, 70.000'den fazla kişi) ve tamamlanmış intihar oranının altı kat fazla olduğunu (dört çalışma, 130.000'den fazla kişi) saptadı (Septier ve diğerleri, 2019).

118. 20.000'den fazla ADHD'li ergen ve genç yetişkin ve 61.000'den fazla yaş ve cinsiyete uygun DEHB olmayan bireyler üzerinde yapılan bir Tayvan araştırması, DEHB olanların intihara teşebbüs etme olasılığının neredeyse dört kat ve intihar girişimlerini tekrarlama olasılığının altı kat daha fazla olduğunu buldu. Metilfenidat veya atomoksetin tedavisi, intihar girişimi veya tekrarlanan intihar girişimi riskini artırmadı. Uzun süreli metilfenidat tedavisi, erkekler arasında tekrarlanan intihar girişimleri için daha düşük bir riskle ilişkilendirildi (Huang ve diğerleri, 2018).

119. 2,6 milyon İsveçlinin katıldığı prospektif bir kohort çalışmasında, DEHB'li yetişkinlerin erken ölümlerinde, çoğunlukla kazalar ve intihar nedeniyle küçük bir artış olmuştur. DEHB olan çocuklar için anlamlı bir ilişki yoktu. (Sun ve diğerleri, 2019b).

Suç ve Suçlu Bulunma

120. Danimarka nüfusu üzerinde ülke çapında kayıtlar kullanılarak yapılan bir araştırma, diğer gençlerle karşılaştırıldığında, DEHB teşhisi konanların cezai suçlardan hüküm giyme olasılığının iki katından daha fazla olduğunu ve hapse atılma olasılıklarının üç kat daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Diğer risk faktörleri için düzeltme yapıldıktan sonra, DEHB olanların bir suçtan hüküm giyme olasılığı % 60 ve hapsedilme olasılığı % 70 daha yüksekti (Mohr-Jensen ve diğerleri, 2019).

121. 21 çalışmayı ve 19.500'ün üzerinde tutukluyu içeren bir meta-analiz, cezaevlerinde görüşme teşhislerine göre DEHB yaygınlığının % 20,5 olduğunu ve erkekler ve kadınlar veya ergenler ve yetişkinler arasında hiçbir fark gözlenmediğini ortaya koymuştur (Young ve diğerleri, 2015). Başka bir meta-analiz, çocuk cezaevinde tutulan ergenler arasında DEHB yaygınlığının hem erkekler (24 çalışma, 24.000'den fazla kişi) hem de kadınlar (13 çalışma, 3.900'den fazla kişi) için % 17'nin biraz üzerinde olduğunu bildirmiştir ki bu popülasyon prevalansından çok daha yüksektir (Beaudry ve diğerleri, 2020).

122. 5.000'den fazla yetişkinden oluşan ulusal temsili bir Amerikan örnekleminin kullanıldığı bir araştırma, DEHB olanların fiziksel flört şiddetinin failleri olma olasılığının iki kattan fazla ve bu tür şiddetin mağduru olma olasılıklarının % 65'in üzerinde olduğunu buldu (McCauley et al., 2015).

123. 21.000'den fazla İzlandalı ergen ve genç yetişkinin katıldığı ülke çapında bir araştırmada, % 14'ü bir polis merkezinde sorguya çekildiğini bildirdi. Bunlardan % 15'i yanlış ifadede bulunduğunu bildirdi. DEHB olanların yanlış bir ifadede bulunma olasılıkları iki kat daha fazlaydı (Gudjonsson ve diğerleri, 2016).

124. Danimarka ulusal kayıtlarını kullanan bir araştırma, toplam 678.000 kişi arasında 7-18 yaş arası gençlere yönelik şiddet suçlarını incelemiştir. Karıştırıcı risk faktörleri için düzeltme yapıldıktan sonra, DEHB olan çocukların şiddet suçlarının kurbanı olma olasılığı, tipik olarak gelişen akranlarına göre 2,7 kat daha yüksekti (Christoffersen, 2019).

Düşük Eğitim Başarısı

125. ABD'deki yaklaşık 30.000 yetişkinden oluşan bir örneklem üzerinde yapılan bir araştırma, diğer psikiyatrik bozukluklar kontrol edildikten sonra, DEHB olanların liseden zamanında mezun olmama olasılıklarının iki kat daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (Breslau ve diğerleri, 2011).

126. 750.000'den fazla İskoç okul çocuğuyla bağlantılı ulusal kayıtların kullanıldığı ülke çapındaki bir kohort çalışması, DEHB için ilaç reçete edilenleri belirledi. İlaç alırken bile, bu çocukların tipik olarak akranlarından düşük eğitim başarısına sahip olma ihtimali, üç katından daha fazlaydı, 16 yaşından önce okulu bırakma olasılığı iki kattan fazla, özel eğitim ihtiyacı kaydına sahip olma olasılıkları sekiz kat daha fazla ve yaralanma olasılıkları %50 daha fazla ve işsiz kalma olasılıkları %40 daha fazlaydı. Bu sonuçlar, sosyoekonomik karıştırıcılar ve diğer psikiyatrik durumlar için kontrol edilmiştir (Fleming ve diğerleri, 2017).

127. On çalışmanın ve 830 gencin bir meta-analizi, DEHB'nin genel, ifade edici, alıcı ve pragmatik dil ölçümlerinde daha düşük performansla güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu bulmuştur (Korrel ve diğerleri, 2017).

Madde Kullanım Bozuklukları

128. 5.400'den fazla kişiyi kapsayan on iki çalışmanın meta-analizi, DEHB olanların nikotine bağımlı olma olasılığının neredeyse üç kat daha fazla olduğunu buldu. Yaklaşık 2.400 katılımcıyla on bir çalışmayı birleştiren DEHB olanların, DEHB olmayanlara göre uyuşturucu veya alkol kullanım bozukluğu geliştirme olasılığı % 50 daha yüksektir (Lee ve diğerleri, 2011).

129. Bir meta-analiz, DEHB'in alkol kullanım bozukluklarına (13 çalışma, 20.000'den fazla katılımcı) ve nikotinle ilişkili bozukluklarla (14 çalışma, 1.800'den fazla katılımcı) iki kat daha fazla sahip olmayla ilişkilendirildiğini saptadı. (Groenman ve ark., 2017).

130. Yarım milyondan fazla insanın katıldığı bir İsveç araştırması, cinsiyet ve ebeveyn eğitime göre ayarlandıktan sonra DEHB ile sonraki uyuşturucu kullanım bozuklukları arasında üç kattan fazla ilişki bulmuştur (Sundquist ve diğerleri, 2015).

Diğer

131. Danimarka'dan 2,7 milyon (Ostergaard ve diğerleri, 2017), İsveç'ten 380.000 (Skoglund ve diğerleri, 2019) ve Tayvan'dan 7.500 (Hua ve diğerleri, 2020) kız üzerinde yapılan araştırmalar, DEHB olanların DEHB olmayanlara göre ergenlik döneminde gebe kalmalarının daha olası olduğunu ortaya koymuştur. Bu sonuçlarla tutarlı olarak, İsveç (Chang ve diğerleri, 2014a), Finlandiya (Chudal ve diğerleri, 2015) ve sekiz Avrupa ülkesinden oluşan bir konsorsiyumun (Pohlabeln ve diğerleri, 2017) yaptığı büyük araştırmaların her biri, DEHB'nin daha büyük annelerin çocuklarına göre ergen annelerin çocuklarında olmasının daha olası olduğunu saptamıştır.

132. ABD'den 36.000'den fazla kişi üzerinde yapılan bir araştırma, DEHB'nin kumar oynama, çok fazla para harcama, dikkatsiz araç kullanma ve bir sonraki adımda ne yapılacağına dair bir plan olmadan işi bırakma risklerini artırdığını bildirdi (Bernardi ve diğerleri, 2012).

133. Tayvan'ın Ulusal Sağlık Sigortası Araştırma Veritabanını kullanan ülke çapındaki bir çalışma, yaş ve cinsiyete göre eşleştirilen, DEHB olan 675 yetişkin ile DEHB olmayan 2.025 yetişkini karşılaştırdı. Diğer psikiyatrik bozukluklara, yerleşim yerinin şehirleşme düzeyine ve aylık gelire

göre ayarlandıktan sonra, DEHB olanlarda demans gelişme riski 3,4 kat daha yüksekti (Tzeng ve diğerleri, 2019).

134. Yaklaşık bir buçuk milyon kişiyi kapsayan dokuz çalışmanın meta-analizi, DEHB'nin çocuklarda üç kat daha fazla zehirlenme riski ile ilişkili olduğunu buldu (Ruiz-Goikoetxea ve diğerleri, 2018b). Tayvan'da DEHB olan 3.685 çocuğu 36.000 kontrolle karşılaştıran bir çalışmada, DEHB olanların kasıtlı olarak kendi kendine zehirlenme riski dört kat daha fazlaydı. (Chou ve diğerleri, 2014).

135. Yaklaşık 15.000 ABD'li ergen üzerinde yapılan boylamsal bir araştırma, DEHB'si olanların DEHB olmayan kardeşlere göre istihdamda % 12, kazançlarında ise % 34 azalma olduğunu bildirdi (Fletcher, 2014).

136. Danimarka kayıtlarını kullanarak, 7 ile 18 yaşları arasındaki 675.000'den fazla gencin ülke çapındaki bir popülasyon araştırması, DEHB'li gençlerin normal olarak gelişen kontrollere göre cinsel suç mağduru olarak bildirilme olasılığının 3.7 kat daha fazla olduğunu ortaya koymuştur. Ebeveyn şiddeti, yatarak tedavi gören ebeveyn akıl hastalığı, ebeveyn intihar davranışı veya alkol bağımlılığı, ebeveynin uzun süreli işsizliği, aile ayrılığı ve aile dışında kamu bakımı altındaki çocuk gibi ortak değişkenler için ayarlama yapıldıktan sonra, DEHB olan gençler neredeyse iki kat daha fazla cinsel suç mağduru olarak rapor edilmeyi sürdürdü (Christoffersen, 2020).

DEHB'nin Ekonomik Yükü Nedir?

DEHB ile ilişkili birçok olumsuz sonuç göz önüne alındığında, bu etkilerin bireysel hastalar, aileler ve toplum için önemli bir ekonomik maliyete sahip olması okuyucular için şaşırtıcı olmayacaktır.

137. Yüzbinlerce katılımcının yer aldığı yedi Avrupa çalışmasının sistematik bir incelemesi, Hollanda'daki toplam DEHB ile ilgili maliyetlerin hasta başına yıllık 9,860 ila 14,483 Euro arasında olduğunu ve yıllık ulusal maliyetin 1 milyar Euro'nun üzerinde olduğunu tahmin etmektedir (Le ve ark., 2014).

138. Avustralya'da çocuk, genç ve yetişkin DEHB'nin maliyetlerine ilişkin bir inceleme, toplam yıllık maliyetin 20 milyar Avustralya doları veya DEHB olan kişi başına 25.000 doların üzerinde olduğunu tahmin etmektedir. Bu, 12,8 milyar dolarlık finansal maliyetleri, 7,6 milyar dolarlık refah kayıplarını ve 10,2 milyar dolarlık verimlilik kayıplarını içerir (Avustralya DEHB Uzmanları Derneği, 2019).

139. Yüz binlerce insan üzerinde yapılan 19 ABD çalışmasının sistematik bir incelemesi, DEHB'nin, çoğunlukla yetişkinlerle (105 ila 194 milyar dolar) ilişkili olan 143 ila 266 milyar dolarlık toplam ulusal yıllık maliyetle ilişkili olduğunu buldu. DEHB'li kişilerin aile üyeleri tarafından karşılanan maliyetler 33-43 milyar dolar arasında değişiyordu (Doshi ve diğerleri, 2012).

140. On ülkede 7.000'den fazla çalışanın katıldığı bir araştırma, DEHB'si olanların, DEHB'si olmayanlara kıyasla yıllık 22 günlük ortalama iş gücü kaybını sergilediğini ortaya koymuştur (de Graaf ve diğerleri, 2008).

141. ABD ulusal Fortune 100 şirketinin 100.000'den fazla yararlanıcıdan oluşan veri tabanında yapılan bir araştırma, DEHB olan gençlerin sağlık hizmeti maliyetlerini DEHB'si olmayan eşleştirilmiş kontrollerle karşılaştırdı. Aile üyesi başına yıllık ortalama maliyet, DEHB hastalarının

DEHB olmayan aile üyeleri için 2.728 dolardı, bu, eşleşen kontrollerin aile üyeleri için 1.440 doların neredeyse iki katı idi (Swensen ve diğerleri, 2003).

142. 25.000'den fazla DEHB hastasını içeren Alman sağlık sigortası kayıtları, DEHB'si olan hastaların, DEHB olmayanlara göre yıllık yaklaşık 1.500 € daha maliyetli olduğunu göstermektedir. Maliyetin ana unsurları yatan hasta bakımı, psikiyatristler ve psikoterapistlerdi. DEHB'li hastalarda duygudurum, anksiyete, madde kullanım bozuklukları ve obezite anlamlı olarak daha sıktı. Bu koşullardan kaynaklanan ek maliyetler, hasta başına 2,800 € 'ya kadar çıkmıştır (Libutzki ve diğerleri, 2019).

143. Ulusal Sağlık Sigortası Hizmeti, Güney Kore'deki 19 yaş ve altı nüfus için (69.353 DEHB teşhisi konmuştur) talep verilerini kullanılarak, DEHB'ye bağlı toplam yıllık ekonomik yükün 47.55 milyon \$ olduğu tahmin edilmiştir (Hong ve diğerleri, 2020) .

144. Danimarka ulusal kayıtlarını kullanılarak, yetişkinlikte DEHB tanısı alan ve çocuklukta tanı almamış 5.000'den fazla yetişkin belirlendi. Eksik veriler, diğer psikiyatrik tanılar ve herhangi bir psikiyatrik tanı konmamış aynı cinsiyetten kardeşi olmayan olgular hariç tutularak, 460 kardeş çiftinden oluşan son kohort oluşturuldu. Ortalama olarak, DEHB'li yetişkinlerin, normal olarak gelişen kardeşlerine kıyasla yıllık 20.000 € 'nun biraz üzerinde ekonomik yükü vardı (Daley ve diğerleri, 2019).

145. İsveç ulusal kayıtlarında 445.000'den fazla kişiyle ülke çapında yapılan bir kohort çalışması, üç grup için sağlık hizmeti maliyetlerini karşılaştırdı: yetişkinliğe kadar devam eden çocukluk DEHB'si olanlar, yetişkinlikte DEHB'si remisyonda olan ve hiç DEHB'si olmayanlar. Hiç DEHB'si

olmayanların ortalama yıllık sağlık giderleri 304 € idi. Remisyonda olanların maliyeti iki kat ve kalıcı DEHB'si olanların maliyeti ise üç kat fazlaydı (Du Rietz ve diğerleri, 2020).

146. DEHB'li 83.000'den fazla kişi ve yaş ve cinsiyete göre eşleştirilen 334.446 DEHB olmayan kontrole sahip ülke çapındaki bir popülasyon alışması, DEHB'nin net sosyoekonomik maliyetini hesaplamak için Danimarka ulusal kayıtlarını kullandı. Kontrollerle göre net doğrudan sağlık maliyetleri ile düşük gelir ve istihdamdan kaynaklanan net kayıplar toplandığında, DEHB'li birey başına yıllık ortalama maliyet 16.000 € 'nun biraz üzerine ıktı. Ek sosyal transferler dahil olmak üzere toplam tutar 23.000 € 'nun biraz üzerine ıktı. DEHB'li kişilerin partnerleri için, kişi başına yıllık ek ortalama maliyet neredeyse 5.500 € idi. Ek sosyal transferlerle toplam tutar, 8.000 € 'ya yükseldi (Jennum ve diğerleri, 2020).

147. Almanya çapında altmıştan fazla ulusal sağlık sigortası programını izleyen bir veri tabanı kullanarak, beş milyon ye kaydıyla yapılan bir çalışma, ilk olarak yetişkinen DEHB tanısı alan 2.380 kişiyi belirledi. Teşhisi takip eden yıldaki doğrudan sağlık bakım maliyetleri ortalama 4.000 € idi. DEHB ilacını öneren açık Alman yönergelerine rağmen, sadece üçte birine ilaç reçetesi verildi ve dört yıl sonra bu sayı, sekizde bire düştü. te ikisi psikoterapi aldı. Yazarlar, "yönerge tavsiyelerinin günlük rutin bakımda henüz kapsamlı bir Şekilde uygulanmadığı" sonucuna varmışlardır (Libutzki ve diğerleri, 2020).

DEHB'yi Tedavi Etmek için Hangi İlaçlar Güvenli ve Etkilidir?

Dünyanın dört bir yanındaki resmi düzenleyici kurumlar tarafından belirlendiği gibi, hastaları birkaç hafta boyunca tipik olarak inceleyen randomize kontrollü klinik araştırmalarla belirlenen çeşitli ilaçlar DEHB semptomlarının tedavisinde güvenli ve etkilidir. Psikiyatrik olmayan

bozukluklar için kullanılan birçok ilaçtan etkili veya daha etkili olan bu ilaçlar (Leucht ve diğerleri, 2012), uyarıcı (metilfenidat ve amfetamin) veya uyarıcı olmayan (atomoksetin, uzatılmış salımlı guanfacine ve uzatılmış salımlı klonidin) olarak sınıflandırılmaktadır.

İlaçların Semptomlar Üzerindeki Etkileri: Randomize, Kontrollü Klinik Araştırmalardan Elde

Edilen Sonuçlar

148. DEHB için ilaç kullanımına yönelik protokoller, profesyonel sağlık hizmetleri dernekleri tarafından hazırlanan ayrıntılı kılavuzlarda iyi tanımlanmıştır (Alliance, 2011; Banaschewski T, 2018; Bolea-Alamanac vd., 2014; Crunelle vd., 2018; Flisher, 2013; Graham vd., 2011; Kooij vd., 2019; Ulusal Akıl Sağlığı İşbirliği Merkezi, 2018; Ulusal Sağlık Hizmetleri ve Mükemmellik Enstitüsü, 2018; Pliszka, 2007; Schoeman ve Liebenberg, 2017; Seixas vd., 2012; Taylor ve diğerleri, 2004; Wolraich ve diğerleri, 2011).

149. Bir ağ meta analizi, uyarıcıların DEHB semptomlarını azaltmada oldukça etkili olduğunu buldu. Klinisyenler tarafından derecelendirilen plasebo ile karşılaştırıldığında, amfetaminler tüm yaş gruplarında büyük gelişmelerle ilişkilendirildi (2179 katılımcı ile 6 genç çalışması, 1521 katılımcı ile 5 yetişkin çalışması), metilfenidat ise gençlerde (9 çalışma, 2677 katılımcı) büyük gelişmelerle ve yetişkinlerde orta derece gelişmelerle (11 çalışma, 2909 katılımcı) ilişkilendirildi. Genişletilmiş salımlı guanfacine (7 çalışma, 1930 katılımcı) çocuklarda orta iyileşmelere yol açtı. Atomoksetin, tüm yaş gruplarında orta gelişmelere yol açtı (gençlerin 21 çalışması 3812 katılımcı, yetişkinler 3377 katılımcı ile 11 çalışma). Yan etkiler hesaba katıldığında, en iyi fayda-risk oranına sahip ilaçlar, çocuklar ve ergenler için metilfenidat ve yetişkinler için amfetaminlerdi (Cortese ve diğerleri, 2018a).

150. 2.000'den fazla ADHD'li yetişkinle yapılan 18 çalışmanın meta-analizi, üç amfetamin türevinin (dekstroamfetamin, lisdexamfetamin ve karışık amfetamin tuzları) DEHB semptomlarında orta derecede azalmalarla ilişkili olduğunu bulmuştur (Castells ve diğerleri, 2011). Dört çalışmayı 216 gençle birleştiren başka bir meta-analiz, karışık amfetamin tuzlarının DEHB semptomlarını azaltmada metilfenidattan biraz daha etkili olduğunu buldu (Faraone ve diğerleri, 2002).

151. 1.600'den fazla katılımcıyla yapılan 19 paralel grup denemesinin bir meta-analizi, metilfenidatın öğretmen tarafından değerlendirilen DEHB semptomlarında, öğretmen tarafından değerlendirilen davranışlarda ve ebeveyn tarafından değerlendirilen yaşam kalitesinde orta ila büyük iyileşmeler ürettiğini buldu. Ciddi yan etkilere dair hiçbir kanıt yoktu ve ciddi olmayan yan etki riski biraz arttı (Storebø et al., 2015).

152. Bir meta-analiz, deksmetilfenidatın plaseboya göre gençlerde DEHB semptomlarını güçlü bir şekilde azalttığını (yedi çalışma, yaklaşık 1.500 katılımcı) ve klinik yanıt oranının üç kat fazla olduğunu (dört çalışma, 600'den fazla katılımcı) (Maneeton ve diğerleri, 2015) buldu. 253 katılımcıyla altı RCT'yi kapsayan başka bir meta-analiz, metilfenidatın yetişkin DEHB semptomlarını güçlü bir şekilde azalttığını ve daha yüksek dozların daha fazla iyileşme ile sonuçlandığını bildirdi (Faraone ve diğerleri, 2004).

153. 1.600'den fazla katılımcıyla yapılan yedi çalışmanın bir meta-analizi, atomoksetinin DEHB semptomlarını orta derecede azalttığını bildirdi (Cheng ve diğerleri, 2007).

154. Bir meta-analiz, metilfenidat (13 çalışma, 2.200'den fazla yetişkin) ve lisdexamfetaminin (beş çalışma, 2.300'den fazla yetişkin) duygusal bozukluk semptomlarında küçük ila orta

dereceli azalmalara yol açtığını buldu; atomoksetin için (üç çalışma, 237 yetişkin) azalma küçüktü (Lenzi ve diğerleri, 2018). 1.300'den fazla gençle yapılan dokuz çalışmayı kapsayan başka bir meta-analiz, atomoksetinin duygusal semptomlarda küçük azalmalarla ilişkili olduğunu bildirdi (Schwartz ve Correll, 2014).

155. Bir meta-analiz, sınır entelektüel işlevselliğe sahip veya zihinsel engelli DEHB hastalarında metilfenidat ile DEHB semptomlarında orta ila güçlü iyileşmeler bildirdi (8 çalışma, 423 çocuk). (Sun vd., 2019a).

156. DEHB olan 2.900'ün üzerinde çocukla yapılan 23 çalışmanın meta-analizi, uyarıcı ilaçların plaseboya göre kaygıyı % 14 oranında azalttığını bildirmiştir (Coughlin ve diğerleri, 2015).

157. 1.300'den fazla katılımcıyla yapılan dokuz çalışmanın meta-analizi, uyarıcıların, öğretmenler tarafından ölçüldüğü üzere, DEHB'li (karşı gelme bozukluğu olan ve olmayan) ve davranış bozukluğu olan gençlerde saldırganlığı, karşı gelme davranışını ve davranış sorunlarını azaltmada oldukça etkili olduğunu ve ebeveynler tarafından orta derecede etkili olarak ölçüldüğünü buldu (Pringsheim ve diğerleri, 2015).

İlaçların DEHB ile İlişkili Bozulmalar Üzerindeki Etkileri: Natüralistik Araştırmalardan Elde

Edilen Sonuçlar

158. 650.000'den fazla öğrenciyle İsveç'te yapılan bir kayıt çalışması, üç ay boyunca DEHB ilaçları ile tedavinin, ağırlıklı not toplamında (0 ila 320 arasında değişen ölçeğe göre) dokuz puandan fazla bir artışla sonuçlandığını bulmuştur; tedavi, lise bitirme olasılığının üçte iki oranında artmasıyla ilişkilendirilmiştir (Jangmo ve diğerleri, 2019).

159. DEHB olan 61.000'den fazla gencin İsveç ulusal sicil kaydı çalışması, ilaç kullanmadıkları dönemlere göre ilaç kullanmadıkları dönemlerde test puanlarının daha yüksek olduğunu ortaya çıkarmıştır (Lu ve diğerleri, 2017). Yarım milyondan fazla çocuk (6.400'den fazla DEHBli) üzerinde yapılan bir Danimarka çalışması, DEHB ilacının kesilmesinin not ortalamalarında küçük ama önemli bir düşüşle ilişkili olduğunu buldu (Keilow ve diğerleri, 2018). 1,463 hastadan oluşan dokuz RKÇ'nin (randomize kontrollü çalışmanın) bir meta-analizi, ilaçların kesilmesinin yetişkinler için değil, çocuklar ve ergenler için yaşam kalitesinde bir kötüleşmeye yol açtığını buldu (Tsujii ve diğerleri, 2020)

160. 25.000'den fazla DEHB hastasının katıldığı bir İsveç kohort çalışması, DEHB ilacı alan erkekler arasında kriminalitede üçte bir azalma ve kadınlar için % 40 azalma bulmuştur (Lichtenstein ve diğerleri, 2012). Danimarka'da çocukluk DEHB'i olan 4,200'den fazla kişi üzerinde yapılan bir ulusal kayıt çalışması, yetişkinlikte suç oranlarının DEHB ilacı aldıkları dönemlerde % 30-40 daha düşük olduğunu buldu (Mohr-Jensen ve diğerleri, 2019).

161. Danimarka'da 4.557'si DEHB'li olmak üzere 700.000'den fazla kişi üzerinde yapılan bir kohort çalışması, DEHB olan gençler arasında uyarıcı tedavinin yaralanma oranlarında bir azalma ile ilişkili olduğunu bulmuştur (on yaşındakiler için % 30 ve on iki yaşındakiler için % 40) (Dalsgaard ve diğerleri, 2015a).

162. İsveç ulusal kayıtlarını kullanan bir çalışma, 2006-2013 yılları arasında DEHB'li olan 9.421 genç ile hem DEHB hem de diğer psikiyatrik tanıları olan 2.986 genci izledi. DEHB ilacı aldıkları dönemlerle olmadıkları dönemleri karşılaştırdı. İlaçlı dönemlerde, her iki grupta da istenmeyen

yaralanmalarda % 10'dan fazla azalma ve travmatik beyin yaralanmalarında % 70'den fazla azalma görüldü (Ghirardi ve diğerleri, 2020).

163. DEHB olan 124.000'den fazla gencin katıldığı bir Tayvan araştırması, metilfenidat tedavisinin, karıştırıcıları ayarlandıktan sonra travmatik beyin yaralanmaları riskini azalttığını buldu (Liao ve diğerleri, 2018).

164. Ülke çapında yapılan bir araştırma, DEHB olan 7.200 Tayvanlı genci DEHB'si olmayan 36.000 çocukla karşılaştırmıştır. Yaşa, cinsiyete, kentleşme düzeyine ve coğrafi bölgeye göre ayarlama yapıldıktan sonra, kemik kırığı yaşama olasılığı DEHB olan erkek çocuklar için neredeyse % 40 ve DEHB olan kızlar için % 60 daha fazlaydı (Guo ve diğerleri, 2016). Tayvan'da yapılan bir başka çalışma, yeni DEHB tanısı almış 6.200'den fazla genci belirledi ve metilfenidat tedavisinin etkisini değerlendirdi. Altı aydan fazla metilfenidat tedavisi görenlerde kemik kırılma riski % 20 daha düşüktü (Chen ve diğerleri, 2017b).

165. Hong Kong'daki popülasyona dayalı bir elektronik tıbbi kayıt veritabanı, metilfenidat reçetelenmiş 6-19 yaşları arasındaki 17.000'den fazla bireyi tanımladı. Bunlardan yaklaşık 5.000'inin en az bir travma ile ilgili acil servise başvurusu vardı. Araştırmacılar, aktif reçetesiz dönemlere kıyasla bir metilfenidat reçetesinin kapsadığı dönemlerde bu tür başvurularda % 9'luk bir azalma bulmuşlardır (Man ve diğerleri, 2015).

166. 13.000'den fazla katılımcıyla yapılan beş çalışmanın meta-analizi, DEHB ilaçlarının (esas olarak uyarıcılar) istenmeyen yaralanmalarda % 10'dan fazla azalma ile ilişkili olduğunu bulmuştur (Ruiz-Goikoetxea ve diğerleri, 2018a).

167. İsveç ulusal kayıtlarını kullanarak, DEHB'li 17.000'den fazla kişi üzerinde yapılan bir araştırma, DEHB ilaçlarının, kadınlar arasında değil, erkekler arasında ciddi ulaşım kazası riskinde % 50'den fazla azalma ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Erkek hastaların neden olduğu kazaların % 40'ından fazlası, tüm dönem boyunca tedavi görselerdi önlenebilirdi (Chang ve diğerleri, 2014b). DEHB'li 2,3 milyon kişiden oluşan bir ABD ulusal kohort çalışması, on yıldan uzun süredir motorlu araç kazaları için acil servis ziyaretlerini inceledi. DEHB'li erkekler, ilaç almadığı aylara kıyasla, DEHB ilacı aldıkları aylarda% 38 daha düşük çarpışma riskine sahipti ve kadınlar, DEHB ilacı aldıkları aylarda % 42 daha düşük çarpışma riskine sahipti. Çalışma süresince ilaç tedavisi görseler, kazaların yaklaşık beşte biri önlenebilirdi (Chang ve diğerleri, 2017).

168. Tayvan Sağlık Sigortası Araştırma Veritabanını kullanan uzunlamasına bir çalışma, DEHB'li yaklaşık 18.000 ergen ve genç yetişkini 70.000'den fazla yaş ve cinsiyet uyumlu kontrolle karşılaştırdı. DEHB ilaçlarının kısa süreli kullanımı, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlarda % 30 azalma ve uzun süreli kullanımda % 40 azalma ile ilişkilendirilmiştir, ancak bu azalmalar yalnızca erkekler arasında olmuştur (Chen ve diğerleri, 2018a).

169. İsveç ulusal kayıtlarını kullanan ülke çapında uzunlamasına bir kohort çalışması, DEHB'li olan 38.000'den fazla kişi arasında, DEHB ilaçlarının üç yıl sonra depresyon riskinde % 40'tan fazla azalma ile ilişkili olduğunu bulmuştur. DEHB ilaçlarının kullanım süresi ile risk azalmış bulundu. Depresyon, hastalar DEHB ilacı aldıklarında, almadıkları dönemlere kıyasla % 20 daha az yaygındı (Chang ve diğerleri, 2016).

170. İsveç'te DEHB olan 38.000 kişi üzerinde yapılan popülasyon temelli bir çalışma, tedavi altında olmadıkları dönemlerin aksine, tedavi altında oldukları dönemlerde, uyarıcı reçete

edilenler arasında intiharla ilgili olaylarda % 20'lik bir düşüş olduğunu bulmuştur. Uyarıcı olmayan ilaçlar için böyle bir fayda bulunamadı (Chen ve diğerleri, 2014).

171. Tayvan'da yapılan bir araştırma, metilfenidat kullanımının intihar girişimlerini etkileyip etkilemediğini incelemek için Ulusal Sağlık Sigortası verilerini kullanarak DEHB'li 85.000 genci belirledi. İlgili değişkenler için düzeltme yapıldıktan sonra, 3 ile altı ay süreyle metilfenidat kullananlarda % 60 daha düşük intihar riskini ve altı aydan uzun süre metilfenidat kullananlarda intihar riskinde % 70 azalmayı buldu (Liang ve diğerleri, 2018b) .

172. İsveç ulusal kayıtlarını kullanan bir araştırma, 1960 ile 1998 arasında doğan ve DEHB tanısı konmuş 38.753 kişinin tamamı için 2006 yılında DEHB için reçeteli uyarıcı ilaçlar ile 2009 yılında madde kullanımı arasındaki ilişkiyi araştırdı. İlgili değişkenleri kontrol ettikten sonra, uyarıcı reçete edilenler arasında madde kullanımı göstergelerinde % 30'dan fazla azalma buldu. İlaç kullanım süresi ne kadar uzunsa, madde bağımlılığı oranı o kadar düşüktür (Chang ve ark., 2014c). 2.300'den fazla katılımcıyla yapılan 14 çalışmanın meta-analizi, DEHB olan kişiler düzenli olarak uyarıcı ilaçlarla tedavi edildiğinde sigara içme olasılığının yaklaşık yarıya düştüğünü bulmuştur (Schoenfelder ve diğerleri, 2014). Bir meta-analiz, uyarıcıların alkol (11 çalışma, 1.300'den fazla katılımcı), nikotin (6 çalışma, 884 katılımcı), kokain (7 çalışma, 950 katılımcı) veya esrar istismarı veya bağımlılığı (9 çalışma, 1.100 katılımcı) riskini artırmadığını buldu (Humphreys ve diğerleri, 2013).

173. DEHB olan 7.500'den fazla Tayvanlı ergen ve 30.000'den fazla eşleştirilmiş kontrol ile ülke çapında yapılan bir araştırma, uzun süreli DEHB ilaç kullanımının ergen gebeliğinde % 30'luk bir azalma ile ilişkili olduğunu bulmuştur (Hua ve diğerleri, 2020).

174. Tayvan'ın Ulusal Sağlık Sigortası Araştırma Veritabanını kullanan ülke çapındaki popülasyona dayalı bir kohort, DEHB tanısı alan ve metilfenidat reçete edilen 68.000'den fazla çocuk ve ergeni belirledi ve bunları yaş, cinsiyet ve ilk DEHB teşhis yılına göre eşleştirilmiş aynı sayıda kontrolle karşılaştırdı. Potansiyel karıştırıcıları kontrol ettikten sonra, metilfenidat reçete edilen DEHB'li bireyler, metilfenidat reçete edilmeyen DEHB'li bireylere göre beşte bir daha düşük tüm nedenlere bağlı ölüm oranına sahipti. Öte yandan metilfenidatın gecikmiş kullanımı, biraz daha yüksek (% 5) ölüm oranıyla ilişkilendirilmiştir. Uzun süreli metilfenidat kullanımı, tüm nedenlere bağlı ölümlerin altıda bir oranında daha düşük bir oranla ilişkilendirildi. Ancak yazarlar, "veri tabanında eksik olan bilgilerin, aile öyküsü, psikososyal stres etkenleri, davranış terapisinin etkisi veya eşlik eden hastalıkların şiddeti gibi diğer olası karıştırıcıların ölçülmesini engellediğini" ve bu nedenle ölçülmemiş karıştırıcıların dışlanamayacağı konusunda uyarıda bulunmuştu (Chen ve ark. , 2020a).

175. Tayvan'ın Ulusal Sağlık Sigortası Araştırma Veritabanını kullanan ülke çapındaki popülasyon tabanlı bir kohort, DEHB teşhisi konan 18 yaşından küçük 90.000'den fazla kişiyi tanımladı ve metilfenidat kullanmayanlar ile 90 günden fazla bir süredir metilfenidat kullananlar ve 90 günden az süredir metilfenidat kullananlar arasında yanık yaralanması riskini karşılaştırdı. Veriler, metilfenidat alarak yanık yaralanmalarının insidansının yarısının tamamen önlenebileceğini ileri sürdü. Karıştırıcılara ayarlandıktan sonra Metilfenidat almayan hastalarla karşılaştırıldığında, 90 günden daha az süreyle kullananlarda yanık yaralanması riski % 30 daha düşüktü ve 90 gün veya daha uzun süre kullananlarda riskte % 57 azalma gerçekleşti (Chen ve ark. , 2020b).

DEHB için İlaçların Beyin Üzerindeki Etkileri

176. DEHB için metilfenidat tedavisinin bir meta-analizi, yanıt inhibisyonu (25 çalışma, 787 katılımcı) ve sürekli dikkatte (29 çalışma, 956 katılımcı) orta derecede iyileşmeler buldu, ancak işlemsel bellek üzerinde anlamlı bir etki (13 çalışma, 559 katılımcı) yoktu (Tamminga ve diğerleri, 2016).

177. 212 katılımcıyla yapılan 14 fMRI çalışmasının meta-analizi, DEHB ilaç tedavisinin, DEHB olan gençlerin beyinlerini, DEHB’de genelde bozulan biliş kontrolüne katılan beyin bölgeleri bakımından DEHB olmayan kişilerin beyinlerine benzer bir şekilde işler yaptığını bildirdi. DEHB'de tipik olarak bozulmaktadır (Rubia ve diğerleri, 2014). Dünyanın dört bir yanından 36 kohorttan oluşan ENIGMA-ADHD Çalışma Grubu setinde yer alan 4.180 DEHB hastası üzerinde yapılan çalışmalarda DEHB için ilaç tedavisinin beyin yapısı üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır (Hoogman ve diğerleri, 2017; Hoogman ve diğerleri, 2019).

DEHB İlaçlarının Olumsuz Etkileri

178. Bir meta-analiz, uyarıcıların toplam uyku süresini orta derecede azalttığını (7 çalışma, 223 çocuk), uyku başlangıcını geciktirdiğini (7 çalışma, 171 çocuk) ve uyku verimliliğini hafif ila orta derecede düşürdüğünü (7 çalışma, 155 çocuk) bulmuştur) (Kidwell ve diğerleri, 2015). Bir meta-analiz, metilfenidat kullanan çocukların ve ergenlerin karın ağrısını bildirme olasılıklarının % 50 (46 çalışma, 4.600'den fazla genç) ve iştah (52 çalışma, 4.800'den fazla genç) ve kiloda (7 çalışma, 850'den fazla genç) (Holmskov ve diğerleri, 2017) azalma yaşama olasılıklarının üç kat daha fazla olduğunu buldu. Toplam 337,686 çocuk ve ergenin dahil olduğu sekiz kohort çalışması ve 90 bireysel RCT, 39 meta analiz, dokuz ağ meta analizlerinden elde edilen veriler de

dahil olmak üzere RKÇ'lerin ve kohort çalışmalarının ağ meta-analizleri ve meta-analizlerinin geniş kapsamlı bir incelemesi, ruhsal bozukluğu olan çocuklarda ve ergenlerde 80 psikotrop ilaçtan oluşan 19 kategoride 78 yan etkiyi inceledi. (Solmi ve diğerleri, 2020). Beş DEHB ilacı, önemli ölçüde daha kötü anoreksi (atomoksetin, d-amfetamin, lisdexamfetamin, metilfenidat, modafinil), dördü uykusuzluk (d-amfetamin, lisdexamfetamin, metilfenidat, modafinil), üçü kilo kaybı (atomoksetin, metilfenidat, modafinil), ikisi karın ağrısı (metilfenidat, guanfasin), ikisi olumsuz gelişme nedeniyle ilacı kesme (lisdexamfetamine, guanfacine), ikisi hipertansiyon (atomoxetine, lisdexamfetamine) ve ikisi sedasyon (klonidin, guanfacine) ve biri QT uzaması (guanfacine) ile ilişkilendirilmiştir.

179. 3,300'den fazla yetişkinin katıldığı on iki çalışmanın meta-analizi, atomoksetin alanların, plasebo kullananlara göre yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakma olasılığının yaklaşık % 40 daha fazla olduğunu bulmuştur (Cunill ve diğerleri, 2013). Bir meta-analiz, metilfenidatın atomoksetine göre iki kat daha fazla uykusuzluğa neden olduğunu (10 çalışma, 3.000'den fazla genç), ancak mide bulantısına (8 çalışma, 2.750'den fazla genç) ve kusmaya neden olma olasılığının yaklaşık yarısı kadar olduğunu (97 araştırma, 2.500'den fazla gençler) ve uyuşukluğa neden olma olasılığının yaklaşık altıda biri olduğunu (9 araştırma, 2800'den fazla genç) (Liu ve diğerleri, 2017a) buldu. Metilfenidat tedavisi çalışmalarının bir meta-analizi, plaseboya göre olumsuz gelişmelerde % 55 artışı, yaşamı tehdit etmediğini (11 çalışma, 2.100'den fazla genç), ancak anoreksiyada beş kat artışı (3 çalışma, 613 genç) ve uykusuzlukta dört kat artışı (4 çalışma, 749 genç) buldu (Ching ve diğerleri, 2019).

180. Uyarıcılarla tedavi edilen çocuklar, beklenen boy artışlarında bir veya iki yıl içinde ortalama iki santimetre gecikmeler gösterebilir. Bunlar bazen zamanla zayıflar ve genellikle tedavi

durdurulduğunda tersine döner (Faraone ve diğerleri, 2008). ABD'den 32.999 uyarıcı ile tedavi edilen DEHB'li çocuğu 11.515 kontrolle karşılaştıran bir tıbbi kayıt çalışması, dört yıllık bir süre boyunca beklenen boyda devam eden düşüşler buldu. Bununla birlikte, Almanya'dan bir çalışma, özellikle uyarıcıların hastaların çok kısa olmasını öngörüp öngörmediğini (yani, nüfusun üçüncü yüzdeler diliminden daha az veya eşit olmayı) ele aldı. Metilfenidat ile tedavi edilmeyen 3,806 erkek çocuğu, tedavi gören 118 erkek çocukla karşılaştırdıktan sonra, sonuçlar metilfenidatın bu olumsuz sonuç olasılığını artırdığını göstermedi (McCarthy ve diğerleri, 2018).

181. Danimarka ulusal kayıtlarını kullanan bir araştırma, ortalama on yıllık bir süre boyunca 700.000'den fazla kişiyi izledi. DEHB olan 8.300 kişiye bakıldığında, uyarıcı kullananlar, kullanmayanlara göre iki kattan daha fazla kardiyovasküler olay (öncelikle hipertansiyon) yaşamıştır. Bu olaylar nadirdi (Dalsgaard ve diğerleri, 2014).

182. 43.000'den fazla çocuk ve ergenle yapılan beş çalışmanın meta-analizi, metilfenidat ve atomoksetin arasında olumsuz kardiyak olaylarda anlamlı bir fark bulmadı ve 775 yetişkinle yapılan üç çalışmanın meta-analizi, metilfenidat ve plasebo arasında olumsuz kardiyak olaylarda anlamlı bir fark bulamadı (Liang ve diğerleri, 2018a).

183. Her yaştan insanı kapsayan bir meta-analiz, metilfenidatın tüm nedenlere bağlı ölüm (3 çalışma, 1,4 milyondan fazla kişi), kalp krizi veya felç (3 çalışma, yarım milyondan fazla insan) riskiyle ilişkili olmadığını bildirdi (Liu ve al., 2019a).

184. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1,8 milyondan fazla gebeliğe ve Danimarka, Finlandiya, İsveç, Norveç ve İzlanda'nın sağlık kayıtlarında 2,5 milyondan fazla gebeliğe ilişkin bir kohort çalışması, hamile kadınlar tarafından metilfenidat (amfetamin değil) kullanımının bin bebekte

12.9'dan bin bebekte 16.5'a kadar daha yüksek kardiyak malformasyon riskiyle ilişkili olduğunu bildirmiştir. (Huybrechts ve diğerleri, 2018). Üç milyon kadından oluşan dört çalışmanın meta-analizi ayrıca, metilfenidat maruz kalan intrauterinin daha yüksek kardiyak malformasyon riski ile ilişkili olduğunu bulmuştur (Koren ve diğerleri, 2020).

185. Atomoksetinin güvenliğini inceleyen bir meta-analiz, irratibilite riskinde önemli bir artış bulamadı (3 çalışma, 1100'den fazla çocuk) (Pozzi ve diğerleri, 2018). Birisi yirmi çalışmayı 3.000'den fazla katılımcıyla birleştiren ve diğeri 3.800'den fazla katılımcılı 37 çalışmayı birleştiren iki diğeri çalışma, gençlerde tüm nedenlere bağlı tedavi kesilmesi riskinde bir artış bulamadı (Catala-Lopez ve diğerleri, 2017; Schwartz ve Correll, 2014). Ancak, 3.300'den fazla yetişkinin katıldığı on iki çalışmanın meta-analizi, tüm nedenlere bağlı tedavi kesilmesinin % 40 daha fazla olduğunu buldu ve bu da "atomoksetinin, DEHB'li yetişkinlerin tedavisi için zayıf bir fayda-risk dengesine sahip olduğu" sonucunu doğruladı (Cunill et al. al., 2013).

186. Popülasyon tabanlı, elektronik tıbbi kayıt veritabanı olan Hong Kong Klinik Veri Analizi ve Raporlama Sistemi, DEHB için metilfenidat alan 25.000'den fazla kişiyi incelemek için kullanıldı. Tedavinin başlamasından önceki 90 günlük süre boyunca, DEHB olan bireylerin intihara teşebbüs etme olasılığı, tedaviden sonra olduğundan altı kat daha fazlaydı. Devam eden tedaviden sonra, intihara teşebbüs riski DEHB olan hastalar arasında artık yükselmedi (Man ve diğerleri, 2017).

187. Aynı Hong Kong veri tabanını kullanıldığında, hastaların metilfenidat tedavisi alıp almadığı dönemler arasında psikoz riski değişiklik göstermedi (Man ve diğerleri, 2016).

188. ADHD için metilfenidat ile tedavi edilen 23.000'den fazla ergen ve genç erişkin üzerinde İsveç'te yapılan bir kayıt çalışması, psikoz ile metilfenidat tedavisi arasında bir ilişki olduğuna dair hiçbir kanıt bulamadı. Metilfenidat tedavisine başlandıktan bir yıl sonra, psikotik olayların görülme sıklığı, psikoz öyküsü olanlarda % 36, psikoz öyküsü olmayanlarda ise tedavinin başlamasından hemen önceki döneme göre % 18 daha düşüktü (Hollis ve ark. , 2019).

Uyarıcı İlaçların Kötüye Kullanımı ve Başka Amaçla Kullanımı

189. 109 çalışmanın sistematik bir incelemesi, reçeteli uyarıcıların tıbbi olmayan kullanımının özellikle üniversite öğrencilerinde önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu sonucuna varmıştır. Tıbbi olmayan kullanımların çoğu, sıfır veya küçük tıbbi etkilerle ilişkilidir, ancak bazı kişilerde, özellikle oral olmayan yollarla uygulandığında, ölüm de dahil olumsuz tıbbi sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Akademik ve mesleki performans artışı, uyarıcıların tıbbi olmayan kullanımı için en sık belirtilen motivasyonlardı, ancak akademik performansın, DEHB olmayan bireylerde tıbbi olmayan kullanımla iyileştirildiğine dair çok az kanıt vardır (Faraone ve diğerleri, 2020).

190. DEHB olmayan bireylerde reçeteli uyarıcıların tıbbi olmayan kullanımı daha düşük eğitimsel kazanım ile ilişkilidir. ABD'de prospektif bir çalışma, 18 yaşından 35 yaşına kadar 8.300'den fazla lise son sınıf öğrencisinin ulusal temsili bir örneğini takip etti. Reçeteli uyarıcıları tıbbi olmayan şekilde kullananların lisans derecesi alma olasılıkları, tıbbi veya tıbbi olmayan şekilde uyarıcıları kullanmayanlara göre % 17 daha düşüktü. (McCabe vd., 2017).

191. Retrospektif bir çalışma, 4,4 milyon kişiye verilen DEHB ilaçları ile 6,1 milyon kişiye verilen astım ilaçlarını karşılaştırdı. Birden fazla reçete yazan kişiden reçete almak veya birden fazla eczaneden reçeteli ilaç almak, kötüye kullanım, istismar ve yanılmayla yüksek oranda ilişkiliydi.

Bu “alışveriş” davranışları DEHB grubunda astım grubuna göre dört kat daha sıklıkla. Verilen uyarıcı ilaçların alışveriş davranışına girme olasılığı, uyarıcı olmayan ilaçlara göre sekiz kat daha fazlaydı, ancak uyarıcı reçetesi olan 250 kişiden yalnızca biri alışveriş davranışını gerçekleştirdi. (Cepeda ve diğerleri, 2014).

192. 440.000'den fazla katılımcıyla yapılan bir ABD araştırması, yasadışı uyuşturucu kullanımının veya reçeteli ilaçların diğer tıbbi olmayan kullanımının, dört vakanın üçten fazlasında DEHB ilacının tıbbi olmayan kullanımının önünde olduğunu ortaya koymuştur (Sweeney ve diğerleri, 2013).

193. Bir çalışma, 2010 ve 2011 yılları arasında bir metilfenidat reçetesini alan 56.922 kişinin tümü için İsveç ulusal eczane dağıtım verilerini incelemiştir. Verilen reçetelerle ölçüldüğü üzere, metilfenidat kullanıcılarının 4.304'ü (% 7.6) aşırı ilaç kullanmıştır. Aşırı kullanım 46-65 yaş grubunda 6-12 yaş grubuna göre 17 kat daha siktir. Ayrıca daha önce alkol ve uyuşturucu kullanımı olanlar arasında iki kat daha siktir.(Bjerkeli ve diğerleri, 2018).

194. DEHB ilaçlarıyla ilgili ABD zehir kontrol merkezlerine yapılan aramalarla ilgili büyük araştırmalar, şüpheli intihar ve ilaç kötüye kullanımı ve / veya istismarı da dahil olmak üzere özellikle burundan çekildiğinde veya enjekte edildiğinde kasıtlı maruz kalmanın yoğun bakım birimlerine kabul edilmeye ve nadiren ölümle ilişkili olduğunu bulmuştur (Faraone vd., 2019a; King vd., 2018).

Hangi İlaç Dışı Tedaviler DEHB için Güvenli ve Etkilidir?

DEHB için birçok tıbbi olmayan tedavi önerilmiştir. İnternette sunulanların çoğu test edilmemiştir veya etkili olmadığı görülmüştür. Bu bölümde, DEHB semptomları için bir tedavinin etkileri ile sağlayabileceği diğer faydalar arasında bir ayrım yapıyoruz. Bu tedavilerin uygulanma ve tıbbi kayıtlara kaydedilme şekline bağlı olarak, uzun vadeli sonuçların büyük ölçekli natüralistik çalışmaları mümkün değildir.

Davranışçı ve Bilişsel-Davranışçı Terapiler

DEHB'e yönelik davranışsal tedaviler doğası gereği çeşitlidir ve hastanın yaşına bağlı olarak farklı içerik ve odaklara sahiptir. Okul öncesi ve ilkokul çağındaki çocuklar için, ebeveynler, çocuklarını disipline etme ve onlarla etkileşim kurma yöntemlerini geliştirmek üzere eğitilir. Ergenler ve yetişkinler için terapi, hastaların organizasyon becerilerini geliştirmelerine yardımcı olur. Bazı hastalar için öğretmenler, çocuğun davranışını iyileştirmeyi amaçlayan bir programa katkıda bulunur. Bu terapilerden bazıları sosyal davranışları iyileştirmeye ve pratik beceriler geliştirmeye odaklanır. Ancak bu bölümde, biz sadece bu tür tedavilerin DEHB semptomlarını iyileştirme becerisine odaklanıyoruz. Okuyucular, bir tedavinin DEHB semptomlarını önemli ölçüde iyileştirememesinin başka amaçlar için yararlı olmadığı anlamına gelmediğini akılda tutmalıdır.

195. Bir meta-analiz, DEHB olan okul öncesi çocuklar için ebeveyn eğitiminin, ebeveyn tarafından bildirilen DEHB semptomlarında (15 çalışma, az sayıda çalışmada aktif kontrol, binin üzerinde katılımcı) ve davranış sorunlarında orta derecede bir azalma (14 çalışma, az sayıda çalışmada aktif kontrol, binin üzerinde katılımcı) saptadı, ancak bağımsız olarak değerlendirilen DEHB semptomları (6 çalışma, 403 katılımcı) ve davranış sorunları (6 çalışma, 311 katılımcı) için anlamlı sonuçlar yoktu. Bağımsız değerlendirmeler, olumsuz ebeveynlikte küçük bir azalma olduğunu bildirdi (10 çalışma, 771 katılımcı) (Rimestad ve diğerleri, 2019).

196. DEHB olan yetişkinler için 19 bilişsel davranış terapisi (CBT) çalışmasının bir meta-analizi 896 katılımcıyı içeriyordu. Hasta tarafından bildirilen DEHB semptomlarında ve hastanın kendi bildirdiği işleyişte orta derecede iyileşme ilişkilerini buldu. Ancak aktif kontrollerin ve değerlendiricinin kör olduğu (N = 244 katılımcı) iki çalışma ile sınırlı olduğunda, yalnızca küçük gelişmeler buldu (Knouse ve diğerleri, 2017). Yetişkin DEHB'si olan 160 hastanın başka bir meta-analizinde, CBT, bekleme listesi kontrollerine kıyasla büyük ila orta düzeyde iyileşmelere yol açtı. 191 hastayı içeren üç çalışmada CBT, aktif kontrollerle karşılaştırıldığında küçük ila orta düzeyde iyileşmelere yol açmıştır (Young ve diğerleri, 2020).

197. İki binden fazla katılımcıyla yapılan 32 çalışmanın meta-analizi, bilişsel eğitimin, DEHB olan okul öncesi çocuklarda yürütücü işlevlerde küçük ila orta düzeyde iyileşmelerle sonuçlandığını buldu (Scionti ve diğerleri, 2019).

198. Bir meta-analiz, meditasyon temelli terapinin etkinliğini araştırdı. Hem çocuklarda hem de ergenlerde (6 RCT, 240 katılımcı) ve yetişkinlerde (6 RCT, 339 katılımcı) DEHB semptomlarında orta derecede azalma buldu, ancak çalışmaların yarısı aktif kontrolleri kullanmadı. Bekleme listesi kontrollü çalışmaların kaldırılması, sonuçları anlamsız hale getirdi. Yazarlar, "DEHB'li çocuklarda / ergenlerde veya yetişkinlerde DEHB temel semptomlarını veya ilgili nöropsikolojik işlev bozukluklarını hedeflemeyi amaçlayan bir müdahale olarak meditasyona dayalı tedavilerin önerilmesini destekleyen metodolojik olarak sağlam kanıtın bulunmadığı" sonucuna varmışlardır (Zhang ve diğerleri, 2018).

199. Bir meta-analiz, DEHB'li gençlere yönelik sosyal beceri eğitiminin; öğretmen tarafından değerlendirilen sosyal becerileri (11 çalışma, 1.200'den fazla genç), genel davranışı (8 araştırma, 1.000'den fazla genç) veya okul performansını ve notlarını (5 çalışmalar, 600'den fazla genç) iyileştirmediğini bulmuştur (Storebo ve diğerleri, 2019).

200. 893 gençle yapılan on çalışmanın meta-analizi, organizasyonel becerilere yönelik müdahalelerin ebeveyn tarafından bildirilen dikkat eksikliği semptomlarında orta derecede azalmaya yol açtığını rapor etmiştir (Bikic ve diğerleri, 2017).

Bilgisayar Tabanlı Bilişsel Eğitim ve Nöro-geribildirim

201. Nöro-geribildirim etkinliğini araştıran 263 katılımcının yer aldığı beş randomize kontrollü çalışmanın (RCT) bir meta-analizi, dikkat eksikliğinde küçük bir azalma buldu, ancak hiperaktivite-dürtüsellikte veya muhtemelen körleştirilmiş değerlendiriciler (ölçüm yapan araştırmacılar sonuçlar hastaların aktif tedavi mi yoksa kontrol tedavisi mi aldığını bilmiyordu) tarafından yapılan değerlendirmelerde genel DEHB semptomlarında anlamlı bir azalma yoktu (Micoulaud-Franchi ve ark., 2014).

202. Avrupa DEHB Yönergeleri Grubu, gençler için bilişsel eğitim ve nöro-geribildirim'in meta analizlerini yayınladı. Aktif kontrollerle muhtemelen körleştirilmiş bilişsel eğitim çalışmaları (6 çalışma, 287 genç) DEHB semptomlarında önemli bir azalma olmadığını bildirmiştir. Ancak sözel işlemsel bellekte orta düzeyde gelişmeler buldular (5 araştırma, 263 genç). Matematik ve okumada akademik sonuçlar üzerinde anlamlı bir etki görülmemiştir (95 araştırma, 290 genç) (Cortese ve diğerleri, 2015). Aktif / sahte kontrollerle yapılan kör nöro-geri bildirim çalışmaları

(6 çalışma, 251 katılımcı), DEHB semptomlarında önemli bir azalma bulamadı (Cortese ve diğerleri, 2016a).

203. Bir meta-analiz, işlemsel bellek eğitiminin hem sözel işlemsel bellekte (21 çalışma, 1.300'ün üzerinde katılımcı) hem de görsel-uzamsal işlemsel bellekte (18 çalışma, 1.000'den fazla katılımcı) kısa vadeli iyileşmelere yol açtığını ve " bu tür yakın aktarım etkilerinin devamlı olduğuna dair ikna edici kanıtın olmadığını" buldu. " Üstelik, çalışmaların çoğu aktif kontrollerden yoksundu (Melby-Lervag ve Hulme, 2013).

Takviyeler, Diyet ve Egzersiz

204. Omega-3 yağ asidi takviyesi, üç meta-analizde (699 katılımcı ile on çalışma, 1.408 katılımcı ile 16 çalışma, 534 katılımcı ile 7 çalışma) DEHB belirtilerinde küçük-orta düzelmeler ile ilişkilendirilmiştir (Bloch ve Qawasmi, 2011 ; Chang vd., 2018; Hawkey ve Nigg, 2014). 18 çalışma ve 1.640 katılımcının yer aldığı başka bir meta-analiz, küçük gelişmeler buldu (Puri ve Martins, 2014).

205. Bir meta-analiz, omega-3 yağ asidi takviyelerinin ebeveyn tarafından derecelendirilen (5 çalışma, 650 çocuk) veya öğretmen tarafından derecelendirilen (3 çalışma, 598 çocuk) duygusal değişkenlik belirtileri veya ebeveyn tarafından derecelendirilen (DEHB'li çocuklarda 8 çalışma, 875 çocuk) veya öğretmen tarafından derecelendirilen (6 çalışma, 805 çocuk) karşı gelme semptomlarında herhangi bir etkisine dair hiçbir kanıt bulamadı (Cooper ve diğerleri, 2016).

206. 164 katılımcı ile yapılan beş çift-kör çapraz çalışmanın meta-analizi, çocukların diyetlerinde sentetik gıda renklendiricilerinin kısıtlanmasının DEHB semptomlarında küçük bir azalma ile ilişkili olduğunu bulmuştur (Nigg ve diğerleri, 2012).

207. On çalışmanın (300 çocuk) bir meta-analizinde, egzersizin DEHB belirtilerinde orta derecede bir azalma ile ilişkili olduğu, ancak yayıncının yanlılığı için düzeltme yapıldıktan sonra önemli bir etkisinin olmadığı bulundu (Vysniauske ve diğerleri, 2020). Başka bir meta-analiz, egzersizin hiperaktivite / dürtüsellik (4 çalışma, 227 katılımcı) veya dikkat eksikliği semptomları (6 çalışma, 277 katılımcı) üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını, ancak anksiyete ve depresyonda anlamlı azalmalar (5 çalışma, 164 katılımcı) sağladığını bulmuştur (Zang, 2019).

208. İsveç İkiz Kaydını kullanan ülke çapındaki bir popülasyon çalışması, dikkat eksikliği ve hiperaktivite / dürtüsellik alt tipleri ile beslenme alışkanlıkları arasındaki ilişkiyi inceleyen bir web tabanlı çalışmaya katılan yaklaşık 18.000 ikizi belirledi. DEHB'nin iki alt türü çok benzer ilişkiler sergiledi. Her ikisinin de sağlıksız diyetlerle önemli ilişkileri vardı. Her ikisinin de ilave şeker oranı yüksek yiyecekler yemesi ve daha fazla et ve yağ yerken meyve ve sebzeleri ihmal etme olasılığı daha yüksekti. İkizlerin (monozigotik veya dizigotik) ilişki derecesine göre ayarlama ve diğer DEHB alt tipini kontrol ettikten sonra, bu ilişkiler dikkat eksikliği için istatistiksel olarak önemli kaldı, ancak ihmal edilebilir seviyelere düştü veya hiperaktivite / dürtüsellik için istatistiksel olarak anlamsız hale geldi. Dikkat eksikliği semptomları olan kişiler için bile, düzeltilmiş korelasyonlar küçüktü (asla $r = 0.10$ 'u geçmedi), en güçlü ilişkiler, genel sağlıksız yeme alışkanlıkları ve ilave şeker oranı yüksek yiyecekler yemekle alakalıydı. 700'den fazla monozigotik ("özdeş") ikiz çifti arasında, dikkat eksikliği semptomları ile sağlıksız beslenme alışkanlıkları ve özellikle ilave şeker oranı yüksek yiyeceklerin tüketimi arasında küçük ama güçlü ilişkiler buldu. Hiperaktivite / dürtüsellik semptomları için, sağlıksız yeme alışkanlıkları ile ilişki zayıftı ve ilave şeker içeriği yüksek gıdaların tüketimi ile ilişki istatistiksel olarak anlamsız hale geldi (Li ve diğerleri, 2020).

Tartışma

Bu çalışma, aşağıda özetlediğimiz gibi bozukluğun bir resmini çizen DEHB hakkında kanıta dayalı ifadeleri ortaya koymuştur:

DEHB, gelişimsel olarak uygun olmayan dikkat eksikliği ve / veya hiperaktivite / dürtüsellik semptomlarının yaşamın birçok alanında bozulmalara yol açtığı kronik bir bozukluktur. Çocukluk veya erken ergenlik döneminde başlayan ve erkeklerde kızlardan daha sık görülen bu bozukluk, dünya genelinde gençlerin % 5,9'unu ve yetişkinlerin % 2,8'ini etkilemektedir. DEHB'ye neden olacak çeşitli kombinasyonlarda biriken çok sayıda genetik ve çevresel risk faktörü vardır. Bu risk faktörleri, çoklu beyin ağlarında ve kontrol ettikleri bilişsel, motivasyonel ve duygusal süreçlerde ince değişikliklere yol açar. DEHB teşhisi konan kişilerde okul başarısızlığı, antisosyal davranış, diğer psikiyatrik sorunlar, bedensel rahatsızlıklar, madde ve alkol bağımlılığı, kaza sonucu yaralanmalar, intihara teşebbüs ve tamamlanmış intihar nedeniyle erken ölüm riski yüksektir. Sonuç olarak, DEHB topluma her yıl yüz milyarlarca dolara mal oluyor. DEHB'yi tedavi etmek ve birçok olumsuz sonucu önlemek için çeşitli ilaçlar güvenli ve etkilidir. İlaçsız tedaviler mevcuttur, ancak ilaçlarla karşılaştırıldığında dikkat eksikliği, hiperaktiviteyi ve dürtüsellliği azaltmada daha az etkilidir.

Bu geniş kanıta rağmen, hastalık ve çeşitli tezahürleri hakkında öğrenecek çok şeyimiz var. Epidemiyolojik çalışmalar bize DEHB'nin dünya çapında ortaya çıktığını öğretti, ancak kültürün DEHB semptomlarının ifadesini veya tedaviye yanıtı nasıl etkilediği hakkında çok az şey biliyoruz. DEHB ile ilgili çoğu araştırma Kafkas ve Doğu Asya örneklemelerine dayandığından, iddialarımızı

diğer gruplara genelleme konusunda dikkatli olmalıyız. Ek olarak, çok daha fazla araştırma erkekleri kadınlardan daha fazla ilgilendirmektedir. Ayrıca yaşlı yetişkinlerde DEHB hakkında daha fazla bilgi edinmemiz gerekiyor. DEHB ile ilgili gelecekteki araştırmalar, daha geniş bir kültürel bağlam yelpazesinden daha çeşitli örnekleri incelemelidir.

DEHB'nin nedenleri hakkında çok şey öğrendik, ancak genlerin ve çevrenin bozukluğa neden olmak için nasıl bir araya geldiğini ve beyni semptomlar ve bozukluklar üretmesi için nasıl etkilediğini anlamaya yeni başlıyoruz. Bu nedenlerden bazıları DEHB'deki somatik komorbiditelerle paylaşılabilir. Örnekler oksidatif stres, iltihaplanma ve insülin direncini içerir. Gelecekteki çalışmalar, tıbbi ve tıbbi olmayan tedavilerin etkililiğini iyileştirecek ve nihayetinde bozukluğun başlamasını önleyecek müdahale noktalarını bulmak için biyolojik ve psikolojik nedensel mekanizmalara odaklanmalıdır. DEHB'yi tedavi eden ilaçlar oldukça etkili olsa da, bu ilaçların özellikle ergenler ve genç yetişkinler arasında kötüye kullanılmasını ve saptırılmasını önlemek için daha iyi yöntemlere ihtiyacımız var (Faraone ve ark., 2020).

On yıllardır süren araştırmalar, tedavi yanıtının, DEHB aile öyküsünün, birçok klinik özelliğin, beyin yapısı ve işlevinin ölçümleri ve olumsuz sonuçların bir öngörücüsü olarak oldukça geçerli bir DEHB teşhis yöntemine ulaşmayı sağlamıştır. Bununla birlikte, teşhis konusunda çeşitli yeni yönler vardır. Birincisi, DEHB'deki duygusal semptomların doğasını ve nedenlerini ve bunların tanı kriterlerine dahil edilip edilmeyeceğini daha iyi anlamaktır (Faraone ve diğerleri, 2019b). Bir diğeri, hafif veya eşik altı DEHB vakalarının teşhis edilmesinin gerekip gerekmediğini, nasıl teşhis edileceğini ve ne kadar süreyle tedavi edileceğini belirlemektir (Kirova ve diğerleri, 2019).

Yaşam döngüsü boyunca DEHB farklı yörüngelerinin daha fazla araştırılması gerekir.

Çoğu araştırmacı, hastanın davranışı, beyni ve / veya genetik yapısı hakkındaki bilgileri kullanarak bilgisayarlı veya biyolojik testleri geliştirmeye çalışıyor. Umut, bu tür testlerin bir gün bozukluğu teşhis etmesi, tedaviye kişiselleştirilmiş bir yaklaşımı öngörmesi veya bu alanlarda klinisyenlere yardımcı olmasıdır. Diğer araştırmacılar, hangi DEHB hastalarının yaşamlarının sonraki dönemlerinde olumsuz sonuçlar açısından en büyük risk altında olduğunu tahmin etmek için tıbbi kayıtlardan elde edilen geniş verileri kullanan yöntemler üzerinde çalışıyor. Böyle bir çalışma bir gün sağlık hizmeti sistemlerinin kaynakları en yüksek riskli hastalara tahsis etmesine izin verebilir.

DEHB için iyi tedavilerimizin olmasına rağmen, en iyi tedaviler bile sadece kısmen etkilidir. DEHB tedavisinin geleceği, şu anda geliştirilmekte olan yeni ilaçları ve DEHB semptomlarını veya trigeminal sinir uyarımını (McGough ve diğerleri, 2019) ve oyun temelli tedaviler gibi ilişkili bozuklukları tedavi etmek için yeni ilaç dışı tedavilerin daha güçlü kanıt temelini içerecektir. (Craven and Groom, 2015; Dosis ve diğerleri, 2015). Ve mevcut ilaçsız tedavileri iyileştirmek ve akupunktur, yoga ve Ayurvedik terapiler gibi geleneksel tedavilerin etkinliğini test etmek için daha fazla veriye ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca, DEHB ile birlikte ortaya çıkan somatik rahatsızlıkların DEHB tedavileri ile nasıl etkileşime girdiği ve bozukluğun semptomlarının somatik sonuçları nasıl etkilediği hakkında çok az şey bilinmektedir. Tedavi süresinin daha uzun vadede sonuçları nasıl etkilediği hakkında daha fazla bilgi edinmemiz gerekiyor.

Ayrıca damgalama ve DEHB hakkında çok az şey biliyoruz. DEHB'ye yönelik damgalayıcı tutumlar yaygındır ve sosyal ve klinik açıdan önemli sonuçlarda rol oynayabilir. Bu olumsuz tutumlar, hastaları hayatlarının her aşamasında etkiler. Bu tür tutumlar, aile, akranlar, öğretmenler,

klinisyenler ve hatta DEHB'li bireylerin kendileri dahil olmak üzere tüm gruplarda her yaşta bireyler arasında belgelenmiştir (Lebowitz, 2016).

DEHB hakkındaki bilgilerimizdeki bu ve diğer boşluklara rağmen, DEHB benzeri bir sendromun ilk ders kitabındaki tanımlamasından yaklaşık iki buçuk yüzyıl sonra, ortaya koyduğumuz DEHB ile ilgili ifadeler, bozukluğun çağdaş tanısının; hastalıktan ve komplikasyonlarından muzdarip birçok insanın hayatını iyileştirmek için dünya çapında kullanılabilir geçerli ve faydalı bir kategori olduğuna inanmamızı sağlıyor.

KAYNAKLAR

Adeyemo, B.O., Biederman, J., Zafonte, R., Kagan, E., Spencer, T.J., Uchida, M., Kenworthy, T., Spencer, A.E., Faraone, S.V., 2014. Mild Traumatic Brain Injury and ADHD: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *J Atten Disord* 18, 576-584.

Akmatov, M.K., Ermakova, T., Batzing, J., 2019. Psychiatric and Nonpsychiatric Comorbidities Among Children With ADHD: An Exploratory Analysis of Nationwide Claims Data in Germany. *J Atten Disord*, 1087054719865779.

Alliance, C.A.R., 2011. Canadian ADHD Practice Guidelines, 3rd ed., 3rd ed.

American Psychiatric Association, 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.), 5th ed. American Psychiatric Publishing, Arlington, VA.

Andersen, C.H., Thomsen, P.H., Nohr, E.A., Lemcke, S., 2018. Maternal body mass index before pregnancy as a risk factor for ADHD and autism in children. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 27, 139-148.

Anttila, V., Bulik-Sullivan, B., Finucane, H.K., Walters, R.K., Bras, J., Duncan, L., Escott-Price, V., Falcone, G.J., Gormley, P., Malik, R., Patsopoulos, N.A., Ripke, S., Wei, Z., Yu, D., Lee, P.H., Turley, P., Grenier-Boley, B., Chouraki, V., Kamatani, Y., Berr, C., Letenneur, L., Hannequin, D., Amouyel, P., Boland, A., Deleuze, J.-F., Duron, E., Vardarajan, B.N., Reitz, C., Goate, A.M., Huentelman, M.J., Kamboh, M.I., Larson, E.B., Rogava, E., St George-Hyslop, P., Hakonarson, H., Kukull, W.A., Farrer, L.A., Barnes, L.L., Beach, T.G., Demirci, F.Y., Head, E., Hulette, C.M., Jicha, G.A., Kauwe, J.S.K., Kaye, J.A., Leverenz, J.B., Levey, A.I., Lieberman, A.P., Pankratz, V.S., Poon, W.W., Quinn, J.F., Saykin, A.J., Schneider, L.S., Smith, A.G., Sonnen, J.A., Stern, R.A., Van Deerlin, V.M., Van Eldik, L.J., Harold, D., Russo, G., Rubinsztein, D.C., Bayer, A., Tsolaki, M., Proitsi, P., Fox, N.C., Hampel, H., Owen, M.J., Mead, S., Passmore, P., Morgan, K., Nöthen, M.M., Schott, J.M., Rossor, M., Lupton, M.K., Hoffmann, P., Kornhuber, J., Lawlor, B., McQuillin, A., Al-Chalabi, A., Bis, J.C., Ruiz, A., Boada, M., Seshadri, S., Beiser, A., Rice, K., van der Lee, S.J., De Jager, P.L., Geschwind, D.H., Riemenschneider, M., Riedel-Heller, S., Rotter, J.I., Ransmayr, G., Hyman, B.T., Cruchaga, C., Alegret, M., Winsvold, B., Palta, P., Farh, K.-H., Cuenca-Leon, E., Furlotte, N., Kurth, T.,

Ligthart, L., Terwindt, G.M., Freilinger, T., Ran, C., Gordon, S.D., Borck, G., Adams, H.H.H., Lehtimäki, T., Wedenoja, J., Buring, J.E., Schürks, M., Hrafnisdottir, M., Hottenga, J.-J., Penninx, B., Artto, V., Kaunisto, M., Vepsäläinen, S., Martin, N.G., Montgomery, G.W., Kurki, M.I., Hämmäläinen, E., Huang, H., Huang, J., Sandor, C., Webber, C., Muller-Myhsok, B., Schreiber, S., Salomaa, V., Loehrer, E., Göbel, H., Macaya, A., Pozo-Rosich, P., Hansen, T., Werge, T., Kaprio, J., Metspalu, A., Kubisch, C., Ferrari, M.D., Belin, A.C., van den Maagdenberg, A.M.J.M., Zwart, J.-A., Boomsma, D., Eriksson, N., Olesen, J., Chasman, D.I., Nyholt, D.R., Anney, R., Avbersek, A., Baum, L., Berkovic, S., Bradfield, J., Buono, R., Catarino, C.B., Cossette, P., De Jonghe, P., Depondt, C., Dlugos, D., Ferraro, T.N., French, J., Hjalgrim, H., Jamnadas-Khoda, J., Kälviäinen, R., Kunz, W.S., Lerche, H., Leu, C., Lindhout, D., Lo, W., Lowenstein, D., McCormack, M., Møller, R.S., Molloy, A., Ng, P.-W., Oliver, K., Privitera, M., Radtke, R., Ruppert, A.-K., Sander, T., Schachter, S., Schankin, C., Scheffer, I., Schoch, S., Sisodiya, S.M., Smith, P., Sperling, M., Striano, P., Surges, R., Thomas, G.N., Visscher, F., Whelan, C.D., Zara, F., Heinzen, E.L., Marson, A., Becker, F., Stroink, H., Zimprich, F., Gasser, T., Gibbs, R., Heutink, P., Martinez, M., Morris, H.R., Sharma, M., Ryten, M., Mok, K.Y., Pulit, S., Bevan, S., Holliday, E., Attia, J., Battey, T., Boncoraglio, G., Thijs, V., Chen, W.-M., Mitchell, B., Rothwell, P., Sharma, P., Sudlow, C., Vicente, A., Markus, H., Kourkoulis, C., Pera, J., Raffeld, M., Silliman, S., Boraska Perica, V., Thornton, L.M., Huckins, L.M., William Rayner, N., Lewis, C.M., Gratacos, M., Rybakowski, F., Keski-Rahkonen, A., Raevuori, A., Hudson, J.I., Reichborn-Kjennerud, T., Monteleone, P., Karwautz, A., Mannik, K., Baker, J.H., O'Toole, J.K., Trace, S.E., Davis, O.S.P., Helder, S.G., Ehrlich, S., Herpertz-Dahlmann, B., Danner, U.N., van Elburg, A.A., Clementi, M., Forzan, M., Docampo, E., Lissowska, J., Hauser, J., Tortorella, A., Maj, M., Gonidakis, F., Tziouvas, K., Papezova, H., Yilmaz, Z., Wagner, G., Cohen-Woods, S., Herms, S., Julià, A., Rabionet, R., Dick, D.M., Ripatti, S., Andreassen, O.A., Espeseth, T., Lundervold, A.J., Steen, V.M., Pinto, D., Scherer, S.W., Aschauer, H., Schosser, A., Alfredsson, L., Padyukov, L., Halmi, K.A., Mitchell, J., Strober, M., Bergen, A.W., Kaye, W., Szatkiewicz, J.P., Cormand, B., Ramos-Quiroga, J.A., Sánchez-Mora, C., Ribasés, M., Casas, M., Hervas, A., Arranz, M.J., Haavik, J., Zayats, T., Johansson, S., Williams, N., Elia, J., Dempfle, A., Rothenberger, A., Kuntsi, J., Oades, R.D., Banaschewski, T., Franke, B., Buitelaar, J.K., Arias Vasquez, A., Doyle, A.E., Reif, A., Lesch, K.-P., Freitag, C., Rivero, O., Palmason, H., Romanos, M., Langley, K., Rietschel, M., Witt, S.H., Dalsgaard, S., Børghlum, A.D., Waldman, I., Wilmot, B., Molly, N., Bau, C.H.D., Crosbie, J., Schachar, R., Loo, S.K., McGough, J.J., Grevet, E.H., Medland, S.E., Robinson, E., Weiss, L.A., Bacchelli, E., Bailey, A., Bal, V., Battaglia, A., Betancur, C., Bolton, P., Cantor, R., Celestino-Soper, P., Dawson, G., De Rubeis, S., Duque, F., Green, A., Klauck, S.M., Leboyer, M., Levitt, P., Maestrini, E., Mane, S., De-Luca, D.M.-, Parr, J., Regan, R., Reichenberg, A., Sandin, S., Vorstman, J., Wassink, T., Wijsman, E., Cook, E., Santangelo, S., Delorme, R., Rogé, B., Magalhaes, T., Arking, D., Schulze, T.G., Thompson, R.C., Strohmaier, J., Matthews, K., Melle, I., Morris, D., Blackwood, D., McIntosh, A., Bergen, S.E., Schalling, M., Jamain, S., Maaser, A., Fischer, S.B., Reinbold, C.S., Fullerton, J.M., Grigoriou-Serbanescu, M., Guzman-Parra, J., Mayoral, F., Schofield, P.R., Cichon, S., Mühleisen, T.W., Degenhardt, F., Schumacher, J., Bauer, M., Mitchell, P.B., Gershon, E.S., Rice, J., Potash, J.B., Zandi, P.P., Craddock, N., Ferrier, I.N., Alda, M., Rouleau, G.A., Turecki, G., Ophoff, R., Pato, C., Anjorin, A., Stahl, E., Leber, M., Czerski, P.M., Edenberg, H.J., Cruceanu, C., Jones, I.R., Posthuma, D., Andlauer, T.F.M., Forstner, A.J., Streit, F., Baune, B.T., Air, T., Sinnamon, G., Wray, N.R., MacIntyre, D.J., Porteous, D., Homuth, G., Rivera, M., Grove, J., Middeldorp, C.M., Hickie, I., Pergadia, M., Mehta, D., Smit, J.H., Jansen, R., de Geus, E., Dunn, E., Li, Q.S., Nauck, M., Schoevers, R.A., Beekman, A.T., Knowles, J.A., Viktorin, A., Arnold, P., Barr, C.L., Bedoya-Berrio, G., Bienvenu, O.J., Brentani, H., Burton, C., Camarena, B., Cappi, C., Cath, D., Cavallini, M., Cusi, D., Darrow, S., Denys, D., Derks, E.M., Dietrich, A., Fernandez, T., Figuee, M., Freimer, N., Gerber, G., Grados, M., Greenberg, E., Hanna, G.L., Hartmann, A., Hirschtritt, M.E., Hoekstra, P.J., Huang, A., Huyser, C., Illmann, C., Jenike, M., Kuperman, S., Leventhal, B., Lochner, C., Lyon, G.J., Macciardi, F., Madruga-Garrido, M., Malaty, I.A., Maras, A., McGrath, L., Miguel, E.C., Mir, P., Nestadt, G., Nicolini, H., Okun, M.S., Pakstis, A., Paschou, P., Piacentini, J., Pittenger, C., Plessen, K., Ramensky, V., Ramos, E.M., Reus, V., Richter, M.A., Riddle, M.A., Robertson,

M.M., Roessner, V., Rosário, M., Samuels, J.F., Sandor, P., Stein, D.J., Tsetsos, F., Van Nieuwerburgh, F., Weatherall, S., Wendland, J.R., Wolanczyk, T., Worbe, Y., Zai, G., Goes, F.S., McLaughlin, N., Nestadt, P.S., Grabe, H.-J., Depienne, C., Konkashbaev, A., Lanzagorta, N., Valencia-Duarte, A., Bramon, E., Buccola, N., Cahn, W., Cairns, M., Chong, S.A., Cohen, D., Crespo-Facorro, B., Crowley, J., Davidson, M., DeLisi, L., Dinan, T., Donohoe, G., Drapeau, E., Duan, J., Haan, L., Hougaard, D., Karachanak-Yankova, S., Khrunin, A., Klovin, J., Kučinskis, V., Lee Chee Keong, J., Limborska, S., Loughland, C., Lönnqvist, J., Maher, B., Mattheisen, M., McDonald, C., Murphy, K.C., Murray, R., Nenadic, I., van Os, J., Pantelis, C., Pato, M., Petryshen, T., Quested, D., Roussos, P., Sanders, A.R., Schall, U., Schwab, S.G., Sim, K., So, H.-C., Stögmann, E., Subramaniam, M., Toncheva, D., Waddington, J., Walters, J., Weiser, M., Cheng, W., Cloninger, R., Curtis, D., Gejman, P.V., Henskens, F., Mattingsdal, M., Oh, S.-Y., Scott, R., Webb, B., Breen, G., Churchhouse, C., Bulik, C.M., Daly, M., Dichgans, M., Faraone, S.V., Guerreiro, R., Holmans, P., Kendler, K.S., Koeleman, B., Mathews, C.A., Price, A., Scharf, J., Sklar, P., Williams, J., Wood, N.W., Cotsapas, C., Palotie, A., Smoller, J.W., Sullivan, P., Rosand, J., Corvin, A., Neale, B.M., 2018. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science* 360, eaap8757.

Arns, M., Conners, C.K., Kraemer, H.C., 2013. A decade of EEG Theta/Beta Ratio Research in ADHD: a meta-analysis. *J Atten Disord* 17, 374-383.

Arruda, M.A., Arruda, R., Guidetti, V., Bigal, M.E., 2020. ADHD Is Comorbid to Migraine in Childhood: A Population-Based Study. *J Atten Disord* 24, 990-1001.

Australian ADHD Professionals Association, 2019. The social and economic costs of ADHD in Australia. Deloitte Access Economics.

Banaschewski T, B.M., Bea M, Döpfner M, Gelb M, Grosse KP, Hohmann S, Huss M, Millenet M, Philipsen A, Retz W, Rösler M, Skrodzki K, Spitzcok von Brisinski I, Stollhoff K, Wilken B, 2018. Leitlinien-Detailansicht ADHS bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. AWMD online

Barkley, R.A., 2002. International consensus statement on ADHD. January 2002. *Clin Child Fam Psychol Rev* 5, 89-111.

Beaudry, G., Yu, R., Langstrom, N., Fazel, F.S., 2020. Mental Disorders Among Adolescents in Juvenile Detention and Correctional Facilities: An Updated Systematic Review and Metaregression Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Epub ahead of print] S0890-8567(20)30061-7.

Beheshti, A., Chavanon, M.L., Christiansen, H., 2020. Emotion dysregulation in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *BMC Psychiatry* 20, 120.

Benedict, F.T., Vivier, P.M., Gjelsvik, A., 2015. Mental health and bullying in the United States among children aged 6 to 17 years. *J Interpers Violence* 30, 782-795.

Bernardi, S., Faraone, S.V., Cortese, S., Kerridge, B.T., Pallanti, S., Wang, S., Blanco, C., 2012. The lifetime impact of attention deficit hyperactivity disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Psychol Med* 42, 875-887.

Bertelsen, E.N., Larsen, J.T., Petersen, L., Christensen, J., Dalsgaard, S., 2016. Childhood Epilepsy, Febrile Seizures, and Subsequent Risk of ADHD. *Pediatrics* 138, e20154654.

Bikic, A., Reichow, B., McCauley, S.A., Ibrahim, K., Sukhodolsky, D.G., 2017. Meta-analysis of organizational skills interventions for children and adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Clin Psychol Rev* 52, 108-123.

Bjerkeli, P.J., Vicente, R.P., Mulinari, S., Johnell, K., Merlo, J., 2018. Overuse of methylphenidate: an analysis of Swedish pharmacy dispensing data. *Clin Epidemiol* 10, 1657-1665.

Bjorkenstam, E., Bjorkenstam, C., Jablonska, B., Kosidou, K., 2018. Cumulative exposure to childhood adversity, and treated attention deficit/hyperactivity disorder: a cohort study of 543 650 adolescents and young adults in Sweden. *Psychol Med* 48, 498-507.

Bloch, M.H., Qawasmi, A., 2011. Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 50, 991-1000.

Boedhoe, P.S.W., van Rooij, D., Hoogman, M., Twisk, J.W.R., Schmaal, L., Abe, Y., Alonso, P., Ameis, S.H., Anikin, A., Anticevic, A., Arango, C., Arnold, P.D., Asherson, P., Assogna, F., Auzias, G., Banaschewski, T., Baranov, A., Batistuzzo, M.C., Baumeister, S., Baur-Streubel, R., Behrmann, M., Bellgrove, M.A., Benedetti, F., Beucke, J.C., Biederman, J., Bollettini, I., Bose, A., Bralten, J., Bramati, I.E., Brandeis, D., Brem, S., Brennan, B.P., Busatto, G.F., Calderoni, S., Calvo, A., Calvo, R., Castellanos, F.X., Cercignani, M., Chaim-Avancini, T.M., Chantiluke, K.C., Cheng, Y., Cho, K.I.K., Christakou, A., Coghill, D., Conzelmann, A., Cubillo, A.I., Dale, A.M., Dallspezia, S., Daly, E., Denys, D., Deruelle, C., Di Martino, A., Dinstein, I., Doyle, A.E., Durston, S., Earl, E.A., Ecker, C., Ehrlich, S., Ely, B.A., Epstein, J.N., Ethofer, T., Fair, D.A., Fallgatter, A.J., Faraone, S.V., Fedor, J., Feng, X., Feusner, J.D., Fitzgerald, J., Fitzgerald, K.D., Fouche, J.P., Freitag, C.M., Fridgeirsson, E.A., Frodl, T., Gabel, M.C., Gallagher, L., Gogberashvili, T., Gori, I., Gruner, P., Grsel, D.A., Haar, S., Haavik, J., Hall, G.B., Harrison, N.A., Hartman, C.A., Heslenfeld, D.J., Hirano, Y., Hoekstra, P.J., Hoexter, M.Q., Hohmann, S., Hvik, M.F., Hu, H., Huyser, C., Jahanshad, N., Jalbrzikowski, M., James, A., Janssen, J., Jaspers-Fayer, F., Jernigan, T.L., Kapilushniy, D., Kardatzki, B., Karkashadze, G., Kathmann, N., Kaufmann, C., Kelly, C., Khadka, S., King, J.A., Koch, K., Kohls, G., Konrad, K., Kuno, M., Kuntsi, J., Kvale, G., Kwon, J.S., Lzaro, L., Lera-Miguel, S., Lesch, K.P., Hoekstra, L., Liu, Y., Lochner, C., Louza, M.R., Luna, B., Lundervold, A.J., Malpas, C.B., Marques, P., Marsh, R., Martnez-Zalacan, I., Mataix-Cols, D., Mattos, P., McCarthy, H., McGrath, J., Mehta, M.A., Menchn, J.M., Mennes, M., Martinho, M.M., Moreira, P.S., Morer, A., Morgado, P., Muratori, F., Murphy, C.M., Murphy, D.G.M., Nakagawa, A., Nakamae, T., Nakao, T., Namazova-Baranova, L., Narayanaswamy, J.C., Nicolau, R., Nigg, J.T., Novotny, S.E., Nurmi, E.L., Weiss, E.O., O'Gorman Tuura, R.L., O'Hearn, K., O'Neill, J., Oosterlaan, J., Oranje, B., Paloyelis, Y., Parellada, M., Pauli, P., Perriello, C., Piacentini, J., Piras, F., Piras, F., Plessen, K.J., Puig, O., Ramos-Quiroga, J.A., Reddy, Y.C.J., Reif, A., Reneman, L., Retico, A., Rosa, P.G.P., Rubia, K., Rus, O.G., Sakai, Y., Schranter, A., Schwarz, L., Schweren, L.J.S., Seitz, J., Shaw, P., Shook, D., Silk, T.J., Simpson, H.B., Skokauskas, N., Soliva Vila, J.C., Solovieva, A., Soreni, N., Soriano-Mas, C., Spalletta, G., Stern, E.R., Stevens, M.C., Stewart, S.E., Sudre, G., Szeszko, P.R., Tamm, L., Taylor, M.J., Tolin, D.F., Tosetti, M., Tovar-Moll, F., Tsuchiyagaito, A., van Erp, T.G.M., van Wingen, G.A., Vance, A., Venkatasubramanian, G., Vilarroya, O., Vives-Gilabert, Y., von Polier, G.G., Walitza, S., Wallace, G.L., Wang, Z., Wolfers, T., Yoncheva, Y.N., Yun, J.Y., Zanetti, M.V., Zhou, F., Ziegler, G.C., Zierhut, K.C., Zwiers, M.P., Thompson, P.M., Stein, D.J., Buitelaar, J., Franke, B., van den Heuvel, O.A., 2020. Subcortical Brain Volume, Regional Cortical Thickness, and Cortical Surface Area Across Disorders: Findings From the ENIGMA ADHD, ASD, and OCD Working Groups (Online Ahead of Print). *Am J Psychiatry* 177, 834-843.

Bolea-Alamanac, B., Nutt, D.J., Adamou, M., Asherson, P., Bazire, S., Coghill, D., Heal, D., Muller, U., Nash, J., Santosh, P., Sayal, K., Sonuga-Barke, E., Young, S.J., British Association for, P., 2014. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 28, 179-203.

Bonvicini, C., Cortese, S., Maj, C., Baune, B.T., Faraone, S.V., Scassellati, C., 2020. DRD4 48 bp multiallelic variants as age-population-specific biomarkers in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Transl Psychiatry* 10, 70.

Bonvicini, C., Faraone, S.V., Scassellati, C., 2016. Attention-deficit hyperactivity disorder in adults: A systematic review and meta-analysis of genetic, pharmacogenetic and biochemical studies. *Mol Psychiatry* 21, 1643.

Bouchard, M.F., Bellinger, D.C., Wright, R.O., Weisskopf, M.G., 2010. Attention-deficit/hyperactivity disorder and urinary metabolites of organophosphate pesticides. *Pediatrics* 125, e1270-1277.

Bradley, C., 1937. The behavior of children receiving benzedrine. *American Journal of Psychiatry* 94, 577-585.

Braun, J.M., Kahn, R.S., Froehlich, T., Auinger, P., Lanphear, B.P., 2006. Exposures to environmental toxicants and attention deficit hyperactivity disorder in U.S. children. *Environ Health Perspect* 114, 1904-1909.

Breslau, J., Miller, E., Joanie Chung, W.J., Schweitzer, J.B., 2011. Childhood and adolescent onset psychiatric disorders, substance use, and failure to graduate high school on time. *J Psychiatr Res* 45, 295-301.

Bridgett, D.J., Walker, M.E., 2006. Intellectual functioning in adults with ADHD: a meta-analytic examination of full scale IQ differences between adults with and without ADHD. *Psychol Assess* 18, 1-14.

Brikell, I., Ghirardi, L., D'Onofrio, B.M., Dunn, D.W., Almqvist, C., Dalsgaard, S., Kuja-Halkola, R., Larsson, H., 2018. Familial Liability to Epilepsy and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Cohort Study. *Biol Psychiatry* 83, 173-180.

Brikell, I., Larsson, H., Lu, Y., Pettersson, E., Chen, Q., Kuja-Halkola, R., Karlsson, R., Lahey, B.B., Lichtenstein, P., Martin, J., 2020. The contribution of common genetic risk variants for ADHD to a general factor of childhood psychopathology. *Mol Psychiatry* 25, 1809-1821.

Bruxel, E.M., Moreira-Maia, C.R., Akutagava-Martins, G.C., Quinn, T.P., Klein, M., B., F., Ribasés, M., Rovira, P., Sánchez-Mora, C., Kappel, D.B., Mota, N.R., Grevet, E.H., Bau, C.H.D., Arcos-Burgos, M., Rohde, L.A., Hutz, M.H., 2020. Meta-analysis and systematic review of ADGRL3 (LPHN3) polymorphisms in ADHD susceptibility [Online ahead of print]. *Molecular Psychiatry*.

Butwicka, A., Lichtenstein, P., Landen, M., Nordenvall, A.S., Nordenstrom, A., Nordenskjold, A., Frisen, L., 2015. Hypospadias and increased risk for neurodevelopmental disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 56, 155-161.

Castells, X., Ramos-Quiroga, J.A., Bosch, R., Nogueira, M., Casas, M., 2011. Amphetamines for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, CD007813.

Catala-Lopez, F., Hutton, B., Nunez-Beltran, A., Page, M.J., Ridao, M., Macias Saint-Gerons, D., Catala, M.A., Tabares-Seisdedos, R., Moher, D., 2017. The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials. *PLoS One* 12, e0180355.

Caye, A., Petresco, S., de Barros, A.J.D., Bressan, R.A., Gadelha, A., Goncalves, H., Manfro, A.G., Matijasevich, A., Menezes, A.M.B., Miguel, E.C., Munhoz, T.N., Pan, P.M., Salum, G.A., Santos, I.S., Kieling, C., Rohde, L.A., 2020. Relative Age and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Data From Three Epidemiological Cohorts and a Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 59, 990-997.

Cederlof, M., Ohlsson Gotby, A., Larsson, H., Serlachius, E., Boman, M., Langstrom, N., Landen, M., Lichtenstein, P., 2014. Klinefelter syndrome and risk of psychosis, autism and ADHD. *J Psychiatr Res* 48, 128-130.

Cénat, J.M., Blais-Rochette, C., Morse, C., Vandette, M.P., Noorishad, P.G., Kogan, C., Ndengeyingoma, A., Labelle, P.R., 2020. Prevalence and Risk Factors Associated With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Among US Black Individuals: A Systematic Review and Meta-analysis (Online ahead of print). *JAMA Psychiatry*.

Cepeda, M.S., Fife, D., Berwaerts, J., Yuan, Y., Mastrogiovanni, G., 2014. Shopping behavior for ADHD drugs: results of a cohort study in a pharmacy database. *Drugs R D* 14, 205-211.

Chang, J.P., Su, K.P., Mondelli, V., Pariante, C.M., 2018. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Youths with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: a Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials and Biological Studies. *Neuropsychopharmacology* 43, 534-545.

Chang, Z., D'Onofrio, B.M., Quinn, P.D., Lichtenstein, P., Larsson, H., 2016. Medication for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Risk for Depression: A Nationwide Longitudinal Cohort Study. *Biol Psychiatry* 80, 916-922.

Chang, Z., Lichtenstein, P., D'Onofrio, B.M., Almqvist, C., Kuja-Halkola, R., Sjolander, A., Larsson, H., 2014a. Maternal age at childbirth and risk for ADHD in offspring: a population-based cohort study. *Int J Epidemiol* 43, 1815-1824.

Chang, Z., Lichtenstein, P., D'Onofrio, B.M., Sjolander, A., Larsson, H., 2014b. Serious transport accidents in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and the effect of medication: a population-based study. *JAMA Psychiatry* 71, 319-325.

Chang, Z., Lichtenstein, P., Halldner, L., D'Onofrio, B., Serlachius, E., Fazel, S., Langstrom, N., Larsson, H., 2014c. Stimulant ADHD medication and risk for substance abuse. *J Child Psychol Psychiatry* 55, 878-885.

Chang, Z., Quinn, P.D., Hur, K., Gibbons, R.D., Sjolander, A., Larsson, H., D'Onofrio, B.M., 2017.

Association Between Medication Use for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Risk of Motor Vehicle Crashes. *JAMA Psychiatry* 74, 597-603.

- Chen, L., Hu, X., Ouyang, L., He, N., Liao, Y., Liu, Q., Zhou, M., Wu, M., Huang, X., Gong, Q., 2016. A systematic review and meta-analysis of tract-based spatial statistics studies regarding attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 68, 838-847.
- Chen, M.H., Hsu, J.W., Huang, K.L., Bai, Y.M., Ko, N.Y., Su, T.P., Li, C.T., Lin, W.C., Tsai, S.J., Pan, T.L., Chang, W.H., Chen, T.J., 2018a. Sexually Transmitted Infection Among Adolescents and Young Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Longitudinal Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 57, 48-53.
- Chen, M.H., Pan, T.L., Hsu, J.W., Huang, K.L., Su, T.P., Li, C.T., Lin, W.C., Tsai, S.J., Chang, W.H., Chen, T.J., Bai, Y.M., 2018b. Risk of Type 2 Diabetes in Adolescents and Young Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Longitudinal Study. *J Clin Psychiatry* 79, 17m11607.
- Chen, M.H., Pan, T.L., Huang, K.L., Hsu, J.W., Bai, Y.M., Su, T.P., Li, C.T., Tsai, S.J., Cheng, C.M., Chen, T.J., 2019a. Coaggregation of Major Psychiatric Disorders in First-Degree Relatives of Individuals With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Population-Based Study. *J Clin Psychiatry* 80.
- Chen, M.H., Pan, T.L., Wang, P.W., Hsu, J.W., Huang, K.L., Su, T.P., Li, C.T., Lin, W.C., Tsai, S.J., Chen, T.J., Bai, Y.M., 2019b. Prenatal Exposure to Acetaminophen and the Risk of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Study in Taiwan. *J Clin Psychiatry* 80.
- Chen, M.H., Su, T.P., Chen, Y.S., Hsu, J.W., Huang, K.L., Chang, W.H., Chen, T.J., Bai, Y.M., 2017a. Comorbidity of Allergic and Autoimmune Diseases Among Patients With ADHD. *J Atten Disord* 21, 219-227.
- Chen, Q., Hartman, C.A., Haavik, J., Harro, J., Klungsoyr, K., Hegvik, T.A., Wanders, R., Ottosen, C., Dalsgaard, S., Faraone, S.V., Larsson, H., 2018c. Common psychiatric and metabolic comorbidity of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: A population-based cross-sectional study. *PLoS One* 13, e0204516.
- Chen, Q., Sjolander, A., Runeson, B., D'Onofrio, B.M., Lichtenstein, P., Larsson, H., 2014. Drug treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder and suicidal behaviour: register based study. *BMJ* 348, g3769.
- Chen, V.C., Chan, H.L., Wu, S.I., Lee, M., Lu, M.L., Liang, H.Y., Dewey, M.E., Stewart, R., Lee, C.T., 2019c. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Mortality Risk in Taiwan. *JAMA Netw Open* 2, e198714.
- Chen, V.C., Chan, H.L., Wu, S.I., Lu, M.L., Dewey, M.E., Stewart, R., Lee, C.T., 2020a. Methylphenidate and mortality in children with attention-deficit hyperactivity disorder: population-based cohort study. *Br J Psychiatry*, 1-9.
- Chen, V.C., Yang, Y.H., Liao, Y.T., Kuo, T.Y., Liang, H.Y., Huang, K.Y., Huang, Y.C., Lee, Y., McIntyre, R.S., Lin, T.C., 2017b. The association between methylphenidate treatment and the risk for fracture among young ADHD patients: A nationwide population-based study in Taiwan. *PLoS One* 12, e0173762.

Chen, V.C., Yang, Y.H., Yu Kuo, T., Lu, M.L., Tseng, W.T., Hou, T.Y., Yeh, J.Y., Lee, C.T., Chen, Y.L., Lee, M.J., Dewey, M.E., Gossop, M., 2020b. Methylphenidate and the risk of burn injury among children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Epidemiol Psychiatr Sci* 29, e146.

Cheng, C.H., Chan, P.S., Hsieh, Y.W., Chen, K.F., 2016. A meta-analysis of mismatch negativity in children with attention deficit-hyperactivity disorders. *Neurosci Lett* 612, 132-137.

Cheng, J.Y., Chen, R.Y., Ko, J.S., Ng, E.M., 2007. Efficacy and safety of atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents-meta-analysis and meta-regression analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 194, 197-209.

Chinese Society of Psychiatry, 2001. Chinese Classification and diagnostic criteria of Mental Disorder, 3rd Edition.). Shandong science and technology press, Jinan, China.

Ching, C., Eslick, G.D., Poulton, A.S., 2019. Evaluation of Methylphenidate Safety and Maximum-Dose Titration Rationale in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-analysis. *JAMA Pediatr* 173, 630-639.

Choi, Y., Shin, J., Cho, K.H., Park, E.C., 2017. Change in household income and risk for attention deficit hyperactivity disorder during childhood: A nationwide population-based cohort study. *J Epidemiol* 27, 56-62.

Chou, I.C., Chang, Y.T., Chin, Z.N., Muo, C.H., Sung, F.C., Kuo, H.T., Tsai, C.H., Kao, C.H., 2013. Correlation between epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: a population-based cohort study. *PLoS One* 8, e57926.

Chou, I.C., Lin, C.C., Sung, F.C., Kao, C.H., 2014. Attention-deficit hyperactivity disorder increases the risk of deliberate self-poisoning: A population-based cohort. *Eur Psychiatry* 29, 523-527.

Christensen, J., Pedersen, L., Sun, Y., Dreier, J.W., Brikell, I., Dalgaard, S., 2019. Association of Prenatal Exposure to Valproate and Other Antiepileptic Drugs With Risk for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring. *JAMA Netw Open* 2, e186606.

Christoffersen, M.N., 2019. Violent crime against children with disabilities: A nationwide prospective birth cohort-study. *Child Abuse Negl* 98, 104150.

Christoffersen, M.N., 2020. Sexual Crime Against Schoolchildren With Disabilities: A Nationwide Prospective Birth Cohort Study. *J Interpers Violence*, 886260520934442.

Chudal, R., Joelsson, P., Gyllenberg, D., Lehti, V., Leivonen, S., Hinkka-Yli-Salomaki, S., Gissler, M., Sourander, A., 2015. Parental age and the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder: a nationwide, population-based cohort study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 54, 487-494.e481.

Cohen, J., 1988. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, Second Edition ed. Erlbaum, Hillsdale, NJ.

Cooper, R.E., Tye, C., Kuntsi, J., Vassos, E., Asherson, P., 2016. The effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on emotional dysregulation, oppositional behaviour and conduct problems in ADHD: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 190, 474-482.

Cortese, S., Adamo, N., Del Giovane, C., Mohr-Jensen, C., Hayes, A.J., Carucci, S., Atkinson, L.Z., Tessari, L., Banaschewski, T., Coghill, D., Hollis, C., Simonoff, E., Zuddas, A., Barbui, C., Purgato, M., Steinhausen, H.C., Shokraneh, F., Xia, J., Cipriani, A., 2018a. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 5, 727-738.

Cortese, S., Ferrin, M., Brandeis, D., Buitelaar, J., Daley, D., Dittmann, R.W., Holtmann, M., Santosh, P., Stevenson, J., Stringaris, A., Zuddas, A., Sonuga-Barke, E.J., European, A.G.G., 2015. Cognitive training for attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analysis of clinical and neuropsychological outcomes from randomized controlled trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 54, 164-174.

Cortese, S., Ferrin, M., Brandeis, D., Holtmann, M., Aggensteiner, P., Daley, D., Santosh, P., Simonoff, E., Stevenson, J., Stringaris, A., Sonuga-Barke, E.J., European, A.G.G., 2016a. Neurofeedback for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Meta-Analysis of Clinical and Neuropsychological Outcomes From Randomized Controlled Trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 55, 444-455.

Cortese, S., Moreira-Maia, C.R., St Fleur, D., Morcillo-Penalver, C., Rohde, L.A., Faraone, S.V., 2016b. Association Between ADHD and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry* 173, 34-43.

Cortese, S., Sun, S., Zhang, J., Sharma, E., Chang, Z., Kuja-Halkola, R., Almqvist, C., Larsson, H., Faraone, S.V., 2018b. Association between attention deficit hyperactivity disorder and asthma: a systematic review and meta-analysis and a Swedish population-based study. *Lancet Psychiatry* 5, 717-726.

Coughlin, C.G., Cohen, S.C., Mulqueen, J.M., Ferracioli-Oda, E., Stuckelman, Z.D., Bloch, M.H., 2015. Meta-Analysis: Reduced Risk of Anxiety with Psychostimulant Treatment in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 25, 611-617.

Craven, M.P., Groom, M.J., 2015. Computer games for user engagement in Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) monitoring and therapy, 2015 International Conference on Interactive Technologies and Games (iTAG),. IEEE Computer Society conference proceedings, Nottingham, Nottinghamshire, United Kingdom, 22-23, pp. 34-40.

Crunelle, C.L., van den Brink, W., Moggi, F., Konstenius, M., Franck, J., Levin, F.R., van de Glind, G., Demetrovics, Z., Coetzee, C., Luderer, M., Schellekens, A., group, I.c., Matthys, F., 2018. International Consensus Statement on Screening, Diagnosis and Treatment of Substance Use Disorder Patients with Comorbid Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Eur Addict Res* 24, 43-51.

Cunill, R., Castells, X., Tobias, A., Capella, D., 2013. Atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder in the adulthood: a meta-analysis and meta-regression. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 22, 961-969.

Curry, A.E., Metzger, K.B., Pfeiffer, M.R., Elliott, M.R., Winston, F.K., Power, T.J., 2017. Motor Vehicle Crash Risk Among Adolescents and Young Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA Pediatr* 171, 756-763.

Daley, D., Jacobsen, R.H., Lange, A.M., Sorensen, A., Walldorf, J., 2019. The economic burden of adult attention deficit hyperactivity disorder: A sibling comparison cost analysis. *Eur Psychiatry* 61, 41-48.

Dalsgaard, S., Kvist, A.P., Leckman, J.F., Nielsen, H.S., Simonsen, M., 2014. Cardiovascular safety of stimulants in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a nationwide prospective cohort study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 24, 302-310.

Dalsgaard, S., Leckman, J.F., Mortensen, P.B., Nielsen, H.S., Simonsen, M., 2015a. Effect of drugs on the risk of injuries in children with attention deficit hyperactivity disorder: a prospective cohort study. *Lancet Psychiatry* 2, 702-709.

Dalsgaard, S., Ostergaard, S.D., Leckman, J.F., Mortensen, P.B., Pedersen, M.G., 2015b. Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study. *Lancet* 385, 2190-2196.

de Graaf, R., Kessler, R.C., Fayyad, J., ten Have, M., Alonso, J., Angermeyer, M., Borges, G., Demyttenaere, K., Gasquet, I., de Girolamo, G., Haro, J.M., Jin, R., Karam, E.G., Ormel, J., Posada-Villa, J., 2008. The prevalence and effects of adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on the performance of workers: results from the WHO World Mental Health Survey Initiative. *Occup Environ Med* 65, 835-842.

Dekkers, T.J., Popma, A., Agelink van Rentergem, J.A., Bexkens, A., Huizenga, H.M., 2016. Risky decision making in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A meta-regression analysis. *Clin Psychol Rev* 45, 1-16.

Demontis, D., Walters, R.K., Martin, J., Mattheisen, M., Als, T.D., Agerbo, E., Baldursson, G., Belliveau, R., Bybjerg-Grauholm, J., Baekvad-Hansen, M., Cerrato, F., Chambert, K., Churchhouse, C., Dumont, A., Eriksson, N., Gandal, M., Goldstein, J.I., Grasby, K.L., Grove, J., Gudmundsson, O.O., Hansen, C.S., Hauberg, M.E., Hollegaard, M.V., Howrigan, D.P., Huang, H., Maller, J.B., Martin, A.R., Martin, N.G., Moran, J., Pallesen, J., Palmer, D.S., Pedersen, C.B., Pedersen, M.G., Poterba, T., Poulsen, J.B., Ripke, S., Robinson, E.B., Satterstrom, F.K., Stefansson, H., Stevens, C., Turley, P., Walters, G.B., Won, H., Wright, M.J., Consortium, A.W.G.o.t.P.G., Early, L., Genetic Epidemiology, C., and Me Research, T., Andreassen, O.A., Asherson, P., Burton, C.L., Boomsma, D.I., Cormand, B., Dalsgaard, S., Franke, B., Gelernter, J., Geschwind, D., Hakonarson, H., Haavik, J., Kranzler, H.R., Kuntsi, J., Langley, K., Lesch, K.P., Middeldorp, C., Reif, A., Rohde, L.A., Roussos, P., Schachar, R., Sklar, P., Sonuga-Barke, E.J.S., Sullivan, P.F., Thapar, A., Tung, J.Y., Waldman, I.D., Medland, S.E., Stefansson, K., Nordentoft, M., Hougaard, D.M., Werge, T., Mors, O., Mortensen, P.B., Daly, M.J., Faraone, S.V., Borglum, A.D., Neale, B.M., 2019. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nat Genet* 51, 63-75.

Dey, M., Paz Castro, R., Haug, S., Schaub, M.P., 2019. Quality of life of parents of mentally-ill children: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Psychiatr Sci* 28, 563-577.

Dobrosavljevic, M., Solares, C., Cortese, S., Andershed, H., Larsson, H., 2020. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 118, 282-289.

Dong, T., Hu, W., Zhou, X., Lin, H., Lan, L., Hang, B., Lv, W., Geng, Q., Xia, Y., 2018. Prenatal Exposure to Maternal Smoking during Pregnancy and Attention-deficit/hyperactivity Disorder in Offspring: A Meta-analysis. *Reproductive Toxicology* 76, 63-70.

Doshi, J.A., Hodgkins, P., Kahle, J., Sikirica, V., Cangelosi, M.J., Setyawan, J., Erder, M.H., Neumann, P.J., 2012. Economic impact of childhood and adult attention-deficit/hyperactivity disorder in the United States. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 51, 990-1002.e1002.

DosReis, S., Barksdale, C.L., Sherman, A., Maloney, K., Charach, A., 2010. Stigmatizing experiences of parents of children with a new diagnosis of ADHD. *Psychiatr Serv* 61, 811-816.

Dovis, S., Van der Oord, S., Wiers, R.W., Prins, P.J., 2015. Improving Executive Functioning in Children with ADHD: Training Multiple Executive Functions within the Context of a Computer Game. A Randomized Double-Blind Placebo Controlled Trial. *PLoS One* 10, e0121651.

Du Rietz, E., Jangmo, A., Kuja-Halkola, R., Chang, Z., D'Onofrio, B.M., Ahnemark, E., Werner-Kiechle, T., Larsson, H., 2020. Trajectories of healthcare utilization and costs of psychiatric and somatic multimorbidity in adults with childhood ADHD: a prospective register-based study [Epub ahead of print]. *J Child Psychol Psychiatry* 61, 959-968.

Duh-Leong, C., Fuller, A., Brown, N.M., 2020. Associations Between Family and Community Protective Factors and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Outcomes Among US Children. *J Dev Behav Pediatr* 41, 1-8.

Ellis, P.D., 2010. *Essential Guide to Effect Sizes*. 41.

Engel, S.M., Villanger, G.D., Nethery, R.C., Thomsen, C., Sakhi, A.K., Drover, S.S.M., Hoppin, J.A., Zeiner, P., Knudsen, G.P., Reichborn-Kjennerud, T., Herring, A.H., Aase, H., 2018. Prenatal Phthalates, Maternal Thyroid Function, and Risk of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in the Norwegian Mother and Child Cohort. *Environ Health Perspect* 126, 057004.

Faraone, S.V., 2005. The scientific foundation for understanding attention-deficit/hyperactivity disorder as a valid psychiatric disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 14, 1-10.

Faraone, S.V., Asherson, P., Banaschewski, T., Biederman, J., Buitelaar, J.K., Ramos-Quiroga, J.A., Rohde, L.A., Sonuga-Barke, E.J., Tannock, R., Franke, B., 2015. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primers* 1, 15020.

Faraone, S.V., Biederman, J., Mick, E., 2006. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med* 36, 159-165.

Faraone, S.V., Biederman, J., Morley, C.P., Spencer, T.J., 2008. Effect of stimulants on height and weight: a review of the literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 47, 994-1009.

Faraone, S.V., Biederman, J., Roe, C.M., 2002. Comparative efficacy of adderall and methylphenidate in attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analysis. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 22, 468-473.

Faraone, S.V., Hess, J., Wilens, T., 2019a. Prevalence and Consequences of the Nonmedical Use of Amphetamine Among Persons Calling Poison Control Centers. *J Atten Disord* Vol. 23(11), 1219-1228.

Faraone, S.V., Larsson, H., 2018. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 24, 562-575.

Faraone, S.V., Rostain, A.L., Blader, J., Busch, B., Childress, A.C., Connor, D.F., Newcorn, J.H., 2019b. Practitioner Review: Emotional dysregulation in attention-deficit/hyperactivity disorder - implications for clinical recognition and intervention. *J Child Psychol Psychiatry* 60, 133-150.

Faraone, S.V., Rostain, A.L., Montano, C.B., Mason, O., Antshel, K.M., Newcorn, J.H., 2020. Systematic Review: Nonmedical Use of Prescription Stimulants: Risk Factors, Outcomes, and Risk Reduction Strategies. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 59, 100-112.

Faraone, S.V., Spencer, T., Aleardi, M., Pagano, C., Biederman, J., 2004. Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 54, 24-29.

Farsad-Naeimi, A., Asjodi, F., Omidian, M., Askari, M., Nouri, M., Pizarro, A.B., Daneshzad, E., 2020. Sugar consumption, sugar sweetened beverages and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med* 53, 102512.

Fayyad, J., Sampson, N.A., Hwang, I., Adamowski, T., Aguilar-Gaxiola, S., Al-Hamzawi, A., Andrade, L.H., Borges, G., de Girolamo, G., Florescu, S., Gureje, O., Haro, J.M., Hu, C., Karam, E.G., Lee, S., Navarro-Mateu, F., O'Neill, S., Pennell, B.E., Piazza, M., Posada-Villa, J., Ten Have, M., Torres, Y., Xavier, M., Zaslavsky, A.M., Kessler, R.C., 2017. The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Atten Defic Hyperact Disord* 9, 47-65.

Feldman, H.M., Reiff, M.I., 2014. Clinical practice. Attention deficit-hyperactivity disorder in children and adolescents. *N Engl J Med* 370, 838-846.

Fitzgerald, C., Dalsgaard, S., Nordentoft, M., Erlangsen, A., 2019. Suicidal behaviour among persons with attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry*, 1-6.

Fleming, M., Fitton, C.A., Steiner, M.F.C., McLay, J.S., Clark, D., King, A., Mackay, D.F., Pell, J.P., 2017.

Educational and Health Outcomes of Children Treated for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA Pediatr* 171, e170691.

Fletcher, J.M., 2014. The effects of childhood ADHD on adult labor market outcomes. *Health Econ* 23, 159-181.

Flisher, A.J., Hawkrigde, S., 2013. Attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *South African Journal of Psychiatry* 19, 136-140.

Forns, J., Verner, M.A., Iszatt, N., Nowack, N., Bach, C.C., Vrijheid, M., Costa, O., Andriarena, A., Sovcikova, E., Høyer, B.B., Wittsiepe, J., Lopez-Espinosa, M.J., Ibarluzea, J., Hertz-Picciotto, I., Toft, G., Stigum, H., Guxens, M., Liew, Z., Eggesbø, M., 2020. Early Life Exposure to Perfluoroalkyl Substances (PFAS) and ADHD: A Meta-Analysis of Nine European Population-Based Studies. *Environ Health Perspect* 128, 57002.

Franz, A.P., Bolat, G.U., Bolat, H., Matijasevich, A., Santos, I.S., Silveira, R.C., Procianoy, R.S., Rohde, L.A., Moreira-Maia, C.R., 2018. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Very Preterm/Very Low Birth Weight: A Meta-analysis. *Pediatrics* 141, e20171645.

Frazier, T.W., Demaree, H.A., Youngstrom, E.A., 2004. Meta-analysis of intellectual and neuropsychological test performance in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychology* 18, 543-555.

Froehlich, T.E., Lanphear, B.P., Auinger, P., Hornung, R., Epstein, J.N., Braun, J., Kahn, R.S., 2009. Association of tobacco and lead exposures with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 124, e1054-1063.

Ge, G.M., Leung, M.T.Y., Man, K.K.C., Leung, W.C., Ip, P., Li, G.H.Y., Wong, I.C.K., Kung, A.W.C., Cheung, C.L., 2020. Maternal thyroid dysfunction during pregnancy and the risk of adverse outcomes in the offspring: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*.

Ghirardi, L., Brikell, I., Kuja-Halkola, R., Freitag, C.M., Franke, B., Asherson, P., Lichtenstein, P., Larsson, H., 2018. The familial co-aggregation of ASD and ADHD: a register-based cohort study. *Mol Psychiatry* 23, 257-262.

Ghirardi, L., Chen, Q., Chang, Z., Kuja-Halkola, R., Skoglund, C., Quinn, P.D., D'Onofrio, B.M., Larsson, H., 2020. Use of medication for attention-deficit/hyperactivity disorder and risk of unintentional injuries in children and adolescents with co-occurring neurodevelopmental disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 61, 140-147.

Goodlad, J.K., Marcus, D.K., Fulton, J.J., 2013. Lead and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) symptoms: A meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 33, 417-425.

Graham, J., Banaschewski, T., Buitelaar, J., Coghill, D., Danckaerts, M., Dittmann, R.W., Dopfner, M., Hamilton, R., Hollis, C., Holtmann, M., Hulpke-Wette, M., Lecendreux, M., Rosenthal, E., Rothenberger, A., Santosh, P., Sergeant, J., Simonoff, E., Sonuga-Barke, E., Wong, I.C., Zuddas, A., Steinhausen, H.C., Taylor, E., European Guidelines, G., 2011. European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 20, 17-37.

Graziano, P.A., Garcia, A., 2016. Attention-deficit hyperactivity disorder and children's emotion dysregulation: A meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 46, 106-123.

Groenman, A.P., Janssen, T.W.P., Oosterlaan, J., 2017. Childhood Psychiatric Disorders as Risk Factor for Subsequent Substance Abuse: A Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 56, 556-569.

Grunblatt, E., Nemoda, Z., Werling, A.M., Roth, A., Angyal, N., Tarnok, Z., Thomsen, H., Peters, T., Hinney, A., Hebebrand, J., Lesch, K.P., Romanos, M., Walitza, S., 2019a. The involvement of the canonical Wnt-signaling receptor LRP5 and LRP6 gene variants with ADHD and sexual dimorphism: Association study and meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 180, 365-376.

Grunblatt, E., Werling, A.M., Roth, A., Romanos, M., Walitza, S., 2019b. Association study and a systematic meta-analysis of the VNTR polymorphism in the 3'-UTR of dopamine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder. *J Neural Transm (Vienna)* 126, 517-529.

Gudjonsson, G.H., Sigurdsson, J.F., Sigfusdottir, I.D., Asgeirsdottir, B.B., Gonzalez, R.A., Young, S., 2016. A national epidemiological study investigating risk factors for police interrogation and false confession among juveniles and young persons. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 51, 359-367.

Guo, N.W., Lin, C.L., Lin, C.W., Huang, M.T., Chang, W.L., Lu, T.H., Lin, C.J., 2016. Fracture risk and correlating factors of a pediatric population with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide matched study. *J Pediatr Orthop B* 25, 369-374.

Hart, H., Radua, J., Nakao, T., Mataix-Cols, D., Rubia, K., 2013. Meta-analysis of Functional Magnetic Resonance Imaging Studies of Inhibition and Attention in Attention-deficit/Hyperactivity Disorder: Exploring Task-Specific, Stimulant Medication, and Age Effects. *JAMA Psychiatry* 70, 185-198.

Hawkey, E., Nigg, J.T., 2014. Omega-3 fatty acid and ADHD: Blood level analysis and meta-analytic extension of supplementation trials. *Clin Psychol Rev* 34, 496-505.

Hegvik, T.A., Instanes, J.T., Haavik, J., Klungsoyr, K., Engeland, A., 2018. Associations between attention-deficit/hyperactivity disorder and autoimmune diseases are modified by sex: a population-based cross-sectional study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 27, 663-675.

Hilgard, D., Konrad, K., Meusers, M., Bartus, B., Otto, K.P., Lepler, R., Schober, E., Bollow, E., Holl, R.W., 2017. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder and type 1 diabetes in children and adolescents: Analysis based on the multicentre DPV registry. *Pediatr Diabetes* 18, 706-713.

Ho, J.D., Sheu, J.J., Kao, Y.W., Shia, B.C., Lin, H.C., 2020. Associations between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Ocular Abnormalities in Children: A Population-based Study. *Ophthalmic Epidemiol* 27, 194-199.

Hoffmann, H., 1990. *Der Struwwelpeter : oder lustige Geschichten und drollige Bilder für Kinder von 3 bis 6 Jahren.* J.F. Schreiber, Esslingen

Hollis, C., Chen, Q., Chang, Z., Quinn, P.D., Viktorin, A., Lichtenstein, P., D'Onofrio, B., Landén, M., Larsson, H., 2019. Methylphenidate and the risk of psychosis in adolescents and young adults: a population-based cohort study. *The Lancet Psychiatry* 6, 651-658.

Holmskov, M., Storebo, O.J., Moreira-Maia, C.R., Ramstad, E., Magnusson, F.L., Krogh, H.B., Groth, C., Gillies, D., Zwi, M., Skoog, M., Gluud, C., Simonsen, E., 2017. Gastrointestinal adverse events during methylphenidate treatment of children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis of randomised clinical trials. *PLoS One* 12, e0178187.

Hong, M., Park, B., Lee, S.M., Bahn, G.H., Kim, M.J., Park, S., Oh, I.H., Park, H., 2020. Economic Burden and Disability-Adjusted Life Years (DALYs) of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Atten Disord* 24, 823-829.

Hoogman, M., Bralten, J., Hibar, D.P., Mennes, M., Zwiers, M.P., Schweren, L.S.J., van Hulzen, K.J.E., Medland, S.E., Shumskaya, E., Jahanshad, N., Zeeuw, P., Szekely, E., Sudre, G., Wolfers, T., Onnink, A.M.H., Dammers, J.T., Mostert, J.C., Vives-Gilabert, Y., Kohls, G., Oberwelland, E., Seitz, J., Schulte-Ruther, M., Ambrosino, S., Doyle, A.E., Hovik, M.F., Dramsdahl, M., Tamm, L., van Erp, T.G.M., Dale, A., Schork, A., Conzelmann, A., Zierhut, K., Baur, R., McCarthy, H., Yoncheva, Y.N., Cubillo, A., Chantiluke, K., Mehta, M.A., Paloyelis, Y., Hohmann, S., Baumeister, S., Bramati, I., Mattos, P., Tovar-Moll, F., Douglas, P., Banaschewski, T., Brandeis, D., Kuntsi, J., Asherson, P., Rubia, K., Kelly, C., Martino, A.D., Milham, M.P., Castellanos, F.X., Frodl, T., Zentis, M., Lesch, K.P., Reif, A., Pauli, P., Jernigan, T.L., Haavik, J., Plessen, K.J., Lundervold, A.J., Hugdahl, K., Seidman, L.J., Biederman, J., Rommelse, N., Heslenfeld, D.J., Hartman, C.A., Hoekstra, P.J., Oosterlaan, J., Polier, G.V., Konrad, K., Vilarroya, O., Ramos-Quiroga, J.A., Soliva, J.C., Durston, S., Buitelaar, J.K., Faraone, S.V., Shaw, P., Thompson, P.M., Franke, B., 2017. Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. *Lancet Psychiatry* 4, 310-319.

Hoogman, M., Muetzel, R., Guimaraes, J.P., Shumskaya, E., Mennes, M., Zwiers, M.P., Jahanshad, N., Sudre, G., Wolfers, T., Earl, E.A., Soliva Vila, J.C., Vives-Gilabert, Y., Khadka, S., Novotny, S.E., Hartman, C.A., Heslenfeld, D.J., Schweren, L.J.S., Ambrosino, S., Oranje, B., de Zeeuw, P., Chaim-Avancini, T.M., Rosa, P.G.P., Zanetti, M.V., Malpas, C.B., Kohls, G., von Polier, G.G., Seitz, J., Biederman, J., Doyle, A.E., Dale, A.M., van Erp, T.G.M., Epstein, J.N., Jernigan, T.L., Baur-Streubel, R., Ziegler, G.C., Zierhut, K.C., Schranz, A., Hovik, M.F., Lundervold, A.J., Kelly, C., McCarthy, H., Skokauskas, N., O'Gorman Tuura, R.L., Calvo, A., Lera-Miguel, S., Nicolau, R., Chantiluke, K.C., Christakou, A., Vance, A., Cercignani, M., Gabel, M.C., Asherson, P., Baumeister, S., Brandeis, D., Hohmann, S., Bramati, I.E., Tovar-Moll, F., Fallgatter, A.J., Kardatzki, B., Schwarz, L., Anikin, A., Baranov, A., Gogberashvili, T., Kapilushniy, D., Solovieva, A., El Marroun, H., White, T., Karkashadze, G., Namazova-Baranova, L., Ethofer, T., Mattos, P., Banaschewski, T., Coghill, D., Plessen, K.J., Kuntsi, J., Mehta, M.A., Paloyelis, Y., Harrison, N.A., Bellgrove, M.A., Silk, T.J., Cubillo, A.I., Rubia, K., Lazaro, L., Brem, S., Walitza, S., Frodl, T., Zentis, M., Castellanos, F.X., Yoncheva, Y.N., Haavik, J., Reneman, L., Conzelmann, A., Lesch, K.P., Pauli, P., Reif, A., Tamm, L., Konrad, K., Oberwelland Weiss, E., Busatto, G.F., Louza, M.R., Durston, S., Hoekstra, P.J., Oosterlaan, J., Stevens, M.C., Ramos-Quiroga, J.A., Vilarroya, O., Fair, D.A., Nigg, J.T., Thompson, P.M., Buitelaar, J.K., Faraone, S.V., Shaw, P., Tiemeier, H., Bralten, J., Franke, B., 2019. Brain Imaging of the Cortex in ADHD: A Coordinated Analysis of Large-Scale Clinical and Population-Based Samples. *Am J Psychiatry* 176, 531-542.

Horton-Salway, M., 2013. Gendering attention deficit hyperactivity disorder: a discursive analysis of UK newspaper stories. *J Health Psychol* 18, 1085-1099.

Hua, M.H., Huang, K.L., Hsu, J.W., Bai, Y.M., Su, T.P., Tsai, S.J., Li, C.T., Lin, W.C., Chen, T.J., Chen, M.H., 2020. Early Pregnancy Risk Among Adolescents With ADHD: A Nationwide Longitudinal Study. *J Atten Disord*, 1087054719900232.

Huang, A., Wu, K., Cai, Z., Lin, Y., Zhang, X., Huang, Y., 2020. Association between postnatal second-hand smoke exposure and ADHD in children: a systematic review and meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res Int*.

Huang, K.L., Wei, H.T., Hsu, J.W., Bai, Y.M., Su, T.P., Li, C.T., Lin, W.C., Tsai, S.J., Chang, W.H., Chen, T.J., Chen, M.H., 2018. Risk of suicide attempts in adolescents and young adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a nationwide longitudinal study. *Br J Psychiatry* 212, 234-238.

Huang, L., Wang, Y., Zhang, L., Zheng, Z., Zhu, T., Qu, Y., Mu, D., 2017. Maternal Smoking and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring: A Meta-analysis. *Pediatrics*, e20172465.

Humphreys, K.L., Eng, T., Lee, S.S., 2013. Stimulant Medication and Substance Use Outcomes: A Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 1-9.

Huybrechts, K.F., Broms, G., Christensen, L.B., Einarsdottir, K., Engeland, A., Furu, K., Gissler, M., Hernandez-Diaz, S., Karlsson, P., Karlstad, O., Kieler, H., Lahesmaa-Korpinen, A.M., Mogun, H., Norgaard, M., Reutfors, J., Sorensen, H.T., Zoega, H., Bateman, B.T., 2018. Association Between Methylphenidate and Amphetamine Use in Pregnancy and Risk of Congenital Malformations: A Cohort Study From the International Pregnancy Safety Study Consortium. *JAMA Psychiatry* 75, 167-175.

Jackson, J.N., MacKillop, J., 2016. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Monetary Delay Discounting: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 1, 316-325.

Jangmo, A., Stalhandske, A., Chang, Z., Chen, Q., Almqvist, C., Feldman, I., Bulik, C.M., Lichtenstein, P., D'Onofrio, B., Kuja-Halkola, R., Larsson, H., 2019. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, School Performance, and Effect of Medication. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 58, 423-432.

Jenabi, E., Bashirian, S., Khazaei, S., Basiri, Z., 2019. The maternal pre-pregnancy BMI and the risk of ADHD among children and adolescents: A systematic review and meta-Analysis. *Korean J Pediatr*.

Jennum, P., Hastrup, L.H., Ibsen, R., Kjellberg, J., Simonsen, E., 2020. Welfare consequences for people diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A matched nationwide study in Denmark. *Eur Neuropsychopharmacol* 37, 29-38.

Ji, J., Chen, T., Sundquist, J., Sundquist, K., 2018. Type 1 Diabetes in Parents and Risk of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring: A Population-Based Study in Sweden. *Diabetes Care* 41, 770-774.

Joelsson, P., Chudal, R., Talati, A., Suominen, A., Brown, A.S., Sourander, A., 2016. Prenatal smoking exposure and neuropsychiatric comorbidity of ADHD: a finnish nationwide population-based cohort study. *BMC Psychiatry* 16, 306.

Kapellen, T.M., Reimann, R., Kiess, W., Kostev, K., 2016. Prevalence of medically treated children with ADHD and type 1 diabetes in Germany - Analysis of two representative databases. *J Pediatr Endocrinol Metab* 29, 1293-1297.

Katusic, M.Z., Voigt, R.G., Colligan, R.C., Weaver, A.L., Homan, K.J., Barbaresi, W.J., 2011. Attention-deficit hyperactivity disorder in children with high intelligence quotient: results from a population-based study. *J Dev Behav Pediatr* 32, 103-109.

Keilow, M., Holm, A., Fallesen, P., 2018. Medical treatment of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and children's academic performance. *PLoS One* 13, e0207905.

Keilow, M., Wu, C., Obel, C., 2020. Cumulative social disadvantage and risk of attention deficit hyperactivity disorder: Results from a nationwide cohort study. *SSM Popul Health* 10, 100548.

Kennedy, M., Kreppner, J., Knights, N., Kumsta, R., Maughan, B., Golm, D., Rutter, M., Schlotz, W., Sonuga-Barke, E.J., 2016. Early severe institutional deprivation is associated with a persistent variant of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: clinical presentation, developmental continuities and life circumstances in the English and Romanian Adoptees study. *J Child Psychol Psychiatry* 57, 1113-1125.

Kidwell, K.M., Van Dyk, T.R., Lundahl, A., Nelson, T.D., 2015. Stimulant Medications and Sleep for Youth With ADHD: A Meta-analysis. *Pediatrics* 136, 1144-1153.

King, S.A., Casavant, M.J., Spiller, H.A., Hodges, N.L., Chounthirath, T., Smith, G.A., 2018. Pediatric ADHD Medication Exposures Reported to US Poison Control Centers. *Pediatrics* 141.

Kirova, A.M., Kelberman, C., Storch, B., DiSalvo, M., Woodworth, K.Y., Faraone, S.V., Biederman, J., 2019. Are subsyndromal manifestations of attention deficit hyperactivity disorder morbid in children? A systematic qualitative review of the literature with meta-analysis. *Psychiatry Res* 274, 75-90.

Knouse, L.E., Teller, J., Brooks, M.A., 2017. Meta-analysis of cognitive-behavioral treatments for adult ADHD. *J Consult Clin Psychol* 85, 737-750.

Kohler-Forsberg, O., Petersen, L., Gasse, C., Mortensen, P.B., Dalsgaard, S., Yolken, R.H., Mors, O., Benros, M.E., 2019. A Nationwide Study in Denmark of the Association Between Treated Infections and the Subsequent Risk of Treated Mental Disorders in Children and Adolescents. *JAMA Psychiatry* 76, 271-279.

Kooij, J.J.S., Bijlenga, D., Salerno, L., Jaeschke, R., Bitter, I., Balazs, J., Thome, J., Dom, G., Kasper, S., Nunes Filipe, C., Stes, S., Mohr, P., Leppamaki, S., Casas, M., Bobes, J., McCarthy, J.M., Richarte, V., Kjems Philipsen, A., Pehlivanidis, A., Niemela, A., Styr, B., Semerci, B., Bolea-Alamanac, B., Edvinsson, D., Baeyens, D., Wynchank, D., Sobanski, E., Philipsen, A., McNicholas, F., Caci, H., Mihailescu, I., Manor, I., Dobrescu, I., Saito, T., Krause, J., Fayyad, J., Ramos-Quiroga, J.A., Foeken, K., Rad, F., Adamou, M., Ohlmeier, M., Fitzgerald, M., Gill, M., Lensing, M., Motavalli Mukaddes, N., Brudkiewicz, P., Gustafsson, P., Tani, P., Oswald, P., Carpentier, P.J., De Rossi, P., Delorme, R., Markovska Simoska, S., Pallanti, S., Young, S., Bejerot, S., Lehtonen, T., Kustow, J., Muller-Sedgwick, U., Hirvikoski, T., Pironti, V., Ginsberg, Y., Felegyhazy, Z., Garcia-Portilla, M.P., Asherson, P., 2019. Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. *Eur Psychiatry* 56, 14-34.

Koren, G., Barer, Y., Ornoy, A., 2020. Fetal safety of methylphenidate-A scoping review and meta analysis. *Reprod Toxicol* 93, 230-234.

Korrel, H., Mueller, K.L., Silk, T., Anderson, V., Sciberras, E., 2017. Research Review: Language problems in children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder - a systematic meta-analytic review. *J Child Psychol Psychiatry* 58, 640-654.

Kramer, P.D.F., Pollnow, D.M.e.P.H., 1932. Über eine hyperkinetische Erkrankung im Kindesalter. pp. 21–40. *European Neurology* 82, 21-40.

Lafora, G.R., 1917. *Los Niños Mentalmente Anormales*. Madrid, 1917.

Lange, K.W., Reichl, S., Lange, K.M., Tucha, L., Tucha, O., 2010. The history of attention deficit hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord* 2, 241-255.

Larsson, H., Chang, Z., D'Onofrio, B.M., Lichtenstein, P., 2014a. The heritability of clinically diagnosed attention deficit hyperactivity disorder across the lifespan. *Psychol Med* 44, 2223-2239.

Larsson, H., Sariaslan, A., Langstrom, N., D'Onofrio, B., Lichtenstein, P., 2014b. Family income in early childhood and subsequent attention deficit/hyperactivity disorder: a quasi-experimental study. *J Child Psychol Psychiatry* 55, 428-435.

Le, H.H., Hodgkins, P., Postma, M.J., Kahle, J., Sikirica, V., Setyawan, J., Erder, M.H., Doshi, J.A., 2014. Economic impact of childhood/adolescent ADHD in a European setting: the Netherlands as a reference case. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 23, 587-598.

Lebowitz, M.S., 2016. Stigmatization of ADHD: A Developmental Review. *J Atten Disord* 20, 199-205.

Lebwohl, B., Haggård, L., Emilsson, L., Söderling, J., Roelstraete, B., Butwicka, A., Green, P.H., Ludvigsson, J.F., 2020. Psychiatric disorders in patients with a diagnosis of celiac disease during childhood from 1973 to 2016. *Clin Gastroenterol Hepatol*.

Lee, P.H., Anttila, V., Won, H., Feng, Y.-C.A., Rosenthal, J., Zhu, Z., Tucker-Drob, E.M., Nivard, M.G., Grotzinger, A.D., Posthuma, D., Wang, M.M.J., Yu, D., Stahl, E., Walters, R.K., Anney, R.J.L., Duncan, L.E., Belangero, S., Luykx, J., Kranzler, H., Keski-Rahkonen, A., Cook, E.H., Kirov, G., Coppola, G., Kaprio, J., Zai, C.C., Hoekstra, P.J., Banaschewski, T., Rohde, L.A., Sullivan, P.F., Franke, B., Daly, M.J., Bulik, C.M., Lewis, C.M., McIntosh, A.M., Donovan, M.C., Zheutlin, A., Andreassen, O.A., Borglum, A.D., Breen, G., Edenberg, H.J., Fanous, A.H., Faraone, S.V., Gelernter, J., Mathews, C.A., Mattheisen, M., Mitchell, K., Neale, M.C., Nurnberger, J.I., Ripke, S., Santangelo, S.L., Scharf, J.M., Stein, M.B., Thornton, L.M., Walters, J.T.R., Wray, N.R., Geschwind, D.H., Neale, B., Kendler, K.S., Smoller, J.W., 2019. Genome wide meta-analysis identifies genomic relationships, novel loci, and pleiotropic mechanisms across eight psychiatric disorders. *bioRxiv*, 528117.

Lee PH, A.V., Won H, Feng YA, Rosenthal J, Zhu Z, Tucker-Drob EM, Nivard MG, Grotzinger AD, Posthuma D, Wang MM, Yu D, Stahl EA, Walters RK, Anney R JL, Duncan LE, Ge T, Adolfsson R, Banaschewski T, Belangero S, Cook EH, Coppola G, Derks EM, Hoekstra PJ, Kaprio J, Keski-Rahkonen A, Kirov G, Kranzler HR, Luykx JJ, Rohde LA, Zai CC, Agerbo E, Arranz MJ, Asherson P, Bækvad-Hansen M, Baldursson G, Bellgrove M, Belliveau RA Jr, Buitelaar J, Burton CL, Bybjerg-Grauholm J, Casas M, Cerrato F, Chambert K, Churchhouse C, Cormand B, Crosbie J, Dalsgaard S, Demontis D, Doyle AE, Dumont A, Elia J, Grove J, Gudmundsson OO, Haavik J, Hakonarson H, Hansen CS, Hartman CA, Hawi Z, Hervás A, Hougaard DM, Howrigan DP, Huang H, Kuntsi J, Langley K, Lesch KP, Leung PWL, Loo SK, Martin J, Martin AR, McGough JJ, Medland SE, Moran JL, Mors O, Mortensen PB, Oades RD, Palmer DS, Pedersen CB, Pedersen MG, Peters T, Poterba T, Poulsen JB, Ramos-Quiroga JA, Reif A, Ribasés M, Rothenberger A, Rovira P, Sánchez-Mora C, Satterstrom FK, Schachar R, Artigas MS, Steinberg S, Stefansson H, Turley P, Walters GB, Werge T, Zayats T, Arking DE, Bettella F, Buxbaum JD, Christensen JH, Collins RL, Coon H, De Rubeis S, Delorme R, Grice DE, Hansen TF, Holmans PA, Hope S, Hultman CM, Klei L, Ladd-Acosta C, Magnusson

P, Nærland T, Nyegaard M, Pinto D, Qvist P, Rehnström K, Reichenberg A, Reichert J, Roeder K, Rouleau GA, Saemundsen E, Sanders SJ, Sandin S, St Pourcain B, Stefansson K, Sutcliffe JS, Talkowski ME, Weiss LA, Willsey AJ, Agartz I, Akil H, Albani D, Alda M, Als TD, Anjorin A, Backlund L, Bass N, Bauer M, Baune BT, Bellivier F, Bergen SE, Berrettini WH, Biernacka JM, Blackwood DHR, Bøen E, Budde M, Bunney W, Burmeister M, Byerley W, Byrne EM, Cichon S, Clarke TK, Coleman JRI, Craddock N, Curtis D, Czerski PM, Dale AM, Dalkner N, Dannlowski U, Degenhardt F, Di Florio A, Elvsåshagen T, Etain B, Fischer SB, Forstner AJ, Forty L, Frank J, Frye M, Fullerton JM, Gade K, Gaspar HA, Gershon ES, Gill M, Goes FS, Gordon SD, Gordon-Smith K, Green MJ, Greenwood TA, Grigoriu-Serbanescu M, Guzman-Parra J, Hauser J, Hautzinger M, Heilbronner U, Herms S, Hoffmann P, Holland D, Jamain S, Jones I, Jones LA, Kandaswamy R, Kelsoe JR, Kennedy JL, Joachim OK, Kittel-Schneider S, Kogevinas M, Koller AC, Lavebratt C, Lewis CM, Li QS, Lissowska J, Loohuis LMO, Lucae S, Maaser A, Malt UF, Martin NG, Martinsson L, McElroy SL, McMahon FJ, McQuillin A, Melle I, Metspalu A, Millischer V, Mitchell PB, Montgomery GW, Morken G, Morris DW, Müller-Myhsok B, Mullins N, Myers RM, Nievergelt CM, Nordentoft M, Adolfsson AN, Nöthen MM, Ophoff RA, Owen MJ, Paciga SA, Pato CN, Pato MT, Perlis RH, Perry A, Potash JB, Reinbold CS, Rietschel M, Rivera M, Roberson M, Schalling M, Schofield PR, Schulze TG, Scott LJ, Serretti A, Sigurdsson E, Smeland OB, Stordal E, Streit F, Strohmaier J, Thorgeirsson TE, Treutlein J, Turecki G, Vaaler AE, Vieta E, Vincent JB, Wang Y, Witt SH, Zandi P, Adan RAH, Alfredsson L, Ando T, Aschauer H, Baker JH, Bencko V, Bergen AW, Birgegård A, Perica VB, Brandt H, Burghardt R, Carlberg L, Cassina M, Clementi M, Courtet P, Crawford S, Crow S, Crowley JJ, Danner UN, Davis OSP, Degortes D, DeSocio JE, Dick DM, Dina C, Docampo E, Egberts K, Ehrlich S, Espeseth T, Fernández-Aranda F, Fichter MM, Foretova L, Forzan M, Gambaro G, Giegling I, Gonidakis F, Gorwood P, Mayora MG, Guo Y, Halmi KA, Hatzikotoulas K, Hebebrand J, Helder SG, Herpertz-Dahlmann B, Herzog W, Hinney A, Imgart H, Jiménez-Murcia S, Johnson C, Jordan J, Julià A, Kaminská D, Karhunen L, Karwautz A, Kas MJH, Kaye WH, Kennedy MA, Kim YR, Klareskog L, Klump KL, Knudsen GPS, Landén M, Le Hellard S, Levitan RD, Li D, Lichtenstein P, Maj M, Marsal S, McDevitt S, Mitchell J, Monteleone P, Monteleone AM, Munn-Chernoff MA, Nacmias B, Navratilova M, O'Toole JK, Padyukov L, Pantel J, Papezova H, Rabionet R, Raevuori A, Ramoz N, Reichborn-Kjennerud T, Ricca V, Roberts M, Rujescu D, Rybakowski F, Scherag A, Schmidt U, Seitz J, Slachtova L, Slof-Op't Landt MCT, Slopien A, Sorbi S, Southam L, Strober M, Tortorella A, Tozzi F, Treasure J, Tziouvas K, van Elburg AA, Wade TD, Wagner G, Walton E, Watson HJ, Wichmann HE, Woodside DB, Zeggini E, Zerwas S, Zipfel S, Adams MJ, Andlauer TFM, Berger K, Binder EB, Boomsma DI, Castelao E, Colodro-Conde L, Direk N, Docherty AR, Domenici E, Domschke K, Dunn EC, Foo JC, de Geus EJC, Grabe HJ, Hamilton SP, Horn C, Hottenga JJ, Howard D, Ising M, Kloiber S, Levinson DF, Lewis G, Magnusson PKE, Mbarek H, Middeldorp CM, Mostafavi S, Nyholt DR, Penninx BW, Peterson RE, Pistis G, Porteous DJ, Preisig M, Quiroz JA, Schaefer C, Schulte EC, Shi J, Smith DJ, Thomson PA, Tiemeier H, Uher R, van der Auwera S, Weissman MM, Alexander M, Begemann M, Bramon E, Buccola NG, Cairns MJ, Campion D, Carr VJ, Cloninger CR, Cohen D, Collier DA, Corvin A, DeLisi LE, Donohoe G, Dudbridge F, Duan J, Freedman R, Gejman PV, Golimbet V, Godard S, Ehrenreich H, Hartmann AM, Henskens FA, Ikeda M, Iwata N, Jablensky AV, Joa I, Jönsson EG, Kelly BJ, Knight J, Konte B, Laurent-Levinson C, Lee J, Lencz T, Lerer B, Loughland CM, Malhotra AK, Mallet J, McDonald C, Mitjans M, Mowry BJ, Murphy KC, Murray RM, O'Neill FA, Oh SY, Palotie A, Pantelis C, Pulver AE, Petryshen TL, Quedsted DJ, Riley B, Sanders AR, Schall U, Schwab SG, Scott RJ, Sham PC, Silverman JM, Sim K, Steixner AA, Tooney PA, van Os J, Vawter MP, Walsh D, Weiser M, Wildenauer DB, Williams NM, Wormley BK, Zhang F, Androustos C, Arnold PD, Barr CL, Barta C, Bey K, Bienvenu OJ, Black DW, Brown LW, Budman C, Cath D, Cheon KA, Ciullo V, Coffey BJ, Cusi D, Davis LK, Denys D, Depienne C, Dietrich A, Eapen V, Falkai P, Fernandez TV, Garcia-Delgar B, Geller DA, Gilbert DL, Grados MA, Greenberg E, Grünblatt E, Hagstrøm J, Hanna GL, Hartmann A, Hedderly T, Heiman GA, Heyman I, Hong HJ, Huang A, Huyser C, Ibanez-Gomez L, Khramtsova EA, Kim YK, Kim YS, King RA, Koh YJ, Konstantinidis A, Kook S, Kuperman S, Leventhal BL, Lochner C, Ludolph AG, Madruga-Garrido M, Malaty I, Maras A, McCracken JT, Meijer IA, Mir P, Morer A,

Müller-Vahl KR, Münchau A, Murphy TL, Naarden A, Nagy P, Nestadt G, Nestadt PS, Nicolini H, Nurmi EL, Okun MS, Paschou P, Piras F, Piras F, Pittenger C, Plessen KJ, Richter MA, Rizzo R, Robertson M, Roessner V, Ruhrmann S, Samuels JF, Sandor P, Schlögelhofer M, Shin EY, Singer H, Song DH, Song J, Spalletta G, Stein DJ, Stewart SE, Storch EA, Stranger B, Stuhmann M, Tarnok Z, Tischfield JA, Tübing J, Visscher F, Vulink N, Wagner M, Walitza S, Wanderer S, Woods M, Worbe Y, Zai G, Zinner SH, Sullivan PF, Franke B, Daly MJ, Bulik CM, Lewis CM, McIntosh AM, O'Donovan MC, Zheutlin A, Andreassen OA, Børglum AD, Breen G, Edenberg HJ, Fanous AH, Faraone SV, Gelernter J, Mathews CA, Mattheisen M, Mitchell KS, Neale MC, Nurnberger JI, Ripke S, Santangelo SL, Scharf JM, Stein MB, Thornton LM, Walters JTR, Wray NR, Geschwind DH, Neale BM, Kendler KS, Smoller JW., 2019. Genomic Relationships, Novel Loci, and Pleiotropic Mechanisms across Eight Psychiatric Disorders. *Cell* 179, 1469-1482.e1411.

Lee, S.H., Ripke, S., Neale, B.M., Faraone, S.V., Purcell, S.M., Perlis, R.H., Mowry, B.J., Thapar, A., Goddard, M.E., Witte, J.S., Absher, D., Agartz, I., Akil, H., Amin, F., Andreassen, O.A., Anjorin, A., Anney, R., Anttila, V., Arking, D.E., Asherson, P., Azevedo, M.H., Backlund, L., Badner, J.A., Bailey, A.J., Banaschewski, T., Barchas, J.D., Barnes, M.R., Barrett, T.B., Bass, N., Battaglia, A., Bauer, M., Bayes, M., Bellivier, F., Bergen, S.E., Berrettini, W., Betancur, C., Bettecken, T., Biederman, J., Binder, E.B., Black, D.W., Blackwood, D.H., Bloss, C.S., Boehnke, M., Boomsma, D.I., Breen, G., Breuer, R., Bruggeman, R., Cormican, P., Buccola, N.G., Buitelaar, J.K., Bunney, W.E., Buxbaum, J.D., Byerley, W.F., Byrne, E.M., Caesar, S., Cahn, W., Cantor, R.M., Casas, M., Chakravarti, A., Chambert, K., Choudhury, K., Cichon, S., Cloninger, C.R., Collier, D.A., Cook, E.H., Coon, H., Cormand, B., Corvin, A., Coryell, W.H., Craig, D.W., Craig, I.W., Crosbie, J., Cuccaro, M.L., Curtis, D., Czamara, D., Datta, S., Dawson, G., Day, R., De Geus, E.J., Degenhardt, F., Djurovic, S., Donohoe, G.J., Doyle, A.E., Duan, J., Dudbridge, F., Duketis, E., Ebstein, R.P., Edenberg, H.J., Elia, J., Ennis, S., Etain, B., Fanous, A., Farmer, A.E., Ferrier, I.N., Flickinger, M., Fombonne, E., Foroud, T., Frank, J., Franke, B., Fraser, C., Freedman, R., Freimer, N.B., Freitag, C.M., Friedl, M., Frisen, L., Gallagher, L., Gejman, P.V., Georgieva, L., Gershon, E.S., Geschwind, D.H., Giegling, I., Gill, M., Gordon, S.D., Gordon-Smith, K., Green, E.K., Greenwood, T.A., Grice, D.E., Gross, M., Grozeva, D., Guan, W., Gurling, H., De Haan, L., Haines, J.L., Hakonarson, H., Hallmayer, J., Hamilton, S.P., Hamshere, M.L., Hansen, T.F., Hartmann, A.M., Hautzinger, M., Heath, A.C., Henders, A.K., Herms, S., Hickie, I.B., Hipolito, M., Hoefels, S., Holmans, P.A., Holsboer, F., Hoogendijk, W.J., Hottenga, J.J., Hultman, C.M., Hus, V., Ingason, A., Ising, M., Jamain, S., Jones, E.G., Jones, I., Jones, L., Tzeng, J.Y., Kahler, A.K., Kahn, R.S., Kandaswamy, R., Keller, M.C., Kennedy, J.L., Kenny, E., Kent, L., Kim, Y., Kirov, G.K., Klauck, S.M., Klei, L., Knowles, J.A., Kohli, M.A., Koller, D.L., Konte, B., Korszun, A., Krabbendam, L., Krasucki, R., Kuntsi, J., Kwan, P., Landen, M., Langstrom, N., Lathrop, M., Lawrence, J., Lawson, W.B., Leboyer, M., Ledbetter, D.H., Lee, P.H., Lencz, T., Lesch, K.P., Levinson, D.F., Lewis, C.M., Li, J., Lichtenstein, P., Lieberman, J.A., Lin, D.Y., Linszen, D.H., Liu, C., Lohoff, F.W., Loo, S.K., Lord, C., Lowe, J.K., Lucae, S., MacIntyre, D.J., Madden, P.A., Maestrini, E., Magnusson, P.K., Mahon, P.B., Maier, W., Malhotra, A.K., Mane, S.M., Martin, C.L., Martin, N.G., Mattheisen, M., Matthews, K., Mattingsdal, M., McCarroll, S.A., McGhee, K.A., McGough, J.J., McGrath, P.J., McGuffin, P., McInnis, M.G., McIntosh, A., McKinney, R., McLean, A.W., McMahan, F.J., McMahan, W.M., McQuillin, A., Medeiros, H., Medland, S.E., Meier, S., Melle, I., Meng, F., Meyer, J., Middeldorp, C.M., Middleton, L., Milanova, V., Miranda, A., Monaco, A.P., Montgomery, G.W., Moran, J.L., Moreno-De-Luca, D., Morken, G., Morris, D.W., Morrow, E.M., Moskvina, V., Muglia, P., Muhleisen, T.W., Muir, W.J., Muller-Myhsok, B., Murtha, M., Myers, R.M., Myin-Germeys, I., Neale, M.C., Nelson, S.F., Nievergelt, C.M., Nikolov, I., Nimgaonkar, V., Nolen, W.A., Nothen, M.M., Nurnberger, J.I., Nwulia, E.A., Nyholt, D.R., O'Dushlaine, C., Oades, R.D., Olincy, A., Oliveira, G., Olsen, L., Ophoff, R.A., Osby, U., Owen, M.J., Palotie, A., Parr, J.R., Paterson, A.D., Pato, C.N., Pato, M.T., Penninx, B.W., Pergadia, M.L., Pericak-Vance, M.A., Pickard, B.S., Pimm, J., Piven, J., Posthuma, D., Potash, J.B., Poustka, F., Propping, P., Puri, V., Quedsted, D.J., Quinn, E.M., Ramos-Quiroga, J.A., Rasmussen, H.B., Raychaudhuri, S., Rehnstrom, K., Reif, A., Ribases, M., Rice, J.P., Rietschel, M.,

Roeder, K., Roeyers, H., Rossin, L., Rothenberger, A., Rouleau, G., Ruderfer, D., Rujescu, D., Sanders, A.R., Sanders, S.J., Santangelo, S.L., Sergeant, J.A., Schachar, R., Schalling, M., Schatzberg, A.F., Scheftner, W.A., Schellenberg, G.D., Scherer, S.W., Schork, N.J., Schulze, T.G., Schumacher, J., Schwarz, M., Scolnick, E., Scott, L.J., Shi, J., Shilling, P.D., Shyn, S.I., Silverman, J.M., Slager, S.L., Smalley, S.L., Smit, J.H., Smith, E.N., Sonuga-Barke, E.J., St Clair, D., State, M., Steffens, M., Steinhausen, H.C., Strauss, J.S., Strohmaier, J., Stroup, T.S., Sutcliffe, J.S., Szatmari, P., Szelinger, S., Thirumalai, S., Thompson, R.C., Todorov, A.A., Tozzi, F., Treutlein, J., Uhr, M., van den Oord, E.J., Van Grootheest, G., Van Os, J., Vicente, A.M., Vieland, V.J., Vincent, J.B., Visscher, P.M., Walsh, C.A., Wassink, T.H., Watson, S.J., Weissman, M.M., Werge, T., Wienker, T.F., Wijsman, E.M., Willemsen, G., Williams, N., Willsey, A.J., Witt, S.H., Xu, W., Young, A.H., Yu, T.W., Zammit, S., Zandi, P.P., Zhang, P., Zitman, F.G., Zollner, S., Devlin, B., Kelsoe, J.R., Sklar, P., Daly, M.J., O'Donovan, M.C., Craddock, N., Sullivan, P.F., Smoller, J.W., Kendler, K.S., Wray, N.R., 2013. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat Genet* 45, 984-994.

Lee, S.S., Humphreys, K.L., Flory, K., Liu, R., Glass, K., 2011. Prospective association of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and substance use and abuse/dependence: a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* 31, 328-341.

Lee, Y.C., Yang, H.J., Chen, V.C., Lee, W.T., Teng, M.J., Lin, C.H., Gossop, M., 2016. Meta-analysis of quality of life in children and adolescents with ADHD: By both parent proxy-report and child self-report using PedsQL. *Res Dev Disabil* 51-52, 160-172.

Lenzi, F., Cortese, S., Harris, J., Masi, G., 2018. Pharmacotherapy of emotional dysregulation in adults with ADHD: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 84, 359-367.

Leucht, S., Hierl, S., Kissling, W., Dold, M., Davis, J.M., 2012. Putting the efficacy of psychiatric and general medicine medication into perspective: review of meta-analyses. *Br J Psychiatry* 200, 97-106.

Li, J., Olsen, J., Vestergaard, M., Obel, C., 2010. Attention-deficit/hyperactivity disorder in the offspring following prenatal maternal bereavement: a nationwide follow-up study in Denmark. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 19, 747-753.

Li, J.J., 2019. The positive end of the polygenic score distribution for ADHD: a low risk or a protective factor? *Psychol Med*, 1-10.

Li, L., Taylor, M.J., Bälter, K., Kuja-Halkola, R., Chen, Q., Hegvik, T.A., Tate, A.E., Chang, Z., Arias-Vásquez, A., Hartman, C.A., Larsson, H., 2020. Attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and dietary habits in adulthood: A large population-based twin study in Sweden. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 183, 475-485.

Li, X., Sjostedt, C., Sundquist, J., Zoller, B., Sundquist, K., 2019. Familial association of attention-deficit hyperactivity disorder with autoimmune diseases in the population of Sweden. *Psychiatr Genet* 29, 37-43.

Liang, E.F., Lim, S.Z., Tam, W.W., Ho, C.S., Zhang, M.W., McIntyre, R.S., Ho, R.C., 2018a. The Effect of Methylphenidate and Atomoxetine on Heart Rate and Systolic Blood Pressure in Young People and Adults with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Int J Environ Res Public Health* 15, 1789.

Liang, S.H., Yang, Y.H., Kuo, T.Y., Liao, Y.T., Lin, T.C., Lee, Y., McIntyre, R.S., Kelsen, B.A., Wang, T.N., Chen, V.C., 2018b. Suicide risk reduction in youths with attention-deficit/hyperactivity disorder prescribed methylphenidate: A Taiwan nationwide population-based cohort study. *Res Dev Disabil* 72, 96-105.

Liao, Y.T., Yang, Y.H., Kuo, T.Y., Liang, H.Y., Huang, K.Y., Wang, T.N., Lee, Y., McIntyre, R.S., Chen, V.C., 2018. Dosage of methylphenidate and traumatic brain injury in ADHD: a population-based study in Taiwan. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 27, 279-288.

Libutzki, B., Ludwig, S., May, M., Jacobsen, R.H., Reif, A., Hartman, C.A., 2019. Direct medical costs of ADHD and its comorbid conditions on basis of a claims data analysis. *Eur Psychiatry* 58, 38-44.

Libutzki, B., May, M., Gleitz, M., Karus, M., Neukirch, B., Hartman, C.A., Reif, A., 2020. Disease burden and direct medical costs of incident adult ADHD: A retrospective longitudinal analysis based on German statutory health insurance claims data. *Eur Psychiatry* 63, e86.

Lichtenstein, P., Halldner, L., Zetterqvist, J., Sjolander, A., Serlachius, E., Fazel, S., Langstrom, N., Larsson, H., 2012. Medication for attention deficit-hyperactivity disorder and criminality. *N Engl J Med* 367, 2006-2014.

Lindstrom, K., Lindblad, F., Hjern, A., 2011. Preterm birth and attention-deficit/hyperactivity disorder in schoolchildren. *Pediatrics* 127, 858-865.

Liu, H., Feng, W., Zhang, D., 2019a. Association of ADHD medications with the risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 28, 1283-1293.

Liu, Q., Zhang, H., Fang, Q., Qin, L., 2017a. Comparative efficacy and safety of methylphenidate and atomoxetine for attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: Meta-analysis based on head-to-head trials. *J Clin Exp Neuropsychol* 39, 854-865.

Liu, X., Dalsgaard, S., Munk-Olsen, T., Li, J., Wright, R.J., Momen, N.C., 2019b. Parental asthma occurrence, exacerbations and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Brain Behav Immun* 82, 302-308.

Liu, Y.S., Dai, X., Wu, W., Yuan, F.F., Gu, X., Chen, J.G., Zhu, L.Q., Wu, J., 2017b. The Association of SNAP25 Gene Polymorphisms in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Mol Neurobiol* 54, 2189-2200.

Loyer Carbonneau, M., Demers, M., Bigras, M., Guay, M.C., 2020. Meta-Analysis of Sex Differences in ADHD Symptoms and Associated Cognitive Deficits. *J Atten Disord*, 1087054720923736.

Lu, Y., Sjölander, A., Cederlöf, M., et al., 2017. Association between medication use and performance on higher education entrance tests in individuals with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA Psychiatry* 74, 815-822.

Lugo, J., Fadeuilhe, C., Gisbert, L., Setien, I., Delgado, M., Corrales, M., Richarte, V., Ramos-Quiroga, J.A., 2020. Sleep in adults with autism spectrum disorder and attention deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis *Eur Neuropsychopharmacol* 38, 1-24.

Lukito, S., Norman, L., Carlisi, C., Radua, J., Hart, H., Simonoff, E., Rubia, K., 2020. Comparative meta-analyses of brain structural and functional abnormalities during cognitive control in attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Psychol Med* 50, 894-919.

Maher, G.M., Dalman, C., O'Keeffe, G.W., Kearney, P.M., McCarthy, F.P., Kenny, L.C., Khashan, A.S., 2020. Association between preeclampsia and attention-deficit hyperactivity disorder: a population-based and sibling-matched cohort study. *Acta Psychiatr Scand*.

Maher, G.M., O'Keeffe, G.W., Kearney, P.M., Kenny, L.C., Dinan, T.G., Mattsson, M., Khashan, A.S., 2018. Association of Hypertensive Disorders of Pregnancy With Risk of Neurodevelopmental Disorders in Offspring: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 75, 809-819.

Man, K.K., Chan, E.W., Coghill, D., Douglas, I., Ip, P., Leung, L.P., Tsui, M.S., Wong, W.H., Wong, I.C., 2015. Methylphenidate and the risk of trauma. *Pediatrics* 135, 40-48.

Man, K.K., Coghill, D., Chan, E.W., Lau, W.C., Hollis, C., Liddle, E., Banaschewski, T., McCarthy, S., Neubert, A., Sayal, K., Ip, P., Wong, I.C., 2016. Methylphenidate and the risk of psychotic disorders and hallucinations in children and adolescents in a large health system. *Transl Psychiatry* 6, e956.

Man, K.K.C., Coghill, D., Chan, E.W., Lau, W.C.Y., Hollis, C., Liddle, E., Banaschewski, T., McCarthy, S., Neubert, A., Sayal, K., Ip, P., Schuemie, M.J., Sturkenboom, M., Sonuga-Barke, E., Buitelaar, J., Carucci, S., Zuddas, A., Kovshoff, H., Garas, P., Nagy, P., Inglis, S.K., Konrad, K., Hage, A., Rosenthal, E., Wong, I.C.K., 2017. Association of Risk of Suicide Attempts With Methylphenidate Treatment. *JAMA Psychiatry* 74, 1048-1055.

Maneeton, N., Maneeton, B., Woottiluk, P., Suttajit, S., Likhitsathian, S., Charnsil, C., Srisurapanont, M., 2015. Comparative efficacy, acceptability, and tolerability of dexamethylphenidate versus placebo in child and adolescent ADHD: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychiatr Dis Treat* 11, 2943-2952.

Martin, J., Taylor, M.J., Rydell, M., Riglin, L., Eyre, O., Lu, Y., Lundstrom, S., Larsson, H., Thapar, A., Lichtenstein, P., 2018. Sex-specific manifestation of genetic risk for attention deficit hyperactivity disorder in the general population. *J Child Psychol Psychiatry* 59, 908-916.

Martinez-Badia, J., Martinez-Raga, J., 2015. Who says this is a modern disorder? The early history of attention deficit hyperactivity disorder. *World J Psychiatry* 5, 379-386.

Marx, I., Hacker, T., Yu, X., Cortese, S., Sonuga-Barke, E., 2018. ADHD and the Choice of Small Immediate Over Larger Delayed Rewards: A Comparative Meta-Analysis of Performance on Simple Choice-Delay and Temporal Discounting Paradigms. *J Atten Disord*, 1087054718772138.

McCabe, S.E., Veliz, P., Wilens, T.E., Schulenberg, J.E., 2017. Adolescents' Prescription Stimulant Use and Adult Functional Outcomes: A National Prospective Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 56, 226-233.e224.

McCarthy, S., Neubert, A., Man, K.K.C., Banaschewski, T., Buitelaar, J., Carucci, S., Coghill, D., Danckaerts, M., Falissard, B., Garas, P., Hage, A., Hollis, C., Inglis, S., Kovshoff, H., Liddle, E., Mechler, K., Nagy, P., Rosenthal, E., Schlack, R., Sonuga-Barke, E., Zuddas, A., Wong, I.C.K., 2018. Effects of long-term methylphenidate use on growth and blood pressure: results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KIGGS). *BMC Psychiatry* 18, 327.

McCauley, H.L., Breslau, J.A., Saito, N., Miller, E., 2015. Psychiatric disorders prior to dating initiation and physical dating violence before age 21: findings from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 50, 1357-1365.

McGough, J.J., Sturm, A., Cowen, J., Tung, K., Salgari, G.C., Leuchter, A.F., Cook, I.A., Sugar, C.A., Loo, S.K., 2019. Double-Blind, Sham-Controlled, Pilot Study of Trigeminal Nerve Stimulation for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 58, 403-411.e403.

McLeod, J.D., Fettes, D.L., Jensen, P.S., Pescosolido, B.A., Martin, J.K., 2007. Public knowledge, beliefs, and treatment preferences concerning attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Serv* 58, 626-631.

Melby-Lervag, M., Hulme, C., 2013. Is working memory training effective? A meta-analytic review. *Dev Psychol* 49, 270-291.

Micoulaud-Franchi, J.A., Geoffroy, P.A., Fond, G., Lopez, R., Bioulac, S., Philip, P., 2014. EEG neurofeedback treatments in children with ADHD: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Hum Neurosci* 8, 906.

Mohr-Jensen, C., Muller Bisgaard, C., Boldsen, S.K., Steinhausen, H.C., 2019. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Childhood and Adolescence and the Risk of Crime in Young Adulthood in a Danish Nationwide Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 58, 443-452.

Momany, A.M., Kamradt, J.M., Nikolas, M.A., 2018. A Meta-Analysis of the Association Between Birth Weight and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *J Abnorm Child Psychol* 46, 1409-1426.

Montes, G., Halterman, J.S., 2007. Bullying among children with autism and the influence of comorbidity with ADHD: a population-based study. *Ambul Pediatr* 7, 253-257.

Morris, H.H., Escoll, P.J., Wexler, R., 1956. Aggressive Behavior Disorders of Childhood: A Follow-Up Study. *Am J Psychiatry* 112, 991-997.

Mueller, A.K., Fuermaier, A.B., Koerts, J., Tucha, L., 2012. Stigma in attention deficit hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord* 4, 101-114.

National Collaborating Centre for Mental Health, 2018. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Diagnosis and Management of ADHD in Children, Young People and Adults. British Psychological Society

Copyright (c) National Institute for Health and Care Excellence 2018., Leicester (UK).

National Institute for Health Care and Excellence, 2018. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management, March 14, 2018 ed. National Institute for Health Care and Excellence, United Kingdom.

Nazar, B.P., Bernardes, C., Peachey, G., Sergeant, J., Mattos, P., Treasure, J., 2016. The risk of eating disorders comorbid with attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. *Int J Eat Disord* 49, 1045-1057.

Nelson, L.D., Guskiewicz, K.M., Marshall, S.W., Hammeke, T., Barr, W., Randolph, C., McCrea, M.A., 2016. Multiple Self-Reported Concussions Are More Prevalent in Athletes With ADHD and Learning Disability. *Clin J Sport Med* 26, 120-127.

Neumarker, K.J., 2005. The Kramer-Pollnow syndrome: a contribution on the life and work of Franz Kramer and Hans Pollnow. *Hist Psychiatry* 16, 435-451.

Nielsen, P.R., Benros, M.E., Dalsgaard, S., 2017. Associations Between Autoimmune Diseases and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 56, 234-240.e231.

Nigg, J.T., Johnstone, J.M., Musser, E.D., Long, H.G., Willoughby, M.T., Shannon, J., 2016. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and being overweight/obesity: New data and meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 43, 67-79.

Nigg, J.T., Lewis, K., Edinger, T., Falk, M., 2012. Meta-analysis of attention-deficit/hyperactivity disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms, restriction diet, and synthetic food color additives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 51, 86-97 e88.

Nilsen, F.M., Tolve, N.S., 2020. A systematic review and meta-analysis examining the interrelationships between chemical and non-chemical stressors and inherent characteristics in children with ADHD. *Environ Res* 180, 108884.

Norman, L.J., Carlisi, C., Lukito, S., Hart, H., Mataix-Cols, D., Radua, J., Rubia, K., 2016. Structural and Functional Brain Abnormalities in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Obsessive-Compulsive Disorder: A Comparative Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 73, 815-825.

O'Neal, P., Robins, L.N., 1958. Childhood patterns predictive of adult schizophrenia: a 30-year follow-up study. *Am J Psychiatry* 115, 385-391.

Obel, C., Zhu, J.L., Olsen, J., Breining, S., Li, J., Gronborg, T.K., Gissler, M., Rutter, M., 2016. The risk of attention deficit hyperactivity disorder in children exposed to maternal smoking during pregnancy - a re-examination using a sibling design. *J Child Psychol Psychiatry* 57, 532-537.

Ostergaard, S.D., Dalsgaard, S., Faraone, S.V., Munk-Olsen, T., Laursen, T.M., 2017. Teenage Parenthood and Birth Rates for Individuals With and Without Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Cohort Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 56, 578-584 e573.

Ostergaard, S.D., Larsen, J.T., Dalsgaard, S., Wilens, T.E., Mortensen, P.B., Agerbo, E., Mors, O., Petersen, L., 2016. Predicting ADHD by Assessment of Rutter's Indicators of Adversity in Infancy. *PLoS One* 11, e0157352.

Ouyang, L., Fang, X., Mercy, J., Perou, R., Grosse, S.D., 2008. Attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and child maltreatment: a population-based study. *J Pediatr* 153, 851-856.

Palmer, E.D., Finger, S., 2001. An Early Description of ADHD (Inattentive Subtype): Dr Alexander Crichton and Mental Restlessness (1798). *Child Psychology and Psychiatry Review* 6, 66-73.

Pan, Y.Q., Qiao, L., Xue, X.D., Fu, J.H., 2015. Association between ANKK1 (rs1800497) polymorphism of DRD2 gene and attention deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis. *Neurosci Lett* 590, 101-105.

Park, J., Sohn, J.H., Cho, S.J., Seo, H.Y., Hwang, I.U., Hong, Y.C., Kim, K.N., 2020. Association between short-term air pollution exposure and attention-deficit/hyperactivity disorder-related hospital admissions among adolescents: A nationwide time-series study. *Environ Pollut* 266, 115369.

Patros, C.H., Alderson, R.M., Kasper, L.J., Tarle, S.J., Lea, S.E., Hudec, K.L., 2016. Choice-impulsivity in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* 43, 162-174.

Patros, C.H.G., Tarle, S.J., Alderson, R.M., Lea, S.E., Arrington, E.F., 2019. Planning deficits in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A meta-analytic review of tower task performance. *Neuropsychology* 33, 425-444.

Pauli-Pott, U., Mann, C., Becker, K., 2020. Do cognitive interventions for preschoolers improve executive functions and reduce ADHD and externalizing symptoms? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Child Adolesc Psychiatry*.

Pearl, P.L., Weiss, R.E., Stein, M.A., 2001. Medical mimics. Medical and neurological conditions simulating ADHD. *Ann N Y Acad Sci* 931, 97-112.

Pettersson, E., Lichtenstein, P., Larsson, H., Song, J., Agrawal, A., Borglum, A.D., Bulik, C.M., Daly, M.J., Davis, L.K., Demontis, D., Edenberg, H.J., Grove, J., Gelernter, J., Neale, B.M., Pardini, A.F., Stahl, E., Walters, J.T.R., Walters, R., Sullivan, P.F., Posthuma, D., Polderman, T.J.C., 2019. Genetic influences on eight psychiatric disorders based on family data of 4 408 646 full and half-siblings, and genetic data of 333 748 cases and controls. *Psychol Med* 49, 1166-1173.

Pievsky, M.A., McGrath, R.E., 2018. The Neurocognitive Profile of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Review of Meta-Analyses. *Arch Clin Neuropsychol* 33, 143-157.

Pliszka, S., 2007. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46, 894-921.

Pohlabeln, H., Rach, S., De Henauw, S., Eiben, G., Gwozdz, W., Hadjigeorgiou, C., Molnar, D., Moreno, L.A., Russo, P., Veidebaum, T., Pigeot, I., 2017. Further evidence for the role of pregnancy-induced hypertension and other early life influences in the development of ADHD: results from the IDEFICS study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 26, 957-967.

Polanczyk, G.V., Willcutt, E.G., Salum, G.A., Kieling, C., Rohde, L.A., 2014. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol* 43, 434-442.

Pozzi, M., Carnovale, C., Peeters, G., Gentili, M., Antoniazzi, S., Radice, S., Clementi, E., Nobile, M., 2018. Adverse drug events related to mood and emotion in paediatric patients treated for ADHD: A meta-analysis. *J Affect Disord* 238, 161-178.

Pringsheim, T., Hirsch, L., Gardner, D., Gorman, D.A., 2015. The pharmacological management of oppositional behaviour, conduct problems, and aggression in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder, and conduct disorder: a systematic review and meta-analysis. Part 1: psychostimulants, alpha-2 agonists, and atomoxetine. *Can J Psychiatry* 60, 42-51.

Puri, B.K., Martins, J.G., 2014. Which polyunsaturated fatty acids are active in children with attention-deficit hyperactivity disorder receiving PUFA supplementation? A fatty acid validated meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 90, 179-189.

Ramos, A.A., Hamdan, A.C., Machado, L., 2020. A meta-analysis on verbal working memory in children and adolescents with ADHD. *Clin Neuropsychol* 34, 873-898.

Rimestad, M.L., Lambek, R., Zacher Christiansen, H., Hougaard, E., 2019. Short- and Long-Term Effects of Parent Training for Preschool Children With or at Risk of ADHD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Atten Disord* 23, 423-434.

Robins, E., Guze, S.B., 1970. Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 126, 983-987.

Rommelse, N., Antshel, K., Smeets, S., Greven, C., Hoogeveen, L., Faraone, S.V., Hartman, C.A., 2017. High intelligence and the risk of ADHD and other psychopathology. *Br J Psychiatry* 211, 359-364.

Ros, R., Graziano, P.A., 2018. Social Functioning in Children With or At Risk for Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *J Clin Child Adolesc Psychol* 47, 213-235.

Rosenthal, R., Rosnow, R.L., 1984. *Essentials of Behavioral Research: Methods and Data Analysis*. 361.

Rubia, K., Alegria, A.A., Cubillo, A.I., Smith, A.B., Brammer, M.J., Radua, J., 2014. Effects of stimulants on brain function in attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Biol Psychiatry* 76, 616-628.

Ruiz-Goikoetxea, M., Cortese, S., Aznarez-Sanado, M., Magallon, S., Alvarez Zallo, N., Luis, E.O., de Castro-Manglano, P., Soutullo, C., Arrondo, G., 2018a. Risk of unintentional injuries in children and adolescents with ADHD and the impact of ADHD medications: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 84, 63-71.

Ruiz-Goikoetxea, M., Cortese, S., Magallon, S., Aznarez-Sanado, M., Alvarez Zallo, N., Luis, E.O., de Castro-Manglano, P., Soutullo, C., Arrondo, G., 2018b. Risk of poisoning in children and adolescents with ADHD: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 8, 7584.

Rydell, M., Lundstrom, S., Gillberg, C., Lichtenstein, P., Larsson, H., 2018. Has the attention deficit hyperactivity disorder phenotype become more common in children between 2004 and 2014? Trends over 10 years from a Swedish general population sample. *J Child Psychol Psychiatry* 59, 863-871.

Samea, F., Soluki, S., Nejati, V., Zarei, M., Cortese, S., Eickhoff, S.B., Tahmasian, M., Eickhoff, C.R., 2019. Brain alterations in children/adolescents with ADHD revisited: a neuroimaging meta-analysis of 96 structural and functional studies. *Neurosci Biobehav Rev*.

Sanchez, C., Barry, C., Sabhlok, A., Russell, K., Majors, A., Kollins, S., Fuemmeler, B., 2018. Maternal pre-pregnancy obesity and child neurodevelopmental outcomes: a meta-analysis. *Obesity Reviews* 19, 464-484.

Satterstrom, F.K., Walters, R.K., Singh, T., Wigdor, E.M., Lescai, F., Demontis, D., Kosmicki, J.A., Grove, J., Stevens, C., Bybjerg-Grauholm, J., Baekvad-Hansen, M., Palmer, D.S., Maller, J.B., Nordentoft, M., Mors, O., Robinson, E.B., Hougaard, D.M., Werge, T.M., Bo Mortensen, P., Neale, B.M., Borglum, A.D., Daly, M.J., 2019. Autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder have a similar burden of rare protein-truncating variants. *Nat Neurosci* 22, 1961-1965.

Schab, D.W., Trinh, N.H., 2004. Do artificial food colors promote hyperactivity in children with hyperactive syndromes? A meta-analysis of double-blind placebo-controlled trials. *J Dev Behav Pediatr* 25, 423-434.

Schoechlin, C., Engel, R.R., 2005. Neuropsychological performance in adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis of empirical data. *Arch Clin Neuropsychol* 20, 727-744.

Schoeman, R., Liebenberg, R., 2017. The South African Society of Psychiatrists/Psychiatry Management Group management guidelines for adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *The South African journal of psychiatry : SAJP : the journal of the Society of Psychiatrists of South Africa* 23, 1060-1060.

Schoenfelder, E.N., Faraone, S.V., Kollins, S.H., 2014. Stimulant treatment of ADHD and cigarette smoking: a meta-analysis. *Pediatrics* 133, 1070-1080.

Schwartz, S., Correll, C.U., 2014. Efficacy and safety of atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a comprehensive meta-analysis and metaregression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 53, 174-187.

Scionti, N., Cavallero, M., Zogmaister, C., Marzocchi, G.M., 2019. Is Cognitive Training Effective for Improving Executive Functions in Preschoolers? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychol* 10, 2812.

Sedky, K., Bennett, D.S., Carvalho, K.S., 2014. Attention deficit hyperactivity disorder and sleep disordered breathing in pediatric populations: A meta-analysis. *Sleep Med Rev* 18, 349-356.

Seixas, M., Weiss, M., Muller, U., 2012. Systematic review of national and international guidelines on attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychopharmacol* 26, 753-765.

Septier, M., Stordeur, C., Zhang, J., Delorme, R., Cortese, S., 2019. Association between suicidal spectrum behaviors and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 103, 109-118.

Shih, P., Huang, C.C., Pan, S.C., Chiang, T.L., Guo, Y.L., 2020. Hyperactivity disorder in children related to traffic-based air pollution during pregnancy. *Environ Res* 188, 109588.

Simon, V., Czobor, P., Balint, S., Meszaros, A., Bitter, I., 2009. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 194, 204-211.

Skoglund, C., Chen, Q., D'Onofrio, B.M., Lichtenstein, P., Larsson, H., 2014. Familial confounding of the association between maternal smoking during pregnancy and ADHD in offspring. *J Child Psychol Psychiatry* 55, 61-68.

Skoglund, C., Kopp Kallner, H., Skalkidou, A., Wikstrom, A.K., Lundin, C., Hesselman, S., Wikman, A., Sundstrom Poromaa, I., 2019. Association of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder With Teenage Birth Among Women and Girls in Sweden. *JAMA Netw Open* 2, e1912463.

Solberg, B.S., Halmoy, A., Engeland, A., Igland, J., Haavik, J., Klungsoyr, K., 2018. Gender differences in psychiatric comorbidity: a population-based study of 40 000 adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Acta Psychiatr Scand* 137, 176-186.

Solmi, M., Fornaro, M., Ostinelli, E.G., Zangani, C., Croatto, G., Monaco, F., Krinitski, D., Fusar-Poli, P., Correll, C.U., 2020. Safety of 80 antidepressants, antipsychotics, anti-attention-deficit/hyperactivity medications and mood stabilizers in children and adolescents with psychiatric disorders: a large scale systematic meta-review of 78 adverse effects. *World Psychiatry* 19, 214-232.

Song, M., Dieckmann, N.F., Nigg, J.T., 2019. Addressing Discrepancies Between ADHD Prevalence and Case Identification Estimates Among U.S. Children Utilizing NSCH 2007-2012. *J Atten Disord* 23, 1691-1702.

Spencer, T.J., Brown, A., Seidman, L.J., Valera, E.M., Makris, N., Lomedico, A., Faraone, S.V., Biederman, J., 2013. Effect of psychostimulants on brain structure and function in ADHD: a qualitative literature review of magnetic resonance imaging-based neuroimaging studies. *J Clin Psychiatry* 74, 902-917.

Stein, M.A., 2008. Medical mimics and differential diagnosis in adult ADHD. *CNS Spectr* 13, 14-16.

Still, G., 1902a. The Goulstonian lectures on some abnormal physical conditions in children. Lecture 1. *Lancet*, 1008-0102, 1077-1082, 1163-1168.

Still, G., 1902b. The Goulstonian lectures on some abnormal psychical conditions in children. Lecture II. *Lancet* 1, 1077-1082.

Still, G., 1902c. The Goulstonian lectures on some abnormal psychical conditions in children. Lecture III. *Lancet* 1, 1163-1168.

Stojanovski, S., Felsky, D., Viviano, J.D., Shahab, S., Bangali, R., Burton, C.L., Devenyi, G.A., O'Donnell, L.J., Szatmari, P., Chakravarty, M.M., Ameis, S., Schachar, R., Voineskos, A.N., Wheeler, A.L., 2019. Polygenic Risk and Neural Substrates of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Youths With a History of Mild Traumatic Brain Injury. *Biol Psychiatry* 85, 408-416.

Storebo, O.J., Elmoose Andersen, M., Skoog, M., Joost Hansen, S., Simonsen, E., Pedersen, N., Tendal, B., Callesen, H.E., Faltinsen, E., Gluud, C., 2019. Social skills training for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children aged 5 to 18 years. *Cochrane Database Syst Rev* 6, Cd008223.

Storebø, O.J., Ramstad, E., Krogh, H.B., Nilausen, T.D., Skoog, M., Holmskov, M., Rosendal, S., Groth, C., Magnusson, F.L., Moreira-Maia, C.R., Gillies, D., Buch Rasmussen, K., Gauci, D., Zwi, M., Kirubakaran, R., Forsbøl, B., Simonsen, E., Gluud, C., 2015. Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Cochrane Database Syst Rev*, Cd009885.

Strine, T.W., Lesesne, C.A., Okoro, C.A., McGuire, L.C., Chapman, D.P., Balluz, L.S., Mokdad, A.H., 2006. Emotional and behavioral difficulties and impairments in everyday functioning among children with a history of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prev Chronic Dis* 3, A52.

Su, C.C., Tsai, C.Y., Tsai, T.H., Tsai, I.J., 2019. Incidence and risk of attention-deficit hyperactivity disorder in children with amblyopia: A nationwide cohort study. *Clin Exp Ophthalmol* 47, 259-264.

Sucksdorff, M., Brown, A.S., Chudal, R., Surcel, H.M., Hinkka-Yli-Salomaki, S., Cheslack-Postava, K., Gyllenberg, D., Sourander, A., 2019. Maternal Vitamin D Levels and the Risk of Offspring Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 58(19)3223-4.

Sucksdorff, M., Lehtonen, L., Chudal, R., Suominen, A., Joelsson, P., Gissler, M., Sourander, A., 2015. Preterm Birth and Poor Fetal Growth as Risk Factors of Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder. *Pediatrics* 136, e599-608.

Sun, C.K., Tseng, P.T., Wu, C.K., Li, D.J., Chen, T.Y., Stubbs, B., Carvalho, A.F., Chen, Y.W., Lin, P.Y., Cheng, Y.S., Wu, M.K., 2019a. Therapeutic effects of methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in children with borderline intellectual functioning or intellectual disability: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 9, 15908.

Sun, S., Kuja-Halkola, R., Faraone, S.V., D'Onofrio, B.M., Dalsgaard, S., Chang, Z., Larsson, H., 2019b. Association of Psychiatric Comorbidity With the Risk of Premature Death Among Children and Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA Psychiatry* 76, 1141-1149.

Sundquist, J., Ohlsson, H., Sundquist, K., Kendler, K.S., 2015. Attention-deficit/hyperactivity disorder and risk for drug use disorder: a population-based follow-up and co-relative study. *Psychol Med* 45, 977-983.

Sweeney, C.T., Sembower, M.A., Ertischek, M.D., Shiffman, S., Schnoll, S.H., 2013. Nonmedical use of prescription ADHD stimulants and preexisting patterns of drug abuse. *J Addict Dis* 32, 1-10.

Swensen, A.R., Birnbaum, H.G., Secnik, K., Marynchenko, M., Greenberg, P., Claxton, A., 2003. Attention-deficit/hyperactivity disorder: increased costs for patients and their families. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 42, 1415-1423.

- Tamminga, H.G., Reneman, L., Huizenga, H.M., Geurts, H.M., 2016. Effects of methylphenidate on executive functioning in attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan: a meta-regression analysis. *Psychol Med* 46, 1791-1807.
- Taylor, E., 2011. Antecedents of ADHD: a historical account of diagnostic concepts. *Atten Defic Hyperact Disord* 3, 69-75.
- Taylor, E., Dopfner, M., Sergeant, J., Asherson, P., Banaschewski, T., Buitelaar, J., Coghill, D., Danckaerts, M., Rothenberger, A., Sonuga-Barke, E., Steinhausen, H.C., Zuddas, A., 2004. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder-first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 13, i7-i30.
- Taylor, M.J., Martin, J., Lu, Y., Brikell, I., Lundstrom, S., Larsson, H., Lichtenstein, P., 2019. Association of Genetic Risk Factors for Psychiatric Disorders and Traits of These Disorders in a Swedish Population Twin Sample. *JAMA Psychiatry* 76, 280-289.
- Thome, J., Ehlis, A.C., Fallgatter, A.J., Krauel, K., Lange, K.W., Riederer, P., Romanos, M., Taurines, R., Tucha, O., Uzbekov, M., Gerlach, M., 2012. Biomarkers for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). A consensus report of the WFSBP task force on biological markers and the World Federation of ADHD. *World J Biol Psychiatry* 13, 379-400.
- Tseng, J.J., Lin, C.H., Lin, M.C., 2020. Long-Term Outcomes of Pediatric Enterovirus Infection in Taiwan: A Population-Based Cohort Study. *Front Pediatr* 8, 285.
- Tseng, P.T., Cheng, Y.S., Yen, C.F., Chen, Y.W., Stubbs, B., Whiteley, P., Carvalho, A.F., Li, D.J., Chen, T.Y., Yang, W.C., Tang, C.H., Chu, C.S., Yang, W.C., Liang, H.Y., Wu, C.K., Lin, P.Y., 2018. Peripheral iron levels in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 8, 788.
- Tsuji, N., Okada, T., Usami, M., Kuwabara, H., Fujita, J., Negoro, H., Kawamura, M., Iida, J., Saito, T., 2020. Effect of Continuing and Discontinuing Medications on Quality of Life After Symptomatic Remission in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry* 81, 19r13015.
- Tung, I., Li, J.J., Meza, J.I., Jezior, K.L., Kianmahd, J.S., Hentschel, P.G., O'Neil, P.M., Lee, S.S., 2016. Patterns of Comorbidity Among Girls With ADHD: A Meta-analysis. *Pediatrics* 138, e20160430.
- Tylee, D.S., Sun, J., Hess, J.L., Tahir, M.A., Sharma, E., Malik, R., Worrall, B.B., Levine, A.J., Martinson, J.J., Nejentsev, S., Speed, D., Fischer, A., Mick, E., Walker, B.R., Crawford, A., Grant, S.F.A., Polychronakos, C., Bradfield, J.P., Sleiman, P.M.A., Hakonarson, H., Ellinghaus, E., Elder, J.T., Tsoi, L.C., Trembath, R.C., Barker, J.N., Franke, A., Dehghan, A., Team, a.M.R., Consortium, I.W.G.o.t.C., Consortium, M.C.o.t.I.S.G., Registry, N.T., Group, n.W., Consortium, O.C.a.T.S.W.G.o.t.P.G., Faraone, S.V., Glatt, S.J., 2018. Genetic correlations among psychiatric and immune-related phenotypes based on genome-wide association data. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 177, 641-657.
- Tzeng, N.S., Chung, C.H., Lin, F.H., Yeh, C.B., Huang, S.Y., Lu, R.B., Chang, H.A., Kao, Y.C., Yeh, H.W., Chiang, W.S., Chou, Y.C., Tsao, C.H., Wu, Y.F., Chien, W.C., 2019. Risk of Dementia in Adults With ADHD: A Nationwide, Population-Based Cohort Study in Taiwan. *J Atten Disord* 23, 995-1006.

Vaa, T., 2014. ADHD and relative risk of accidents in road traffic: a meta-analysis. *Accid Anal Prev* 62, 415-425.

van der Schans, J., Aikman, B., de Vries, T.W., Hoekstra, P.J., Hak, E., 2017. Association Between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Asthma Among Adults: A Case-Control Study. *Chest* 151, 1406-1407.

van Hulzen, K.J.E., Scholz, C.J., Franke, B., Ripke, S., Klein, M., McQuillin, A., Sonuga-Barke, E.J., Group, P.A.W., Kelsoe, J.R., Landen, M., Andreassen, O.A., Group, P.G.C.B.D.W., Lesch, K.P., Weber, H., Faraone, S.V., Arias-Vasquez, A., Reif, A., 2017. Genetic Overlap Between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Bipolar Disorder: Evidence From Genome-wide Association Study Meta-analysis. *Biol Psychiatry* 82, 634-641.

Vidal Perera, A., 1907. *Compendio de psiquiatría infantil* 1st ed. Librería del Magisterio, Barcelona.

Vink, J.M., Schellekens, A., 2018. Relating addiction and psychiatric disorders. *Science* 361, 1323-1324.

Vysniauske, R., Verburgh, L., Oosterlaan, J., Molendijk, M.L., 2020. The Effects of Physical Exercise on Functional Outcomes in the Treatment of ADHD: A Meta-Analysis. *J Atten Disord* 24, 644-654.

Wang, H., Li, F., Miao, M., Yu, Y., Ji, H., Liu, H., Huang, R., Obel, C., Zhang, J., Li, J., 2020. Maternal spontaneous abortion and the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring: a population-based cohort study. *Hum Reprod* 35, 1211-1221.

Wang, L.J., Lee, S.Y., Chou, W.J., Lee, M.J., Tsai, C.S., Lee, T.L., Yang, C.J., Yang, K.C., Chen, C.K., Shyu, Y.C., 2019. Testicular Function After Long-Term Methylphenidate Treatment in Boys with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 29, 433-438.

Wang, Y., Huang, L., Zhang, L., Qu, Y., Mu, D., 2017. Iron Status in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 12, e0169145.

Weikard, M.A., 1799. *Der philosophische Arzt. 3 Philosophische Arzeneykunst oder von Gebrechen der Sensationen, des Verstandes, und des Willens / von M.A. Weikard. in der Andreäischen Buchhandlung, Frankfurt am Main.*

Willcutt, E.G., 2012. The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *Neurotherapeutics* 9, 490-499.

Willcutt, E.G., Nigg, J.T., Pennington, B.F., Solanto, M.V., Rohde, L.A., Tannock, R., Loo, S.K., Carlson, C.L., McBurnett, K., Lahey, B.B., 2012. Validity of DSM-IV attention deficit/hyperactivity disorder symptom dimensions and subtypes. *J Abnorm Psychol* 121, 991-1010.

Wolraich, M., Brown, L., Brown, R.T., DuPaul, G., Earls, M., Feldman, H.M., Ganiats, T.G., Kaplanek, B., Meyer, B., Perrin, J., Pierce, K., Reiff, M., Stein, M.T., Visser, S., 2011. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics* 128, 1007-1022.

World Health Organization, 2018. International statistical classification of diseases and related health problems (11th Revision).

Xu, G., Strathearn, L., Liu, B., Yang, B., Bao, W., 2018. Twenty-Year Trends in Diagnosed Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Among US Children and Adolescents, 1997-2016. *JAMA Netw Open* 1, e181471.

Yao, S., Kuja-Halkola, R., Martin, J., Lu, Y., Lichtenstein, P., Noring, C., Birgegard, A., Yilmaz, Z., Hubel, C., Watson, H., Baker, J., Almqvist, C., Thornton, L.M., Magnusson, P.K., Bulik, C.M., Larsson, H., 2019. Associations Between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Various Eating Disorders: A Swedish Nationwide Population Study Using Multiple Genetically Informative Approaches. *Biol Psychiatry* 86, 577-586.

Yeh, J.Y., Hou, T.Y., Tseng, W.T., Chen, V.C., Yang, Y.H., Kuo, T.Y., Weng, J.C., Lee, C.T., Chen, Y.L., Lee, M.J., 2020. Association Between Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Risk of Burn Injury: A Propensity-Matched Cohort Study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 16, 1249-1255.

Yi, Z., Jing, L., 2015. Prevention and treatment guidelines for attention deficit hyperactivity disorder (the 2nd edition). Peking University Medical Press, Beijing.

Young, S., Moss, D., Sedgwick, O., Fridman, M., Hodgkins, P., 2015. A meta-analysis of the prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in incarcerated populations. *Psychol Med* 45, 247-258.

Young, Z., Moghaddam, N., Tickle, A., 2020. The Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy for Adults With ADHD: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Atten Disord* 24, 875-888.

Ystrom, E., Gustavson, K., Brandlistuen, R.E., Knudsen, G.P., Magnus, P., Susser, E., Davey Smith, G., Stoltenberg, C., Suren, P., Haberg, S.E., Hornig, M., Lipkin, W.I., Nordeng, H., Reichborn-Kjennerud, T., 2017. Prenatal Exposure to Acetaminophen and Risk of ADHD. *Pediatrics* 140, e20163840.

Zang, Y., 2019. Impact of physical exercise on children with attention deficit hyperactivity disorders: Evidence through a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 98, e17980.

Zeng, Y., Tang, Y., Yue, Y., Li, W., Qiu, X., Hu, P., Tang, J., Wang, H., Yang, X., Qu, Y., Mu, D., 2019. Cumulative evidence for association of parental diabetes mellitus and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev* S0149-7634(19)30721-3.

Zhang, J., Diaz-Roman, A., Cortese, S., 2018. Meditation-based therapies for attention-deficit/hyperactivity disorder in children, adolescents and adults: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Ment Health* 21, 87-94.

Zhang, L., Reif, A., Du Rietz, E., Lagerberg, T., Butwicka, A., D'Onofrio, B.M., Johnell, K., Pedersen, N.L., Larsson, H., Chang, Z., 2020a. Comedication and Polypharmacy With ADHD Medications in Adults: A Swedish Nationwide Study. *J Atten Disord*, 1087054720923725.

Zhang, M., Wang, C., Zhang, X., Song, H., Li, Y., 2020b. Association between exposure to air pollutants and attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Health Res*, 1-13.