

Trouble du déficit d'attention-hyperactivité (TDA-H) de l'enfant et de l'adolescent: nouvelles perspectives

Michel Bader

Unité de Recherche, Service Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent (SUPEA), DP CHUV, Lausanne, Switzerland

Funding / potential competing interests: No financial support and no other potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Summary

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in childhood: new perspectives

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children and adolescents is the most frequent pathology in child psychiatry and affects 3%–7% of children worldwide. ADHD in childhood is very often associated with co-morbidities such as behaviour problems, emotional instability and learning disorders. The developmental impact of ADHD symptoms has to be evaluated carefully as well the specificity of each clinical context (for instance comorbidities, socio-familial context). The treatments have to be multi-modal, with the goal to determine the priorities for interventions. While psychostimulants have been the focus of debate in the last decades, new approaches have recently focused with more interest in the care of children and adolescents with ADHD. The new options include: no stimulant drugs such as atomoxetine, specific behaviour approaches focused on ADHD core symptoms, as well cognitive training, e.g. cognitive remediation and neuro-feedback.

Key words: Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)

Historique

Le syndrome du TDA-H n'est pas une nouveauté à la mode comme le prétendent certains contradicteurs. La première description pertinente des problèmes attentionnels a été faite en 1798 par Sir Alexander Crichton, tandis que le comportement «bougon» a été décrit en 1846 par le médecin allemand Heinrich Hoffmann sous la forme de trois dessins dans l'histoire de *Zappel-Philipp*. Les étapes suivantes de la tradition anglophone comportent en 1902 les descriptions des troubles de l'attention et hyperactifs par le pédiatre anglais Sir Georges Still, puis les mises en relation entre les symptômes du concept actuel de TDA-H avec les symptômes observés lors de l'encéphalite épidémique de 1917–1918 qui a servi de point de repère pour le développement progressif des hypothèses neurobiologiques. Dans la tradition francophone, la première description clinique remonte à 1896 par Bourneville avec le concept d'*instabilité* qui a été décrit de manière plus détaillée en 1905 par Philippe et Paul-Boncour.

Correspondance:

Michel Bader, MD
Unité de Recherche, SUPEA
25A, rue du Bugnon
CH-1011 Lausanne CHUV
Switzerland
michel.bader[at]chuv.ch

Les travaux de Dupré (1912), de Heuyer (1914) et Wallon (1925) ont développé le concept d'*instabilité psychomotrice*, qui continue à être une notion de référence dans la pédopsychiatrie française, en insistant sur les relations entre le comportement moteur et le fonctionnement mental. L'étape suivante a été la prescription d'une amphétamine en 1937 par Bradley pour des enfants hyperactifs et impulsifs ayant des problèmes d'apprentissages scolaires, suivi à partir des années 1960 par la reconnaissance de l'indication des psychostimulants dans l'hyperactivité de l'enfant. Les points de repères conceptuels ont ensuite été la notion du *hyperkinetic behaviour syndrome* de Laufer en 1957, puis les concepts de *minimal brain damage* dans les années 1950 et de *minimal brain dysfunction* dans les années 1960. Sous l'influence conjuguée de recherches cliniques, pharmacologiques et neurobiologiques, les critères diagnostiques de ce syndrome se sont affinés lors des différentes classifications internationales pour aboutir actuellement aux critères du DSM-IV qui reste la référence des études internationales dans l'attente du futur DSM-V [1]. Le DSM-IV distingue trois sous-types de TDA-H selon la prédominance des symptômes: un type mixte combinant déficit d'attention et hyperactivité, un type où le déficit d'attention est prédominant et un type où l'hyperactivité est prédominante. Mais l'expérience clinique et les études récentes montrent l'importance de prendre aussi en considération une compréhension dimensionnelle des troubles, qui se distribuent selon un continuum dans la population, car la distinction catégorielle entre le normal et le pathologique a surtout une valeur pragmatique pour faciliter les décisions cliniques.

Le TDA-H

Le trouble du déficit d'attention avec/sans hyperactivité et impulsivité (TDA-H) de l'enfant et de l'adolescent est l'entité clinique la plus fréquente en pédopsychiatrie avec une prévalence entre 3% et 7% [2]. La triade classique du déficit d'attention-hyperactivité (TDA-H) de l'enfant et de l'adolescent – trouble de l'attention, hyperactivité et impulsivité –, est souvent associée à des difficultés exécutives dans la vie quotidienne, comme en particulier au niveau de la planification, de l'organisation, de la temporalité, de la régulation attentionnelle et des réponses [3]. Les troubles associés les plus fréquents sont ceux touchant les sphères comportementales et émotionnelles, ainsi que les troubles de l'apprentissage comme la dyslexie-dysorthographe ou la dyscalculie ainsi que les troubles de la coordination. La

démarche clinique doit investiguer de manière détaillée les symptômes évocateurs d'un TDA-H en les mettant en perspectives avec les éléments anamnestiques, les dimensions développementales, les caractéristiques du sujet et de son environnement socio-familial ainsi que la présence ou l'absence de troubles associés, ceci afin de définir les attitudes thérapeutiques indiquées et prioritaires pour chaque sujet. L'utilisation de questionnaires (par ex. Conners, BRIEF) et de bilans neuropsychologiques est un complément à l'examen clinique, mais ne peut en aucun cas être le fondement de l'établissement d'un diagnostic de TDA-H.

Bien que les traitements actuels ont fait preuve de leur efficacité (par ex. MTA Study), il reste encore des besoins cliniques importants à améliorer. D'une part, les effets positifs des traitements médicamenteux ont tendance à diminuer avec le temps comme le montre les investigations à long terme de la MTA Study [4, 5]. La compliance sur la durée aux psychostimulants est assez faible [6], et les effets secondaires typiques, comme les troubles de l'appétit et du sommeil, peuvent entraîner des arrêts de prise de médicaments. Les approches cognitivo-comportementales ont souvent des effets positifs sur les relations familiales et diminuent dans un premier temps les difficultés d'un enfant, mais leurs effets sur la durée ont tendance à être moins efficaces qu'espéré sur les symptômes centraux du TDA-H [7, 8].

Les recherches cliniques et neurobiologiques récentes ont permis de préciser les points suivants: complexité des facteurs génétiques et développementaux dans l'expression des symptômes chez un sujet, présence de dysfonctionnements liés à des structures cérébrales et à des circuits neuro-naux, diversité des profils cliniques et neuropsychologiques nécessitant à terme de nouveaux critères diagnostiques prenant aussi plus en compte les composantes dimensionnelles des symptômes, recherche d'endophénotypes pour préciser les caractéristiques des différents profils cliniques [9].

Sur le plan médicamenteux, les nouvelles médications dont l'efficacité est prouvée par des études cliniques concernent pour l'instant des nouveaux psychostimulants, comme en particulier une préparation d'amphétamine-dextroamphétamine (Adderall®) et la lisdexamfetamine (Vyvanse®), alors que l'atomoxétine continue à être la seconde alternative après les psychostimulants.

Des recherches neurobiologiques et cliniques ont signalé l'intérêt des approches cognitives, en particulier sous la forme de programmes informatisés de remédiation cognitive et de neurofeedback. Mais des études scientifiques doivent encore confirmer l'efficacité de ces approches neurocognitives chez les enfants et adolescents ayant un TDA-H.

Les dimensions familiales et sociales représentent également un aspect important de l'expression des symptômes liés au TDA-H et à ses répercussions sur le plan des relations familiales et interpersonnelles. L'expérience clinique montre l'importance de prendre également en considération les facteurs familiaux et sociaux en déterminant leurs caractéristiques propres à chaque situation clinique.

De leur côté, l'efficacité des régimes alimentaires dans le TDA-H, en particulier la prise d'omega 3 et 6, n'est pas encore confirmée scientifiquement et leur spécificité reste à être établie par la poursuite d'études scientifiques rigou-

reuses. Pour ces raisons, les questions relatives aux régimes alimentaires ne sont pas développés dans cet article.

Cet article se propose d'exposer ces nouvelles perspectives thérapeutiques afin de fournir des pistes utiles pour les intervenants de premier recours impliqués dans l'investigation et la prise en charge d'enfants et d'adolescents présentant des symptômes évocateurs d'un TDA-H.

Perspectives développementales du TDA-H

Les données récentes des recherches neurobiologiques et neuropsychologiques ainsi que les études cliniques du jeune enfant à l'âge adulte montrent que le TDA-H n'est pas un syndrome statique lié à des dysfonctionnements fixés, mais il doit être compris en terme de processus développementaux sous-jacents [10]. Cette perspective développementale ouvre la voie à la fois à des interventions précoces ciblées sur certaines caractéristiques symptomatiques et sur des aménagements des cadres d'interventions tenant compte des modifications au cours du développement. Cette dimension développementale du TDA-H doit aussi intégrer l'hétérogénéité des profils cliniques liés au TDA-H, aux différentes constellations de troubles associés et de contextes socio-familiaux.

Dans ce contexte heuristique, les recherches actuelles essayent de repérer des endophénotypes qui permettraient d'intégrer l'interaction entre les différentes dimensions des facteurs de risque, tout en tenant compte des caractéristiques de leur expression suivant les étapes du processus développemental, afin d'élaborer de nouveaux modèles de compréhension des profils cliniques de TDA-H [11], et de développer de nouvelles stratégies d'interventions selon la période du cycle de la vie des patients [9].

Perspectives neurobiologiques du TDA-H

Les hypothèses neurobiologiques récentes signalent des dysfonctionnements de neurotransmetteurs – en particulier la dopamine et la noradrénaline –, et au niveau de certains circuits neuronaux, comme par exemple les dysfonctionnements des circuits «cool» fronto inférieur-striatés-partieto-temporal et cérébelleux impliqués dans l'inhibition, l'attention et la temporalité, et des circuits «hot» ventro-médian fontal-orbito-latéral frontal-temporal et limbiques avec en particulier des régions amygdaliennes impliqués dans la régulation de la motivation et des affects [12].

Il est intéressant de relever que ces distinctions de circuits neuronaux et de structures cérébrales impliquées selon les différents profils cliniques se retrouvent dans une certaine mesure dans la distinction entre le pôle hyperactif-impulsif et le pôle attentionnel qui ont tendance à déjà être observés à l'âge préscolaire [13].

Dans l'attente de nouvelles données permettant une meilleure intégration des liens entre les données neurobiologiques et l'hétérogénéité des profils cliniques, les implications pratiques des recherches neurobiologiques actuelles se situent à différents niveaux: meilleures compréhension des processus cérébraux sous-jacents selon les profils cliniques,

en particulier par rapport aux aspects pharmacologiques et neuropsychologiques, prise en compte plus spécifiques des implications des symptômes centraux du TDA-H dans les stratégies thérapeutiques (par ex. inhibition de réponse, difficultés attentionnelles, mémoire de travail, organisation, régulation motivationnelle, temporalité), et intérêt grandissant pour l'évaluation scientifique d'approches cognitives (par ex. remédiation cognitive informatisée, neurofeedback).

Les traitements médicamenteux du TDA-H

Les psychostimulants

Le méthylphénidate (MPH, Ritalin®, Ritalin SR®, Ritalin LA®, Medikinet®, Medikinet MR®, Concerta®) et le dexméthylphénidate (Focalin®) qui est l'énantiomère actif du méthylphénidate, sont le traitement de premier choix du TDA-H de l'enfant et de l'adolescent en Suisse. Les formes à action immédiate (Ritalin®, Medikinet®) permettent d'évaluer le dosage efficace et approprié pour un sujet qui peuvent être prises 2 à 3 fois par jour selon les besoins. Les formes à action prolongée (Ritalin SR®, Ritalin LA®, Medikinet MR®, Concerta®) ont l'avantage de permettre une prise unique le matin qui diminue la fluctuation des effets au cours de la journée selon les profils pharmacocinétique de chaque préparation, et d'augmenter la compliance en particulier chez les adolescents avec TDA-H qui ont souvent des difficultés à prendre leur médication en-dehors du cadre familial. Les dosages de MPH chez l'enfant et l'adolescent TDA-H ne dépassent pas en principe 1 mg/kg/j avec un dosage maximum jusque vers 60 mg/j.

D'autres psychostimulants ayant obtenu une autorisation dans les pays nord-américains sont des préparations intéressantes d'après les études et l'expérience clinique des collègues nord-américains, en particulier une préparation d'amphétamine-dextroamphétamine (Adderall®) et de lisdexamfetamine (Vyvanse®) qui ne sont à ce jour malheureusement pas disponibles en Suisse.

L'augmentation de la prescription de psychostimulants lors de ces dernières années au niveau mondial, et aussi en Suisse, n'est semble-t-il pas actuellement inquiétant, mais cette modification des pratiques médicales nécessite des réflexions sur la qualité de l'établissement des diagnostics de TDA-H, sur les modalités de prescriptions [14] et sur l'attention particulière à porter sur des patients toxicomanes qui sont à risque d'abus de MPH dangereux en cas d'injection [15]. Des études sont nécessaires pour préciser la présence de consommation abusive de psychostimulants dans la population de patients ayant un TDA-H et dans certains groupes à risque, comme par exemple les toxicomanes, les étudiants et les participants à des soirées récréatives.

Les non-stimulants

La médication de second choix en Suisse est l'atomoxétine (ATX, Strattera®) qui est un inhibiteur spécifique du transport de la noradrénaline, et qui augmente aussi de manière sélective le taux de dopamine dans le cortex préfrontal droit.

Le dosage initial d'atomoxétine est de 10 mg/j chez l'enfant et l'adolescent avec une augmentation progressive pour atteindre un dosage recommandé de 1,2 mg/kg/j. Plusieurs études ont montré son efficacité chez l'enfant et l'adolescent ayant un TDA-H [16, 17]. Une étude signale que les sujets répondant le mieux à l'ATX sont ceux qui commencent à présenter des signes cliniques d'amélioration à partir de la 4^e semaine de prise du médicament [18]. Les effets secondaires peuvent être par ex. des nausées, des sensations d'étourdissement, de la fatigue et parfois des effets sur l'humeur, comme de l'anxiété ou de la dépression, voire même très rarement des idées suicidaires [19].

D'autres types de médicaments, comme le bupropion, le modafinil ou la guanfacine, ne sont pas homologués à ce jour par Swissmedic pour le TDA-H de l'enfant et de l'adolescent, et leur prescription se font en label off, dans l'attente de nouvelles études et d'autorisations des autorités de santé publique compétentes en Amérique du Nord et en Europe.

Les traitements non-médicamenteux du TDA-H

Des interventions psycho-éducatives concernant des enfants ayant un TDA-H, des parents et des enseignants, se sont développées depuis la fin des années 1970 sous la forme de programmes de «training» ou de «coaching» parental, puis d'interventions centrées sur les enfants et ensuite sur les adolescents avec un TDA-H [3]. Des études qualitatives vont dans le sens de l'expérience clinique selon laquelle ces approches entraînent souvent une amélioration significative des comportements parentaux, des relations familiales et du fonctionnement psychosocial de l'enfant souffrant avec un TDA-H [8].

Les approches psychothérapeutiques cognitivo-comportementales des enfants et des adolescents TDA-H ont été la seconde étape avec le développement progressif de stratégies spécifiques prenant en compte les caractéristiques du TDA-H, liées à la triade classique inattention/hyperactivité/impulsivité, ainsi que les problèmes exécutifs dans la vie quotidienne.

Des études récentes confirment l'intérêt de ces thérapies cognitivo-comportementales chez les enfants et les adolescents avec un TDA-H [20]. Ces interventions structurées par étape, peuvent être individuelles ou en groupe (enfants avec un TDA-H ou parents d'enfants avec un TDA-H) avec une durée en général fixée dans le temps.

Mais la diminution de l'impact sur la durée des traitements médicamenteux et des approches cognitivo-comportementales, nous amène cliniquement à envisager également d'autres approches psychothérapeutiques selon les situations clinique, la nature des troubles associés et le contexte socio-familial. Notre expérience clinique nous montre l'intérêt dans certains cas de réaliser aussi des approches psychothérapeutiques psychodynamiques et familiales. Selon les cas et les étapes du processus développemental, les interventions peuvent être centrées sur les conflits psychiques et/ou sur les problématiques familiales. Les interventions sur le fonctionnement psychique de l'enfant avec un TDA-H (par ex. confiance de soi, prise de conscience de ses difficultés intrinsèques et aussi de ses

ressources personnelles) et sur son environnement familial ont un effet sur les facteurs modérateurs de l'expression du TDA-H.

Les points importants sont la capacité des thérapeutes de prendre à la fois en considération les caractéristiques des problèmes posés par le TDA-H et les spécificités de chaque situation afin de permettre une action globale sur les souffrances et les difficultés des enfants et des adolescents TDA-H, tout en prenant en considération leur entourage.

Les approches neurocognitives du TDA-H

Depuis le nouveau millénaire, les approches neurocognitives bénéficient d'un intérêt croissant et concernent au premier plan les entraînements cognitifs et le neurofeedback.

Les programmes de remédiation cognitive se centrent actuellement sur l'attention et la mémoire de travail qui font partie des domaines neuropsychologiques impliqués dans les symptômes du TDA-H. Se basant sur la plasticité cérébrale, l'hypothèse que l'entraînement de fonctions cognitives peut réduire les difficultés neuropsychologiques des patients avec un TDA-H [21]. Le programme de remédiation cognitive centré sur la mémoire de travail développé par Torkel Klingberg pour les enfants et les adolescents TDA-H, puis aussi pour les adultes TDA-H, améliore de manière significative les capacités de mémoire de travail selon plusieurs études [22, 23]. La durée de l'impact des modifications induites par ce type de training cognitif sur la mémoire de travail et l'attention reste une question ouverte, comme d'ailleurs le degré d'effets de ces programmes informatisés sur d'autres domaines cognitifs. Des études chez des adultes suggèrent que ces effets sont liés à une augmentation des activations préfrontales et pariétales [24] ainsi que des modifications au niveau de récepteurs à la dopamine [25]. D'autres recherches sont nécessaires pour préciser les effets de ces trainings cognitifs avant de les généraliser dans des programmes d'intervention chez les enfants avec un TDA-H.

Le neurofeedback représente une autre approche neurocognitive qui suscite un intérêt récent par rapport aux enfants et adolescents avec une TDA-H. Les EEG chez les enfants TDA-H montrent typiquement une augmentation de l'activation des ondes theta et une diminution de l'activation des ondes beta durant des conditions de resting state aussi bien que durant des tâches d'attention [26]. Des études sur des composantes plus tardives (latence >300 ms) signalent une réduction des variations contingentes négatives (CNV) chez les enfants TDA-H [27]. Les objectifs du neurofeedback est l'acquisition d'un auto-contrôle sur certains patterns d'activités cérébrales dans la vie quotidienne. Les entraînements d'activations theta et beta ainsi que des potentiels corticaux lents (SCP) ont été réalisés chez des enfants TDA-H. Une étude récente sur 102 enfants TDA-H âgés entre 8 et 12 ans signale des modifications significatives liées à un entraînement de SCP avec une augmentation des CNV et une réduction importantes des symptômes liés au TDA-H [28]. Une recherche suisse récente sur 13 enfants TDA-H ayant réalisé un entraînement de 36 séances constate une normalisation des fréquences individuelles, des appren-

tissages partiels pour des paramètres liés au gyrus cingulaire antérieur, associés à une amélioration clinique [29].

Le paradigme du neurofeedback est une piste intéressante dont la nature des effets et les impacts sur les symptômes liés au TDA-H doivent encore être précisé et confirmé par d'autres études.

Les approches cognitives du TDA-H – comme les entraînements de remédiation cognitive ou les paradigmes de neurofeedback – semblent actuellement être des pistes intéressantes dans les prises en charge multidimensionnelles du TDA-H, mais elles ne remplacent pas l'investigation clinique rigoureuse ni les autres modalités d'intervention.

Conclusion

Le TDA-H de l'enfant et de l'adolescent est un syndrome fréquemment rencontré dans la pratique clinique, qui est très souvent accompagnée d'une comorbidité psychiatrique. Les dimensions développementales de l'expression des symptômes doivent être prises en considération ainsi que les spécificités des situations cliniques (par ex. troubles associés, contexte socio-familial).

Les prises en charge doivent être pluridimensionnelles en tenant compte de la spécificité de chaque situation et de la priorité des mesures appropriées. Les psychostimulants restent la médication de premier choix, mais l'atomoxétine peut être une alternative intéressante. La diminution de l'effet sur la durée des médications ainsi que les problèmes de compliance rendent d'autant plus nécessaire les autres types de traitement. Les approches de type coaching et psychothérapeutiques représentent des options très importantes dans la prise en charge du TDA-H. De nouvelles approches neurocognitives – comme les trainings cognitifs et le paradigme de neurofeedback – semblent être des nouveaux moyens d'intervention intéressants, mais dont la nature des effets et leur durée doivent encore être confirmé par des recherches supplémentaires.

Références

- 1 DSM-IV-TR. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 4^e Ed. Paris: American Psychiatric Association, Masson; 2003.
- 2 Biedermann J, Faraone S. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2005;366:237–48.
- 3 Barkley RA. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. A Handbook for Diagnosis and Treatment. 3. ed. New York: Guilfor Press; 2006.
- 4 Jensen PS, Arnold LE, Swanson JM, Vitiello B, Abikoff HB, Greenhill LL, et al. 3-year follow-up of the NIMH MTA study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46:989–1002.
- 5 Molina BSG, Hinshaw SP, Swanson JM, Arnold LE, Vitiello B, Jensen PS, et al., and the MTA Cooperative Group. MTA at 8 years: Prospective follow-up of children treated for combined-type ADHD in a multisite study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48:484–500.
- 6 Weiss MD, Gadow K, Wasdell MB. Effectiveness outcomes in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:38–45.
- 7 Antshel KM, Barkley R. Psychosocial interventions in attention deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2008;17:421–37.
- 8 Pelham WE, Jr, Fabiano GA. Evidence based psychosocial treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2008;37:184–214.
- 9 Sonuga-Barke EJS, Halperin JM. Developmental phenotypes and causal pathways in attention deficit/hyperactivity disorder: potential targets for early intervention? *J Child Psychol Psychiatry*. 2010;51:368–89.
- 10 Schmidt S, Peterman F. Developmental psychopathology of ADHD. *Zeitschrift für Psychiatrie Psychologie und Psychotherapie*. 2008;56:265–74.

- 11 Castellanos FX, Sonuga-Barke EJS, Milham MP, Tannock R. Characterizing cognition in ADHD: Beyond executive dysfunction. *Trends Cogn Sci.* 2006;10:117–23.
- 12 Rubia K. “Cool” inferior frontostriatal dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder versus “hot” ventromedial orbitofrontal-limbic dysfunction in conduct disorder: a review. *Biol Psychiatry.* 2011;69:e69–87.
- 13 Hardy KK, Kollins SH, Murray DW, Riddle MA, Greenhill L, Cunningham C, et al. Factor structure of parent- and teacher-rated attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in the Preschoolers with Attention-deficit/hyperactivity disorder Treatment Study (PATS). *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2007;17:621–33.
- 14 McCabe SE, Cranford JA, West BT. Trends in prescription drug abuse and dependence, co-occurrence with other substance use disorders, and treatment utilization: Results from two national surveys. *Addict Behav.* 2008;33:1297–305.
- 15 Bruggisser M, Bodmer M, Liechti ME. Missbrauch von Methylphenidat – ein Problem in der Schweiz? *Praxis.* 2012;101:299–305.
- 16 Michelson D, Allen AJ, Busner J, et al. Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry.* 2002;159:1896–1901.
- 17 Kratochvil CJ, Wilens TE, Greenhill LL, Gao H, Baker KD, Feldman PD, et al. Effects of long-term atomoxetine treatment for young children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006;45:919–27.
- 18 Newcorn JH, Sutton VK, Weiss MD, Sumner CR. Clinical responses to atomoxetine in attention-deficit/hyperactivity disorder: the Integrated Data Exploratory Analysis (IDEA) Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2009;48:511–18.
- 19 Bangs ME, Tauscher-Wisniewski S, Polzer J, Zhanj S, Acharya N, Desaiiah D, et al. Meta-analysis of suicide-related behavior events in patients treated with atomoxetine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2008;47:209–18.
- 20 Toplak ME, Connors L, Shuster J, Knezevic B, Parks S. Review of cognitive, cognitive-behavioral, and neural-based interventions for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Clin Psychol Rev.* 2008;28:801–23.
- 21 Halperin JM, Healey DM. The influences of environmental enrichment, cognitive enhancement, and physical exercise on brain development: can we alter the developmental trajectory of ADHD? *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35:621–34.
- 22 Klingberg T, Fernell E, Olesen PJ, Johnson M, Gustafsson P, Dahlstrom K, et al. Computerized training of working memory in children with ADHD – a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2005;44:177–86.
- 23 Holmes J, Gathercole SE, Dunning DL. Adaptive training leads to sustained enhancement of poor working memory in children. *Developmental Science.* 2009;12:F9–15.
- 24 Olesen PJ, Westerberg H, Klingberg T. Increased prefrontal and parietal activity after training of working memory. *Nat Neurosc.* 2004;7:75–9.
- 25 McNab F, Varrone A, Farde L, Jucaite A, Bystritsky P, Forssberg H, et al. Changes in cortical dopamine D1 receptor binding associated with cognitive training. *Science.* 2009;323:800–2.
- 26 Barry RJ, Clarke AR. Spontaneous EEG oscillations in children, adolescents, and adults: typical development, and pathological aspects in relation to AD/HD. *J Psychophysiol.* 2009;23:157–73.
- 27 Banaschewski T, Brandeis D, Heinrich H, Albrecht B, Woerner W, Bruner E, et al. Association of ADHD and conduct disorder – brain electrical evidence for the existence of a distinct subtype. *J Child Psychol Psychiatry.* 2003;44:356–76.
- 28 Wangler S, Gevensleben H, Albrecht B, Studer P, Rothenberger A, Moll GM, et al. Neurofeedback in children with ADHD: Specific event-related potential findings of a randomized controlled trial. *Clin Neuro-psychol.* 2011;122:942–50.
- 29 Liechti MD, Maurizio S, Heinrich H, Jäncke L, Meier L, Steinhausen H-C, et al. First clinical trial of tomographic neurofeedback in attention-deficit/hyperactivity disorder: Evaluation of voluntary cortical control. *Clin Neurophysiol.* 2012;123(10):1989–2005.