

Diagnostik och terapi utmanar än, trots snabb tillväxt av kunskap

Forskningsfronten flyttas snabbt framåt vad gäller neuropsykiatrisk funktionsnedsättning som debuterar under barnaår. Men sjukdomsbegreppens komplexitet är svår genomtränglig, och något nytt behandlingsgenombrott finns ännu inte.

SUSANNE BEJEROT, docent, överläkare, Norra Stockholms psykiatri
susanne.bejerot@ki.se
ANN GARDNER, med dr, överläkare, Järvapsykiatri; båda institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska institutet, Stockholm

MATS B HUMBLE, överläkare, Psykiatriskt forskningscentrum, institutionen för hälsovetenskap och medicin, Örebro universitet

ADHD, autismspektrumsvårigheter, Tourettes syndrom och psykisk utvecklingsstörning kan beskrivas som neuropsykiatriska funktionsnedsättningar med barndomsdebut, och de är ofta medfödda. Därigenom skiljer de sig från flertalet andra psykiska sjukdomar, eftersom dessa antingen debuterar senare (tex schizofreni och tvångssyndrom), sällan är kroniska (tex egentlig depression) eller kännetecknas av symtomfria perioder (tex bipolär sjukdom).

Psykiatrisk diagnostik vilar inte på en biologisk/etiologisk grund utan är en rad iakttagbara och rapporterade kluster av kliniska symtom uppfattade såsom relaterade till varandra. Till skillnad från många somatiska sjukdomar finns ännu inga objektiva laboratoriefynd som stöd för de olika psykiatriska diagnoserna. Diagnostiken kompliceras ytterligare av att en rad identiska symtom föreligger vid flera olika diagnoser; om dessa inte efterfrågas i de diagnostiska kriterierna för tillståndet i fråga tenderar de att förbises.

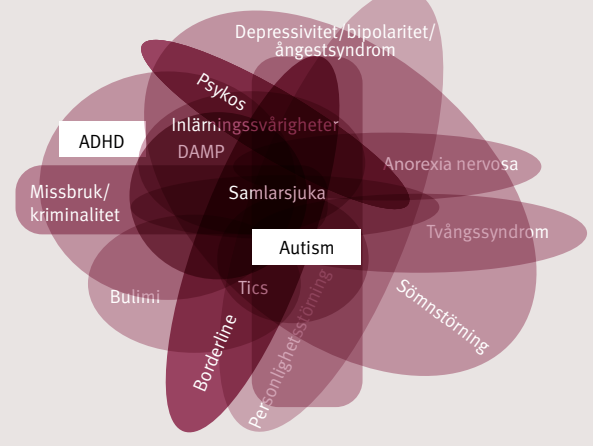
Vid de neuropsykiatriska funktionsnedsättningarna kan man förvänta att patienten uppfyller kriterier för flera olika diagnoser (Figur 1). Antalet diagnoser kan bli mer avhängigt kliniskens arbetssätt än patientens symtombild. ESSENCE-begreppet [1], som uppmärksammar en bredd av symtom hos barn före 3–5 års ålder (och som också har visat sig applicerbart hos vuxna), kan förbättra möjligheten att återspegla en mer komplett bild av patientens problematik [2].

Även genetiska studier har visat överlappningar. I en av de största genomassociationsstudierna avseende risklokal för psykisk sjukdom är fyra av dessa (två gäller kalciumkanaler) mer eller mindre gemensamma för ADHD, autismspektrumsvårigheter, bipolär sjukdom, schizofreni och egentlig depression [3].

Nya diagnoskriterier ger förändring av prevalensen

Den amerikanska psykiatriklassifikationen DSM har fram till den senaste revisionen (DSM-5) inte tillåtit att diagnosen ADHD ställs på en person med autism eller Aspergers syndrom. Personlighetsstörningsdiagnoser anses sällan tillämpliga vid neuropsykiatriska tillstånd. Inte desto mindre kan symtombilderna föreligga samtidigt. Således har det diagnostiska systemet varit överordnat symtombilden vid diagnostik.

Överlappning mellan psykiatriska diagnoser



Figur 1. Exempel på överlappningar mellan psykiatriska diagnoser.

Att diagnostiken av barnneuropsykiatriska tillstånd kan vara komplicerad illustreras av att diagnoserna autism, Aspergers syndrom och atypisk autism ställs på barn och ungdomar med normal begåvning mer än dubbelt så ofta i Stockholm som i övriga landet och västvärlden i stort [4].

Utöver lokala traditioner för diagnostiska avgränsningar (som i fallet Stockholm i relation till övriga landet) bidrar förändringar i diagnoskriterierna till prevalensförändringar. Den nya diagnoskategorin »autismspektrumsvårigheter« (som i stort ersätter autism, Aspergers syndrom och autismsliknande tillstånd) i DSM-5 beräknas medföra att mer än en fjärdedel av de normalbegåvade som tidigare skulle ha erhållit autismrelaterad diagnos inte längre kommer att ingå i denna nya diagnoskategori [5].

Komplexiteten i psykoneurologiska sjukdomsbegrepp

Tom Insel, chef för National Institute of Mental Health (NIMH), har ifrågasatt DSM-systemets validitet och tagit det uppmärksammas beslutet att inte längre stödja psykiatrisk forskning där diagnostiken vilar på enbart DSM-5 [6]. NIMH har i stället satsat på projektet Research Domain Criteria (RDoC), där man vill stödja forskning som frångår definierade psykiska sjukdomar och försöker identifiera biologiskt homogena grupper. På det sättet vill man nå ökad förståelse av

SAMMANFATTAT

En och samma psykiska symtombild kan ha vitt skiftande etiologi, och varje diagnos bör betraktas som en paraplybeteckning för ett symtompanså. **Utöver genetiska** orsaksfaktorer kan individens specifika immunsvaret vara en gemensam nämnare för ett antal olika patofysiologiska mekanismer, där både initierande omgivningsfaktorer och klinisk fenotyp kan variera i hög grad.

Det finns visst stöd för att kost och nutritionsfaktorer har betydelse för ADHD, men mer forskning krävs.

Molekylärbiologisk forskning har bidragit till ökad förståelse av patofysiologiska mekanismer, men forskningen har ännu inte levererat bredare tillämpbara behandlingsmetoder.



Stora förhoppningar har ställts till att hitta den specifika signalsubstans som orsakar olika psykiska tillstånd.

dimensionella variabler och hjärnans funktioner tvärs över kliniska fenotyper med relevans för psykiska tillstånd [7]. Man menar att forskningen måste fokusera på meningsfulla skillnader mellan relevanta kliniska populationer.

Även från barnpsykiatriskt håll har behovet av att såväl kombinera kategoriska och dimensionella perspektiv som använda skilda kriterier för klinisk diagnostik och forskningsklassifikation framförts [8]. Narkolepsi är unik bland DSM-5:s psykiatriska diagnoser genom att denna diagnos klassificeras i fem subtyper baserade inte enbart på symtombild utan även på biokemiska fynd. För svenska förhållanden finns även en orsaksfaktor: Pandemrix-vaccinationen som utlöste sjukdomen hos bärare av HLA-DQB1*0602-allelen, som föreligger hos 99 procent av narkolepsifallen [9].

När etiologiska orsaker till psykiatriska diagnoser blir kända, tex syfilisorsakad psykos, tenderar dessa diagnoser att övertas av andra specialiteter. Dessa exempel låter oss ana komplexiteten i olika psykoneurologiska sjukdomsbegrepp.

Gener och omgivningsfaktorer en grund

Mycket talar för att många psykiska sjukdomar, inte minst autismspektrumsyndrom och ADHD, uppstår utifrån en genetisk sårbarhet [10] i kombination med biologiska omgivningsfaktorer, tex kemiska ämnen i miljön, individuell sårbarhet i form av låg födelsevikt [11, 12] eller mitokondriell störning [13, 14], infektioner och ett unikt immunologiskt svar hos personen [15, 16].

Ett antal psykiska sjukdomar, framför allt schizofreni och autismspektrumsyndrom, har visat sig vara associerade med ökad förekomst av autoimmuna sjukdomar, tecken på felreglerat immunsystem, ökad cytokinaktivitet, förhöjda antikroppstitrar och mikrogliaaktivering i CNS [17, 18].

Hos en fjärdedel av mammor till barn med autism har man nyligen påvisat och identifierat antikroppar mot specifika proteiner som har en väldefinierad roll under fosterhjärnans utveckling (och som därför uttrycks mycket sparsamt hos vuxna personer) [19]. Test för kommersiellt bruk är redan på väg, vilket skulle kunna bana väg för prenatal diagnostik och därför naturligt nog givit upphov till en kritisk diskussion [20].

Ett annat aktuellt immunologiskt fynd, som dessutom kan möjliggöra en enkel, icke-invasiv behandling, är autoantikroppar mot folatreceptor-alfa, även kallat folatbindande protein. Dessa antikroppar (FRA) blockerar transporten av folsyra över blod-hjärnbarriären, vilket leder till patologiskt låg folattillgång i hjärnan men normala nivåer i perifert blod; cerebral folatbrist ger allvarliga neurologiska och autismsliknande symptom hos spädbarn [21]. Genom att behandla med kalciumfolinat (en reducerad form av folsyra som tas upp via en alternativ mekanism) kan bristen behandlas, vilket leder till markant symtomförbättring, förutsatt att tillståndet diagnostiseras och behandlas i tid.

En färsk studie har nu visat att 75 procent av 93 barn med autismspektrumstörning hade dessa antikroppar, och att en tredjedel av barnen förbättrades påtagligt av folinat [22]. En särskilt intressant aspekt är att det immunogena proteinet utsondras i mjölk, och att FRA-antikropparna har högst affinitet för den bovina varianten, som således återfinns i komjölk.

Man har också visat att mjölkfri kost reducerar antikroppstitrarna och kan leda till symtomförbättring [23].

Ett annat exempel är PANDAS/PANS (pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections/pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome) med en symtombild präglad av bl a akut debuterande tics och tvångssyndrom, urinvägssymtom, motoriska svårigheter, separationsångest och förändrad personlighet. PANDAS/PANS tros vara ett immunologiskt svar på en infektion, möjligen en streptokockinfektion [24].

Individens specifika immunsvaret kan således vara en gemensam nämnare för ett antal olika patofysiologiska mekanismer, där både initierande omgivningsfaktorer (immunisering hos modern och proteiner i kosten samt mikroorganismer) och den kliniska fenotypen kan variera i hög grad.

Stora förhoppningar om att hitta specifik signalsubstans

Stora förhoppningar har ställts till att hitta den specifika signalsubstans som orsakar olika psykiska tillstånd. När det gäller såväl ADHD som Tourettes syndrom står det klart att dopamin är involverat. Ändå är det inte på något sätt klart hur störningen av den dopaminerga funktionen har uppstått och vari den egentligen består.

När det gäller autismspektrumsyndrom finns tämligen omfattande stöd för en bristande serotonerg funktion under CNS-utvecklingen, samtidigt som höga serotoninnivåer i perifert blod varit ett paradoxalt men återkommande fynd. Nyligen har detta fått en möjlig förklaring i och med att de två varianterna av det för serotoninsyntesen nödvändiga enzymet tryptofanhydroxylas (Tph1 för periferin och Tph2 för CNS) regleras i motsatta riktningar av genexpressionsfaktorn D-vitamin [25].

Andra transmittorer som tycks inblandade i autismspektrumsyndromets patogenes är melatonin [26] och oxytocin [27], där mer forskning dock krävs innan några säkra slutsatser kan dras.

Kostfaktorer kan spela roll

Att ändrad kost kan ha god effekt på ADHD-symtom visades i en kontrollerad studie publicerad i Lancet 2011 [28]. En extremt restriktiv eliminationskost bestående av ris, päron, kokt kött, kokta grönsaker och vatten under 5 veckor hade enligt föräldrar och lärare en god effekt hos majoriteten av barnen. Under påföljande månader normaliserades kosten gradvis med bibehållen effekt hos dem som initialt hade förbättrats. Om ADHD-symtomen åter uppträdde i samband med något återintroducerat födoämne, kunde detta därmed identifieras och fortsättningsvis undvikas. Barn med ADHD och samtida somatiska symptom som allergi, huvudvärk eller mag-tarmproblem svarade bäst på denna kostbehandling.

Denna typ av diet är dock givetvis svår att introducera. Att kostfaktorer emellertid har en relevans för ADHD stöds ytterligare av att behandling med mikronutrierter (mineraler och vitaminer) i en placebokontrollerad studie förbättrade såväl ADHD-symtom som stämningsläge [29].

Mag-tarmproblem rapporteras påfallande ofta av barn och vuxna med neuropsykiatriska funktionsnedsättningar [30].



Mag-tarmproblem rapporteras påfallande ofta av barn och vuxna med neuropsykiatriska funktionsnedsättningar...

Antikroppar mot gluten och/eller kasein (huvudbeståndsdel i mjölkprotein) samt glutenkänslighet utan celiaki [31-33] är överrepresenterade fynd vid autismspektrumsyndrom, liksom ökad tarmväggspërmeabilitet i vart fjärde fall [33]. Omvänt är en rad psykiska och neurologiska symtom, inklusive ADHD, överrepresenterade vid glutenintolerans och glutenöverkänslighet [34]. Gluten- och kaseinfri kost räknas visserligen inte som evidensbaserad behandlingsform för autismspektrumsyndrom [35] eller ADHD [34], men den kan prövas i kliniken, eftersom den inte desto mindre har påtaglig effekt i vissa fall.

Det anses dock behövas omfattande och välgjorda blindade koststudier för att helt säkra slutsatser om eliminationskostens värde ska kunna dras [36], studier som tyvärr ter sig mycket svåra att genomföra.

Det finns god evidens för att supplement med omega 3-fettsyra har viss effekt på ADHD-symtom hos barn, men inte i paritet med effekten av centralstimulantia [37, 38]. Uteslutning av vissa konstgjorda färgämnen kan också ge en, om än liten behandlingseffekt. Emellertid finns frågetecken kring patienturval i dessa typer av studier, eftersom barn som sedan tidigare visat tecken på överkänslighet för födoämnen tenderar att vara överrepresenterade i studiepopulationen [36].

Behandling med läkemedel – försiktighet krävs

Behandling med centralstimulantia har en given plats vid ADHD. Senaste tillskottet är lisdexamfetamin, som är en farmakologiskt inaktiv prekursor som aktiveras till dexamfetamin i blodet och därmed antas ge lägre missbruksrisk än övriga centralstimulantia. Som vid all behandling med centralstimulantia bör dock en rad potentiellt allvarliga biverkningar beaktas.

Interner och personer med kriminell bakgrund och ADHD kan behandlas med långverkande metylfenidat med god effekt, vilket är visat genom förbättrad anpassning på anstalt [39] och färre brott hos dem som hämtat ut läkemedlet än hos dem som inte hämtat ut det [40]. Även lägre risk för bilolyckor har rapporterats bland dem som hämtat ut sådana recept [41]. Metadoxin, ett derivat av vitamin B6, är ett nytt läkemedel som saknar centralstimulerande effekt. Preparatet visar preliminärt lovande resultat hos vuxna med ADHD [42], och fas 3-studier pågår för närvarande.

Resultat från molekylärgenetisk forskning har börjat närma sig klinisk tillämpning när det gäller några specifika etiologiskt väldefinierade neuropsykiatriska tillstånd, tex fragil X-syndrom [43].

I väntan på evidens för skraddarsydda behandlingar baserade på den enskilde patientens biologiska förutsättning bör en viss försiktighet iaktas avseende farmakologisk behandling av barn med autismspektrumsyndrom. De utgör en biverkningskänslig grupp, särskilt avseende CNS-biverkningar. Forskningen visar att centralstimulantia kan vara till hjälp för barn med autismspektrumsyndrom med samtidiga ADHD-symtom [44], och neuroleptika har effekt på allvarliga beteendestörningar hos barn med autism [45]. Emellertid tyder en preliminär rapport på att neuroleptika hämmar barnets sociala utveckling och att effekten inte står sig över tid.

Behandling med ett äldre preparat, bumetanid (diuretikum), resulterade i förbättrad social förmåga hos små barn med autismspektrumsyndrom, sannolikt via effekt på kloridkanalen i GABA-receptorkomplexet [46]. De studier som publicerats hittills har emellertid mätt effekt efter endast 3 månaders behandling, varför längre studier krävs.

Alternativa behandlingar efterfrågas av patienter

Alternativa behandlingar är något som ofta efterfrågas av patienter och närstående. Vid ADHD hos barn förefaller tillskott av omega 3-fettsyra ge viss effekt [37, 38]. Cigarrettrökning liksom transdermal nikotinbehandling minskar förekomst av tics [47]. Förutom ovan nämnda mikronutrientbehandling är flertalet sk komplementära behandlingar otillräckligt studerade. Dock har melatonin och massagebehandling vid sömnproblem visst forskningsstöd [48].

Neurofeedback i form av exempelvis dataspel är en operant inlärningsmodell som avser att främja vissa EEG-mönster i hjärnan och därmed förbättra förmågan till uppmärksamhet vid ADHD. En mängd positiva studier har på senare år publicerats inom området, men när metoden jämfördes med skenbehandling, dvs en oantastlig placebometod, fann man ingen skillnad mellan behandlingsgrupperna; samtliga förbättrades [49]. Effekten av datoriserad minnesträning för barn med nedsatt arbetsminne, en metod som är vida använd i hundratals svenska skolor, verkar inte heller hålla måttet. Barnen blir snabbare i test som mäter processhastighet, men metoden resulterar inte i generaliserbara och mätbara förbättringar avseende funktion eller förmåga i hemmet eller i skolan [50].

För vuxna med ADHD har såväl individuell kognitiv beteendeterapeutisk behandling [51] som träning i grupp rapporterats ge positiva effekter [52]. Både sociala aktiviteter och kognitiv beteendeterapi förbättrade livskvalitet hos vuxna diagnostiserade med autismspektrumsyndrom [53].

Psykologiska metoder för att förbättra sömnen och skapa struktur i vardagen, kognitiva hjälpmedel för påminnefunktioner, boendestöd och liknande insatser bör erbjudas som en del i den terapeutiska arsenalen till psykiatriska patienter med särskilda behov, oavsett ålder och diagnos. Föräldrar och skolpersonal bör utbildas i att kunna stötta barn med neuropsykiatriska funktionsnedsättningar, trots att forskningsstödet inte alltid är tillfyllest [54], och vård- och omsorgspersonal bör utbildas i hur man stödjer de vuxna. En stabil stödkontakt är rimligen viktig för personer med kronisk och svår psykisk funktionsnedsättning, eftersom dessa patienter vanligen har ett svagt socialt nätverk, exekutiv funktionsnedsättning och bristande adaptiv förmåga.

Ännu inget nytt genombrott i behandlingsforskningen

Trots att dagens forskning frambringar en exponentiell tillväxt av kunskaper inom bl a genetik, molekylärbiologi och immunologi, utgör överlappningen av symtom och komplexiteten vad gäller bidragande etiologiska faktorer och patofysiologi en utmaning för förståelsen av tidigt debuterande neuropsykiatriska funktionsnedsättningar.

Vad gäller behandlingsforskningen har denna ännu inte bidragit till några genombrott vad gäller klinisk användbarhet

som kommer i närheten av Charles Bradleys upptäckt av centralstimulantia för behandling av »minimal brain damage« för snart 80 år sedan [55].

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ SUMMARY

Psychiatric diagnoses are not reflections of the aetiology of the disorder, but rather lists of symptoms with considerable overlaps, which hamper research and may cause confusion. The diagnoses of autism spectrum disorder, attention deficit hyperactivity disorder and tic disorder are often comorbid along with a number of other symptomatic syndromes. Individual immune responsivity is possibly involved in pathophysiological mechanisms. Multiple environmental factors may contribute to the clinical phenotypes. Recent research supports to some extent the involvement of dietary and nutritional factors in ADHD. In spite of impressive progress in the molecular biological understanding of the pathophysiology of these disorders, treatment options are still limited and more research is warranted.

REFERENSER

- Gillberg C. The ESSENCE in child psychiatry: Early Symptomatic Syndromes Eliciting Neurodevelopmental Clinical Examinations. *Res Dev Disabil.* 2010;31(6):1543-51.
- Plenty S, Heurlin D, Arlinde C, et al. Applying an ESSENCE framework to understanding adult autism spectrum disorder and ADHD: retrospective parent reports of childhood problems. *ScientificWorldJournal.* 2013;2013:469594.
- Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium; Genetic Risk Outcome of Psychosis (GROUP) Consortium. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet.* 2013;381(9875):1371-9.
- Magnusson C, Idring S, Dalman C. Autismspektrumtillstånd bland barn och unga i Stockholms län. Faktatblad 2014:2. Solna: Stockholms läns landsting, Centrum för epidemiologi och samhällsmedicin; 2014. <http://folkhalsoguidenslo.episerverhosting.com/upload/Psykisk%20H%C3%A4lsa/Autismspektrumtillst%C3%A5nd%20bland%20barn%20och%20unga%20i%20Stockholms%20l%C3%A4n%20Faktatblad%202014.2.pdf>
- Maenner MJ, Rice CE, Arneson CL, et al. Potential impact of DSM-5 criteria on autism spectrum disorder prevalence estimates. *JAMA Psychiatry.* 2014;71:292-300.
- Insel T. Director's blog: Transforming diagnosis. National Institute of Mental Health, 29 april 2013. <http://www.nimh.nih.gov/about/director/2013/transforming-diagnosis.shtml>
- Kapur S, Phillips AG, Insel TR. Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Mol Psychiatry.* 2012;17:1174-9.
- Rutter M. Research review: Child psychiatric diagnosis and classification: concepts, findings, challenges and potential. *J Child Psychol Psychiatry.* 2011;52:647-60.
- Szakács A, Darin N, Hallböök T. Increased childhood incidence of narcolepsy in western Sweden after H1N1 influenza vaccination. *Neurology.* 2013;80(14):1315-21.
- Abrahams BS, Geschwind, DH. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nat Rev Genet.* 2008;9:341-55.
- Hultman CM, Torráng A, Tuvblad C, et al. Birth weight and attention-deficit/hyperactivity symptoms in childhood and early adolescence: a prospective Swedish twin study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2007;46:370-7.
- Losh M, Esserman D, Ankarsäter H, et al. Lower birth weight indicates higher risk of autistic traits in discordant twin pairs. *Psychol Med.* 2012;42:1091-102.
- Frye RE, Delatorre R, Taylor H, et al. Redox metabolism abnormalities in autistic children associated with mitochondrial disease. *Transl Psychiatry.* 2013;3:e273.
- Rossignol DA, Frye RE. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2012;17:290-314.
- Onore C, Careaga M, Ashwood P. The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism. *Brain Behav Immun.* 2012;26:383-92.
- Hoekstra PJ, Dietrich A, Edwards MJ, et al. Environmental factors in Tourette syndrome. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37:1040-9.
- Gibney SM, Drexhage HA. Evidence for a dysregulated immune system in the etiology of psychiatric disorders. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2013;8:900-20.
- Patterson PH. Infekterat beteende. Stockholm: Pavus Utbildning; 2013.
- Braunschweig D, Krakowiak P, Duncanson P, et al. Autism-specific maternal autoantibodies recognize critical proteins in developing brain. *Transl Psychiatry.* 2013;3:e277.
- Underwood E. Alarm over autism test. *Science.* 2013;341:1164-7.
- Ramaekers VT, Rothenberg SP, Sequeira JM, et al. Autoantibodies to folate receptors in the cerebral folate deficiency syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352(19):1985-91.
- Frye RE, Sequeira JM, Quadros EV, et al. Cerebral folate receptor autoantibodies in autism spectrum disorder. *Mol Psychiatry.* 2013;18(3):369-81.
- Ramaekers VT, Sequeira JM, Blau N, et al. A milk-free diet downregulates folate receptor autoimmunity in cerebral folate deficiency syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2008;50(5):346-52.
- Bejerot S, Bruno K, Gerland G, et al. Misstänk PANDAS hos barn med akuta neuropsykiatriska symptom. Infektion bakom sjukdomen – långvarig antibiotikabehandling bör övervägas. *Läkartidningen.* 2013;110:CD02.
- Patrick RP, Ames BN. Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism. *FASEB J.* 2014;28(6):2398-413.
- Rossignol DA, Frye RE. Melatonin in autism spectrum disorders. *Curr Clin Pharmacol.* Epub 20 sep 2013.
- Gordon I, Vander Wyk BC, Bennett RH, et al. Oxytocin enhances brain function in children with autism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(52):20953-8.
- Pelsser LM, Frankena K, Toorman J, et al. Effects of a restricted elimination diet on the behaviour of children with attention-deficit hyperactivity disorder (INCA study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;377(9764):494-503.
- Rucklidge JJ, Frampton CM, Gorman B, et al. Vitamin-mineral treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in adults: double-blind randomized placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry.* 2014;204:306-15.
- McElhanon BO, McCracken C, Karpen S, et al. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Pediatrics.* Epub 28 apr 2014.
- Jackson JR, Eaton WW, Cascella NG, et al. Neurologic and psychiatric manifestations of celiac disease and gluten sensitivity. *Psychiatr Q.* 2012;83(1):91-102.
- Ludvigsson JF, Reichenberg A, Hultman CM, et al. A nationwide study of the association between celiac disease and the risk of autistic spectrum disorders. *JAMA Psychiatry.* 2013;70:1224-30.
- de Magistris L, Picardi A, Siniscalco D, et al. Antibodies against food antigens in patients with autistic spectrum disorders. *Biomed Res Int.* 2013;2013:729349.
- Niederhofer H, Pittschieler K. A preliminary investigation of ADHD symptoms in persons with celiac disease. *J Atten Disord.* 2006;10:200-4.
- Whiteley P, Shattock P, Knivsberg AM, et al. Gluten- and casein-free dietary intervention for autism spectrum conditions. *Front Hum Neurosci.* 2013;6:344.
- Stevenson J, Buitelaar J, Cortese S, et al. Research review: The role of diet in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder – an appraisal of the evidence on efficacy and recommendations on the design of future studies. *J Child Psychol Psychiatry.* 2014;55(5):416-27.
- Bloch MH, Qawasmi A. 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.* 2011;50:991-1000.
- Johnson M, Månsson JE, Östlund S, et al. Fatty acids in ADHD: plasma profiles in a placebo-controlled study of Omega 3/6 fatty acids in children and adolescents. *Atten Defic Hyperact Disord.* 2012;4:199-204.
- Ginsberg Y, Lindefors N. Methylphenidate treatment of adult male prison inmates with attention-deficit hyperactivity disorder: randomised double-blind placebo-controlled trial with open-label extension. *Br J Psychiatry.* 2012;200(1):68-73.
- Lichtenstein P, Halldner L, Zetterqvist J, et al. Medication for attention deficit-hyperactivity disorder and criminality. *N Engl J Med.* 2012;367(21):2006-14.
- Chang Z, Lichtenstein P, D'Onofrio BM, et al. Serious transport accidents in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and the effect of medication: a population-based study. *JAMA Psychiatry.* 2014;71(3):319-25.
- Manor I, Ben-Hayun R, Aharon-Peretz J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of extended-release metadoxine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry.* 2012;73(12):1517-23.
- Berry-Kravis E. Mechanism-based treatments in neurodevelopmental disorders: Fragile X syndrome. *Pediatr Neurol.* 2014;50(4):297-302.
- Jahromi LB, Kasari CL, McCracken JT, et al. Positive effects of methylphenidate on social communication and self-regulation in children with pervasive developmental disorders and hyperactivity. *J Autism Dev Disord.* 2009;39:395-404.
- Scahill L, McDougle CJ, Aman MG, et al. Effects of risperidone and parent training on adaptive functioning in children with pervasive developmental disorders and serious behavioral problems. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2012;51:136-46.
- Lemonnier E, Degrez C, Phelp M, et al. A randomised controlled trial of bumetanide in the treatment of autism in children. *Transl Psychiatry.* 2012;2:e202.
- Howson AL, Bath S, Ilivitsky V, et al. Clinical and attentional effects of acute nicotine treatment in Tourette's syndrome. *Eur Psychiatry.* 2004;19:102-12.
- Lofthouse N, Hendren R, Hurt E, et al. A review of complementary and alternative treatments for autism spectrum disorders. *Autism Res Treat.* 2012;2012:870391.
- van Dongen-Boomsma M, Vollebregt MA, Slaats-Willemse D, et al. A randomized placebo-controlled trial of electroencephalographic (EEG) neurofeedback in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry.* 2013;74:821-7.
- Egeland J, Aarlien AK, Saunes BK. Few effects of far transfer of working memory training in ADHD: a randomized controlled trial. *PLoS One.* 2013;8:e75660.
- Safren SA, Sprich S, Mimiaga MJ, et al. Cognitive behavioral therapy vs relaxation with educational support for medication-treated adults with ADHD and persistent symptoms: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;304:875-80.
- Hirvikoski T, Waaler E, Alfredsson J, et al. Reduced ADHD symptoms in adults with ADHD after structured skills training group: results from a randomized controlled trial. *Behav Res Ther.* 2011;49:175-85.
- Hesselmark E, Plenty S, Bejerot S. Group cognitive behavioural therapy and group recreational activity for adults with autism spectrum disorders: a preliminary randomized controlled trial. *Autism.* 2013;18(6):672-83.
- Zwi M, Jones H, Thorgaard C, et al. Parent training interventions for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children aged 5 to 18 years. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;CD003018.
- Bradley C. The behavior of children receiving Benzedrine. *Am J Psychiatry.* 1937;94:577-85.