



FACULTEIT PSYCHOLOGIE EN
PEDAGOGISCHE WETENSCHAPPEN

Universiteit Gent
Faculteit Psychologie en Pedagogische Wetenschappen
Academiejaar 2007-2008
Eerste Examenperiode

HET EFFECT VAN PSYCHOSTIMULANTIA OP NACHTELIJKE DIURESE: EEN
VERKLARING VOOR DE VERHOOGDE COMORBIDITEIT TUSSEN
AANDACHTSTEKORTSTOORNIS MET HYPERACTIVITEIT EN ENURESIS

Scriptie neergelegd tot het behalen van de graad van Licentiaat in de Psychologie,
Optie Klinische Psychologie
door
Charlotte Van Herzeele

Promotor: Prof. Dr. H. Roeyers
Begeleiding: Dr. D. Baeyens

Dankwoord

Dit dankwoord stelt me in de gelegenheid om enkele mensen te bedanken zonder wie ik deze scriptie niet had kunnen voltooien.

Vooreerst wil ik mijn promotor, Prof. Dr. H. Roeyers, bedanken. Het zijn immers zijn leerrijke en aangename colleges die mijn interesse voor ontwikkelingsstoornissen versterkten. Tevens wil ik hem ook bedanken voor de mogelijkheid die hij me geboden heeft om met dit boeiend onderzoeksthema aan de slag te kunnen gaan.

Mijn begeleider, Dr. D. Baeyens, wil ik bedanken voor het realiseerbaar maken van het onderzoek, het kritisch doorlezen van mijn teksten, de snelle en constructieve feedback, de gedrevenheid, de positieve ingesteldheid, het geven van tips en het aanwijzen van literatuur.

Verder wil ik ook alle ouders en kinderen bedanken die deelnamen aan het onderzoek. Zonder hen was deze scriptie nooit tot stand kunnen komen.

Tenslotte wil ik ook mijn ouders en mijn verloofde Kenny in dit dankwoord vermelden. Mijn ouders, zij hebben me de kans gegeven om te studeren. Ik dank hen en Kenny voor hun vertrouwen in mijn mogelijkheden gedurende de voorbije vijf jaar en voor hun emotionele steun. Bedankt.

Abstract

Inleiding: Het huidige onderzoek tracht een verklaring te bieden voor de verhoogde comorbiditeit tussen aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD) en enuresis. Meer specifiek toonde een voorgaande pilootstudie aan dat methylfenidaat verantwoordelijk zou kunnen zijn voor de associatie tussen beide stoornissen. Methylfenidaat is de frequentst gehanteerde behandeling voor kinderen met ADHD. Het huidige onderzoek stelt zich tot doel de pilootstudie te herbevestigen en maakt daarbij gebruik van het renine angiotensine aldosteron systeem (RAAS) als theoretische verklaring.

Methode: Veertien kinderen gediagnosticeerd met ADHD, waarvan twaalf jongens en twee meisjes met een leeftijdsrange van 7 tot 16 jaar vulden een registratieopdracht in. Vier opeenvolgende dagen met en vier opeenvolgende dagen zonder methylfenidaat werd de nachtelijke diurese (in ml) gemeten. Deze registratieopdracht bestond uit een dag- en een nachtkalender met variabelen bepaald door de Belgische Consensus Werkgroep voor de behandeling van enuresis. De diagnose ADHD werd herbevestigd op basis van een multi-methodisch, multi-informant assessment.

Resultaten: Methylfenidaat leidt niet tot een verhoging in nachtelijke diurese bij kinderen met ADHD. Vermoedelijk leidt methylfenidaat wel tot een verminderde vochtinname overdag, wat de nachtelijke diurese verlaagd. Bovendien slaapt men minder door de inname van methylfenidaat, wat een bevestiging is van voorgaande onderzoeken. De resultaten worden niet vertekend door bijkomende effecten van methylfenidaat.

Conclusie: Op basis van het huidige onderzoek zijn er geen indicaties dat de behandeling van ADHD met methylfenidaat enuresis induceert.

Inleiding

Een van de meest voorkomende ontwikkelingsstoornissen is de aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD). Aangezien de meeste symptomen van inattentiviteit, impulsiviteit en hyperactiviteit terug te brengen zijn tot disfuncties van dopaminerge netwerken, wordt een kind met ADHD het vaakst behandeld met psychostimulantia, al dan niet in combinatie met psychotherapie. Zoals elke medicatie hebben ook de frequentst voorgeschreven psychostimulantia bijwerkingen. Hypothetisch zou toediening van psychostimulantia enuresis kunnen induceren. Psychostimulantia zouden overdag kunnen leiden tot verhoogde water- en sodiumretentie die nadien 's nachts weer wordt vrijgegeven. Een verhoogde nachtelijke diurese kan vervolgens leiden tot polyurie, een subtype van enuresis. Deze bijwerking wordt tot dusver onderschat maar biedt een verklaring voor de verhoogde comorbiditeit tussen ADHD en enuresis. Het huidige onderzoek brengt dit in kaart door het specifieke effect van methylfenidaat op enuresis in het algemeen en op nachtelijke diurese in het bijzonder uit te diepen bij kinderen met ADHD.

Definitie

De aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD) wordt gekenmerkt door drie clusters van problemen: inattentiviteit, impulsiviteit en hyperactiviteit. Afhankelijk van de soort problemen die het kind ondervindt, kan men drie subtypes onderscheiden. De aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD), overwegend onoplettendheid type (ADHD-IA), ADHD overwegend hyperactief impulsief type (ADHD-HYP) en ten slotte ADHD gecombineerde type (ADHD-COM), dit wanneer men zowel problemen ondervindt met inattentiviteit, als met hyperactiviteit en impulsiviteit (American Psychiatric Association [APA], 2000). Deze categorisatie is enkel gebaseerd op observeerbare symptomen.

De conceptualisatie door de Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders, vierde herziene editie (DSM-IV-TR; APA, 2000) en de International Classification of Diseases (ICD-10, World Health Organisation [WHO], 1992) is verschillend. De DSM-IV-TR (APA, 2000) vereist het pervasiviteitscriterium, namelijk dat enkele beperkingen uit de groep symptomen aanwezig zijn op twee of meer

domeinen. Een tweede vereiste is dat de symptomen gedurende ten minste zes maanden aanwezig zijn, in een mate die niet past bij het ontwikkelingsniveau. Een derde vereiste is dat de symptomen voor het zevende levensjaar aanwezig zijn. Ten slotte vereist de DSM-IV-TR (APA, 2000) ook dat er duidelijke aanwijzingen moeten zijn van significante beperkingen in het sociaal, schools of beroepsmatig functioneren. De ICD-10 (WHO, 1992) diagnosticeert de hyperkinetische stoornis (HKO) ook als drie dimensies van problemen: inattentiviteit, impulsiviteit en hyperactiviteit, maar deze dimensies moeten alle drie aanwezig zijn. Er is hier dus geen opdeling in subtypes, in tegenstelling tot de DSM-IV-TR (APA, 2000). Ook is er in de ICD-10 (WHO, 1992) een strengere aanvangsleeftijd, namelijk zes jaar en zijn er strengere pervasiviteits- en exclusiecriteria. Men zou kunnen stellen dat bijna alle personen met de hyperkinetische stoornis ook de diagnose hebben van ADHD, maar niet omgekeerd. Verder in deze scriptie wordt ADHD besproken en niet de hyperkinetische stoornis.

Prevalentie

Volgens de DSM-IV-TR (APA, 2000) zijn 3 tot 5% van alle basisschoolkinderen gediagnosticeerd met ADHD. Er is een grote variatie in de gerapporteerde prevalentiecijfers, gaande van 2.2% tot 17.8% (Skounti, Philalithis, & Galanakis, 2007). Deze variatie wordt veroorzaakt door de variabiliteit in populatiekenmerken, methodologische aspecten, etnische en culturele verschillen en diagnostische criteria die gebruikt werden in de studies. De aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit, overwegend onoplettendheid type (ADHD-IA) heeft in de populatie de grootste prevalentie, gevolgd door respectievelijk het gecombineerde type (ADHD-COM) en het overwegend hyperactief-impulsief type (ADHD-HYP) (Skounti et al., 2007). Wat de populatie betreft wijst de literatuur op een aantal belangrijke kenmerken.

Populatiekenmerken die geassocieerd worden met een verhoogde prevalentie van ADHD zijn: de mannelijke sekse, jonge leeftijd en een lage socio-economische status (Scahill & Schwab-Stone, 2000). ADHD komt vier tot zes maal meer voor bij jongens en zij zijn meer geneigd om gedragsproblemen te vertonen. Meisjes daarentegen ervaren vooral aandachtsproblemen, wat kan leiden tot verminderde schoolprestaties en zij vertonen minder sociale problemen (Pary, Lewis, Mataschka, & Lippmann, 2002). Dit wordt ook bevestigd door Biederman en Faraone (2004), wel

merken zij op dat de geslachtsratio groter is in klinische studies (10:1) dan in community studies (3:1), wat erop wijst dat meisjes met ADHD minder worden doorverwezen voor hulp in vergelijking met jongens. Leeftijd is significant geassocieerd met een daling in de totale ADHD-symptomen en in de specifieke symptomen van hyperactiviteit, impulsiviteit en inattentiviteit. Wel dalen de symptomen van hyperactiviteit en impulsiviteit sneller en vroeger dan de symptomen van inattentiviteit. Ondanks een substantiële daling over de tijd heen in het aantal patiënten dat de diagnose behoudt, blijven de meeste volwassenen ADHD-patiënten strijden met een aantal ADHD-symptomen en hebben ze hoge niveaus van disfunctie (Biederman, Mick, & Faraone, 2000; Mick, Faraone, & Biederman, 2004). ADHD is dus een stoornis met een hoge prevalentie die zich niet enkel beperkt tot de kindertijd. Het is dus uitermate belangrijk voldoende aandacht te besteden aan de assessment.

Het is aangewezen dat de assessment van ADHD multimodaal is, dit omdat ADHD een stoornis is met een uitgebreide differentiaaldiagnose, sterke comorbiditeit en beperkingen op schools, sociaal en emotioneel functioneren. Bovendien is er geen diagnostische test voor ADHD beschikbaar. Aangewezen is bovendien dat de assessment multi-methodisch en multi-informant is. De assessment moet met andere woorden gebruik maken van verschillende methodes en verschillende informanten zoals ouders, leerkracht en kind. Alsook moet er rekening gehouden worden met verschillende domeinen van functioneren en verschillende settings (Hechtman, 2000; McGough & McCracken, 2000). Meer specifiek is multi-informant assessment noodzakelijk omdat er slechts een bescheiden overeenkomst is tussen ouder- en leerkrachtbeoordelingen (Mitsis, McKay, Schulz, Newcorn, & Halperin, 2000), de DSM-IV-TR (APA, 2000) het pervasiviteitscriterium vereist en omdat gedragsidentificatie en behandelingsplanning settingspecifiek zijn (Pelham, Fabiano, & Massetti, 2005). De assessment van de participanten uit het huidige onderzoek voldoet aan al deze voorwaarden. De specifieke screeningsinstrumenten die gebruikt worden in het onderzoek worden in de methodesectie besproken. Een multimodale assessment is de basis voor een goede behandeling.

Behandeling

De drie belangrijkste pijlers van de behandeling worden hieronder besproken. Psycho-educatie is de eerste pijler en zou de basis moeten zijn van elke behandeling, dit omdat de effectiviteit aangetoond is (Barkley, 1986, 1998; Cunningham, Bremner, & Boyle, 1995; McCleary & Ridley, 1999). Het omvat zowel een interview met ouders, kind en leerkracht, over hun kennis en attributies, alsook educatie over symptomen, etiologie, klinisch verloop, prognose en behandeling van ADHD (Taylor et al., 2004; Wolraich et al., 2005).

Een tweede pijler zijn psychosociale interventies. De meeste evidentie is er voor gedragstherapie voor de ouders, Parent Management Training (PMT), en voor de leerkracht. Beide omvatten specifieke interventies die als gemeenschappelijk doel hebben het modificeren van de fysische en sociale omgeving om het gedrag te veranderen. Beloningen geven voor het gewenste gedrag is het centrale kenmerk (Stein & Perrin, 2003). Ouders en leerkracht leren op die manier het gedrag van het kind beter begrijpen. Men leert effectieve communicatiestrategieën te hanteren en specifieke probleemsituaties te detecteren om er dan met de aangeleerde operante technieken adequaat op te reageren waardoor het probleemgedrag daalt.

De derde en meest frequentst gehanteerde pijler is de psychofarmacologische behandeling. We kunnen stellen dat psychostimulantia zorgen voor een snelle reductie van de overte klinische manifestaties van rusteloosheid, inattentiviteit en impulsiviteit. Hierdoor verbetert de kwaliteit van de sociale interacties, daalt de agressiviteit en verhoogt de therapietrouw (Taylor et al., 2004). En dit kan alleen maar het kind en zijn omgeving ten goede komen. Wel is het uitermate belangrijk te beseffen dat medicatie op zich het kind dus niets leert. De succesratio van stimulantia is naar schatting 70% (Elia, Ambrosini, & Rapaport, 1999; Wolraich et al., 2005). Leeftijd, ras, geslacht, gezinsinkomen, gezinsfunctioneren en burgerlijke status hebben geen invloed op de behandelingsrespons met stimulantia (Biederman et al., 1994; Spencer et al., 1996), een lage intelligentie wordt echter wel geassocieerd met een slechtere behandelingsrespons (Aman, Armstrong, Buican, & Sillick, 2002; Aman, Pejeau, Osborne, Rojahn, & Handen, 1996). 30% is niet gebaat bij psychostimulantia, voor hen kan niet-stimulantia

medicatie als een alternatief fungeren als er (1) een zwakke of gebrekkige respons is op de stimulantia, (2) als de patiënt en/of de familie een behandeling met stimulantia niet accepteert, (3) als er comorbide stoornissen zijn zoals Gilles-de-la-Tourette (en waarschijnlijk ook angst- en stemmingsstoornissen), of (4) als de patiënt een verhoogd risico heeft op de bijwerkingen van stimulantia (Banaschewski, Roessner, Dittmann, Santosh, & Rothenberger, 2004).

In Tabel 1 wordt een overzicht gegeven van de verschillende psychofarmacologische families die voorgeschreven worden, deze zijn: psychostimulantia, atomoxetine, tricyclische antidepressiva, antihypertensiva en neuroleptica. Bradley (1937) bewees dat het gedrag en de academische prestatie van kinderen snel en enorm verbeterde na behandeling met amfetamines. Het is herhaaldelijk bevestigd in gecontroleerde studies dat psychostimulantia de geprefereerde psychofarmaca zijn. Sinds deze bevindingen, ondertussen reeds 70 jaar geleden, zijn stimulantia de eerste keus psychofarmaca bij kinderen met ADHD. Methylfenidaat wordt het vaakst voorgeschreven om een dubbele reden: het is al het vaakst onderzocht op zijn effectiviteit en het wordt uitvoerig gepromoot door de farmaceutica-industrie (Elia, Ambrosini, & Rapaport, 1999). Er is een stijging in het voorschrijfgedrag, dit betekent niet dat de prevalentie verhoogd is. Hoogstwaarschijnlijk is dit niet het geval en zijn er andere meer plausibele verklaringen. De stijging kan het gevolg zijn van: een groter bewustzijn van het bestaan van de stoornis, meisjes die nu ook vaker de diagnose krijgen (Biederman et al., 1994), een verhoogde herkenning van het onoplettendheidstype (Baumgaertel, Wolraich, & Dietrich, 1995) en het feit dat de behandeling zich steeds meer continueert tot in de volwassenheid (Spencer et al., 1996). De effectieve dosis van psychostimulantia kan niet voorspeld worden op basis van leeftijd, gewicht, hyperactiviteitsniveau of andere maten. Per patiënt is de effectiviteit van een bepaalde dosis verschillend al naargelang het gedrag dat men wil behandelen (Elia, Ambrosini, & Rapaport, 1999). Om die redenen is het uitermate belangrijk dat de dosis voor elke patiënt aangepast wordt aan de individuele noden om zo een optimale werking te bekomen (Barkley, 1998; Elia, Ambrosini, & Rapaport, 1999).

Psychofarmaca ter behandeling van ADHD maakt gebruik van catecholamines, zoals dopamine en noradrenaline, die inwerken op de hersenen. Methylfenidaat en op amfetamine gebaseerde stimulantia zijn nu verkrijgbaar in een kort- en een langdurende

Tabel 1

Overzicht van de verschillende voorgeschreven therapeutische families

Productnaam	Merknaam	Werkt in op	Effectiviteit	Werkzaam bij	Bijwerkingen
Psychostimulantia		dopamine	verbeterde prestatie op:	1 ^{ste} lijn	Zie Tabel 2
- methylfenidaat	Rilatine [®] , Concerta [®] , Focalin [®] , Methylin [®] , Equasim [®]		- saccadische oogbewegingen - planning/cognitieve flexibiliteit - aandacht/alertheid	psychofarmaca ADHD	
- dextroamfetamine	Adderal [®] , Dexedrine [®] , DextroStat [®]		inhibitiecontrole - (werk)geheugen		
- pemoline					
Atomoxine	Stattera [®]	noradrenaline	verbetering op: - psychosociaal vlak - levenskwaliteit - academisch vlak	2 ^{de} lijn comorbiditeit ADHD met: - angst - Gilles-de-la-Tourette - depressie	- kalmering - suppressie hongergevoel - misselijkheid - braken - hoofdpijn
Tricyclische		norepinifrine	verbetering op:	3de lijn	- kalmering

antidepressiva			- controle gedragsproblemen	comorbiditeit ADHD met:	- gewichtstoename
- imipramine	Tofranil [®]			- depressie	- droge mond
- desipramine	Norpramine [®]		- cognitieve	- Gilles-de-la-Tourette	- constipatie
- nortriptyline	Pamelor [®]		beschadiging		- hoofdpijn
					- verhoging hartslag
Antihypertensiva		noradrenaline	Beperkte verbetering op:	4 ^{de} lijn	- kalmering
- clonidine	Catapresan [®]		- psychosociaal vlak		- droge mond
- guanfacine	Tenex [®]		- levenskwaliteit		- depressie
			- academisch vlak		- verwarring
					- electrocardiografische veranderingen
					- hypertensie en tics als behandeling plots stopt
Neuroleptica	Risperdal [®]			Indien comorbiditeit:	- gewichtstoename
				- autismespectrumstoornis	- kalmering
				- ernstige agressie	
				- affectieve instabiliteit	

Noot: Tabel samengesteld door: Banaschewski, Roessner, Dittmann, Santosh en Rothenberger (2004); Elia, Ambrosini en Rapaport (1999); Michelson et al. (2001); Michelson et al. (2002); Pietrzak, Mollica, Maruff en Snyder (2006) en Wolraich et al. (2005)

werking (Markowitz, Straughn, & Patrick, 2003; Reeves & Schweitzer, 2004; Wolraich et al., 2005). Langdurende werking heeft het voordeel dat er minder medicatie-innames zijn per dag waardoor de schoolperiode overbrugd kan worden dit omdat de medicatie 8 uur (Rilatine LA, Equasim CD) tot zelfs 12 uur (Concerta en Adderall XR) werkzaam is (Wolraich et al., 2005). Atomoxetine heeft ook dit voordeel. Ondanks de veelbelovende resultaten van de niet-stimulantia ter behandeling van ADHD is er nood aan meer cross-over trials met de stimulantia. Bovendien is het aangewezen dat de gecombineerde behandelingen van stimulantia met niet-stimulantia nog onderzocht worden in gecontroleerde klinische trials (Banaschewski et al., 2004).

Twee belangrijke nadelen van psychofarmaca worden besproken. Eerst en vooral is psychofarmaca gecontraïndiceerd bij zeer jonge kinderen, al naargelang de bron, die geconsulteerd werd, bedoelt men jonger dan 6 jaar (Taylor et al., 2004; Volkow, Wang, Fowler, & Ding, 2005) of jonger dan 4 jaar (Barkley, 1997b). Een tweede nadeel is dat veel ouders tegen het gebruik van psychofarmaca zijn omwille van de mogelijke bijwerkingen, ontevredenheid van eerder gebruik ervan en de filosofie en gezondheidsovertuigingen die samenhangen met alternatieve behandelingen. De successen van die alternatieve behandelingen bij kinderen met ADHD zijn heel wisselend, ouders gebruiken bij de evaluatie ervan een trial-and-error methode. Populaire alternatieve behandelingen zijn: neurofeedback, homeopathie, kruiden, ijzersupplementen en dieet. Er is onderzoek nodig alvorens men deze alternatieve behandelingsvormen kan aanzien als effectief en betrouwbaar ter behandeling van ADHD (Brue & Oakland, 2002). Men kan zich nu de vraag stellen wat de beste monotherapeutische behandeling is voor ADHD of is multitherapie nog beter?

Gedragstherapie (ouder en kind) en psychostimulantia vormen de kern voor een goede behandeling van ADHD (McGoey, Eckert, & DuPaul, 2002; Taylor et al., 2004; Volkow, Wang, Fowler, & Ding, 2005). Ideaal wordt het als men aan deze multimodale aanpak nog eens psycho-educatie toevoegt (Stein & Perrin, 2003). De meeste studies die gedragstherapie vergeleken met stimulantia toonden een sterker effect voor stimulantia dan voor gedragstherapie. Swanson et al. (2001) toonden in hun grootschalige multimodale behandelingsstudie van ADHD (MTA) aan dat gecombineerde therapie bestaande uit medicatie (hoofdzakelijk stimulantia) en

gedragstherapie dezelfde effecten had op ADHD-symptomen dan medicatie alleen. Maar in de gecombineerde groep waren er ook verbeteringen op academisch vlak en op gedrags- en angstsymptomen. Bovendien waren de ouders en de leerkrachten in de gecombineerde groep meer tevreden met de behandeling (Conners et al., 2001; Wells et al., 2000). Deze verbeteringen in de gecombineerde groep zijn belangrijk, maar wegen vaak niet op tegenover de extra kosten die ermee gepaard gaan (Taylor et al., 2004). Jensen et al. (2007) voerden drie jaar na het MTA onderzoek een follow up uit. Het onderzoek toont aan dat na drie jaar het voordeel van medicatie ter behandeling van ADHD-symptomen, niet meer van kracht is. Er moet opgemerkt worden dat vooral kinderen die ook aan de criteria voldoen van de diagnose hyperkinetische stoornis het meest gebaat zijn met de psychofarmacologische behandeling. Voor kinderen die de diagnose ADHD hebben en niet in aanmerking komen voor de diagnose hyperkinetische stoornis zal de keuze van de behandeling vooral afhangen van de analyse van het kind, de sterktes en de zwaktes van de school- en klasomgeving, de ernst van de verstoring en de voorkeur van het gezin (Taylor et al., 2004). Er kan besloten worden dat de ideale behandeling van ADHD zou berusten op alle drie de pijlers. Rest nog een zeer belangrijke opmerking: de bijwerkingen van de frequentst voorgeschreven psychostimulantia, namelijk methylfenidaat, werden nog niet beschreven. Psychostimulantia werken in op de hersenregio's die frequent genoemd worden binnen de etiologie van ADHD.

Etiologie

Er is een sterke genetische bijdrage, deze wordt geschat tussen 60 en 90% (Schimmelman et al., 2006; Schonwald, 2005; Waldman & Gizer, 2006). Dit impliceert niet noodzakelijk een biologisch determinisme. De meest overtuigendste evidentie is er voor een poligenetische bijdrage die leidt tot genetische heterogeniteit (Bobb, Castellanos, Addington, & Rapaport, 2006; Buitelaar, 2005; Schimmelman et al., 2006). Ook omgevingsfactoren mogen niet uit het oog verloren worden. Waldman en Gizer (2006) schatten op basis van verschillende tweelingenstudies de niet-gedeelde omgevingsinvloed tussen 10 en 40%, volgens hen is er weinig of geen invloed van gedeelde omgevingsfactoren. Hoogstwaarschijnlijk is er een interactie tussen genetische en omgevingsfactoren (Daley, 2006; Furman, 2005; Lou, 1996).

Het samenspel van genetische factoren, die zich uiten in de neurobiologie, en omgevingsfactoren bepaalt de genetische kwetsbaarheid. Kinderen met ADHD hebben baat bij een verhoging van catecholamines (dopamine en noradrenaline) in de synapsen omdat dit de symptomatologie van ADHD verbetert. Wat de mechanismen hiervan zijn, is tot op heden nog onduidelijk. Wel is duidelijk dat methylfenidaat kan bijdragen tot deze verhoging dit omdat het de catecholaminetransporters blokkeert en de catecholaminereceptoren stimuleert (Volkow, Wang, Fowler, & Ding, 2005). De transporters zijn verantwoordelijk voor de heropname van catecholamines vanuit de synaptische spleet naar het presynaptisch neuron, ze verwijderen met andere woorden catecholamines uit de synapsen (Waldman & Gizer, 2006). Catecholaminereceptoren daarentegen ontvangen de signalen van de catecholamines zoals dopamine en noradrenaline. Er is herhaalde evidentie voor de rol van de dopaminetransporter DAT1 (Bobb et al., 2006; Kirley et al., 2002; Kuntsi, McLoughlin, & Asherson, 2006; Paclt et al., 2005; Waldman & Gizer, 2006). Wat de catecholaminereceptoren betreft is er de meeste evidentie voor de rol van de dopaminereceptoren D4 en D5 (Bobb et al., 2006; Paclt et al., 2005; Schimmelman et al., 2006; Waldman & Gizer, 2006). De betrokkenheid van de dopaminereceptor D1 is veelbelovend maar heeft nood aan verdere replicatie (Waldman & Gizer, 2006).

De effectiviteit van de behandeling met methylfenidaat en andere stimulerende medicatie zoals amfetamines heeft tot de catecholamine disregulatiehypothese geleid. Deze hypothese stelt dat de cognitieve problemen kenmerkend voor ADHD veroorzaakt worden door een tekort aan dopamine in de prefrontale cortex. Deze bevindingen suggereren een neurobiologische pathway, namelijk dat er deficieten zijn in de frontale regio's van kinderen met ADHD. Dit biedt een verklaring voor de verminderde inhibitiecontrole (Durstun, 2003). De bevindingen van Barkley (1997a) worden bevestigd, namelijk dat er een deficit is in het executief functioneren waardoor er een inhibitieprobleem is. Inhibitie is volgens Barkley (1999) drieledig: een inhibitie van een automatische respons, een inhibitie van een aan de gang zijnde respons en interferentiecontrole. Bij ADHD is er een deficit in de prefrontale cortex die problemen met deze drie functies veroorzaakt (Barkley, 1999). Barkley (1997a) linkt het inhibitiedeficit aan problemen op vier executieve functies: non-verbale werkgeheugen,

interne spraak (verbale werkgeheugen), zelfregulatie van affect-motivatie-arousal en reconstitutie. ADHD is dan geassocieerd met secundaire problemen in deze vier domeinen van executief functioneren en in de motorische controle die deze functies vereisen. Durston (2003) en Hale, Ahmad en McCracken (2000) toonden bovendien aan dat kinderen met ADHD tijdens een cognitieve taak meer diffuse hersenregio's activeren. Deze resultaten herbevestigen de betrokkenheid van de frontale hersenregio's bij ADHD en suggereren dat verstoring in deze en gerelateerde hersenregio's kunnen leiden tot deficieten in stimulusselectie en/of responsinhibitie in ambigue situaties (Hale et al., 2000).

Hyperactiviteit en impulsiviteit daarentegen worden volgens de catecholamine disregulatiehypothese veroorzaakt door een teveel aan dopamine in het striatale circuit (Pliszka, McCracken, & Maas, 1996). Methylfenidaat verhoogt dan de catecholamines in de prefrontale cortex wat resulteert in verbetering van de gedragsymptomen en het cognitieve functioneren. Deze tweede neurobiologische pathway stelt dat er een probleem is in het striatale circuit gelinkt aan motivationele attitude. Scheres, Milham, Knutson en Castellanos (2007) tonen aan dat er een verminderde ventrale striatale activatie is bij adolescenten met ADHD als ze een beloning verwachten. Wittman, Bunzek, Dolan en Duzel (2007) bevestigen dit laatste want het striatum speelt volgens hen een belangrijke rol bij reward processing. Vaidya et al. (1998) tonen aan dat methylfenidaat inwerkt op het striatum waardoor er geen verminderde ventrale striatale activatie meer is. Deze bevindingen bevestigen de delay aversion hypothese van Sonunga-Barke, Houlberg en Hall (1994) namelijk dat de symptomatologie van ADHD een functionele expressie is van een onderliggende motivationele stijl. Cognitieve deficieten zijn secundaire effecten van de delay aversion.

Sonunga-Barke (2002) bevestigt ook deze twee neurobiologische pathways in het dual pathway model. Volgens dit model is er een pad van een inhibitiedeficit en een pad van delay aversion naar ADHD. Dit zijn ongerelateerde en centrale kenmerken van ADHD. Ze hebben samen een classificatie-accuraatheid van 90%. Deze neurobiologische pathways lopen door elkaar, bijgevolg is er bij ADHD een disfunctie in het fronto-striatale circuit. Methylfenidaat werkt in op deze circuits omdat het de dopamineconcentratie verhoogt in deze hersenregio's.

Disfunctie in arousal, gedragsinhibitie en aandacht, geassocieerd met ADHD, kan het resultaat zijn van de structurele afwijkingen in de fronto-striatale regio's, die op hun beurt zorgen voor verminderde activiteit, noodzakelijk voor normaal functioneren (Hale et al., 2000). Deze etiologische bevindingen tonen aan dat de plaats van inwerking samenhangt met de disfuncties.

Het effect van psychostimulantia op nachtelijke diurese

Het is uitermate belangrijk dat men zich ervan bewust is dat zelfs aan de meest aanbevolen medicatievorm, methylfenidaat, een aantal nadelen verbonden zijn. In Tabel 2 wordt een overzicht gegeven van de belangrijkste reviews hieromtrent. Deze tabel kwam tot stand via Web of Science met de zoektermen methylfenidaat of stimulantia in de titel en de publicatiedatum van 1999 tot heden. Bijkomend enkel Engelstalige reviews en als extra zoekcriterium 'eff*'. Waardoor gezocht werd op (neven)effecten, effectiviteit en efficiëntie. Hierdoor bekomt men 57 artikels. Verdere inclusiecriteria: artikel moet handelen over ADHD en bijwerkingen van methylfenidaat. Er blijven nog 7 reviews over. Men kan uit deze tabel besluiten dat vooral somatische klachten zoals hoofdpijn, gastro-intestinale klachten, insomnia en een verminderd hongergevoel de meest voorkomende bijwerkingen van methylfenidaat zijn.

Raes et al. (2004) toonden aan dat juist omdat onder invloed van methylfenidaat vocht en natrium overdag worden opgehouden in de nieren, 's nachts meer nachtelijke diurese is, wat in een aantal gevallen kan leiden tot enuresis. Dit mechanisme wordt uitgewerkt in Figuur 1. Methylfenidaat is een dopamine heropname inhibitor, dit omdat het de dopaminereceptoren stimuleert en de dopaminetransporters blokkeert. Hierdoor is er geen heropname van dopamine vanuit de synaptische spleet naar het presynaptisch neuron. Het zorgt er dus voor dat het dopamine dat werd vrijgesteld uit een neuron om op een volgend neuron in te werken minder wordt heropgenomen, en zich dus opstapelt ter hoogte van de hersenen. (Waldman & Gizer, 2006). Dopamine zorgt voor een verhoogde vrijstelling van renine (Yamaguchi et al., 1997). Renine is een stof die een belangrijke rol speelt in het Renine Angiotensine Aldosteron Systeem (RAAS) (Atlas, 2007; Rüster & Wolf, 2006). Dit is een specifiek regulatiesysteem dat de bloeddruk en ionenhuishouding in het lichaam regelt. Renine zorgt er voor dat de inactieve stof

Tabel 2

Overzicht van de reviews over de bijwerkingen van methylfenidaat

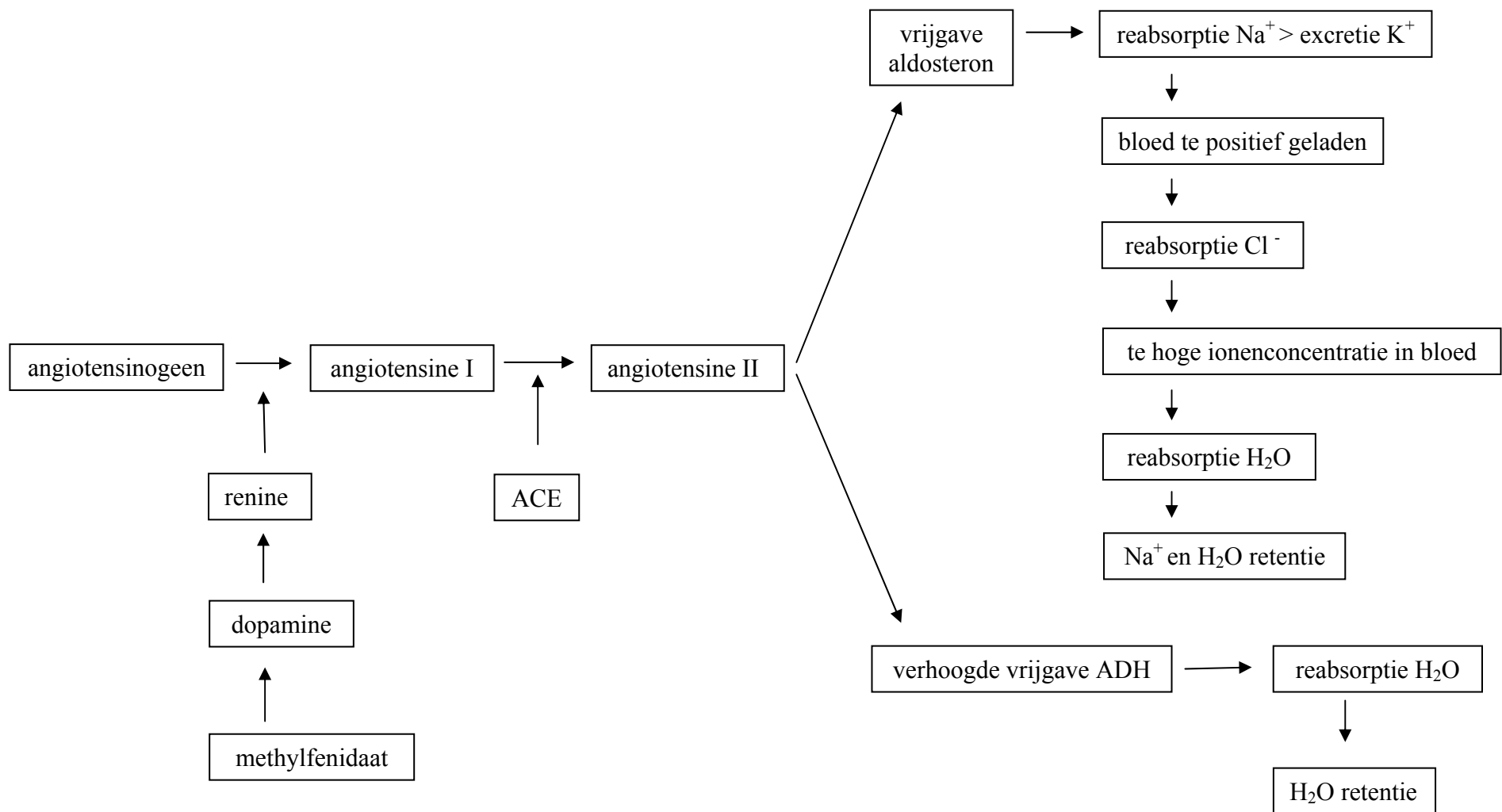
Auteurs	Bijwerkingen
Rapport & Moffit (2002)	Gewichtsverlies; initiële reductie in groeisnelheid; stijging hartslag; stijging bloeddruk; somatische klachten: verminderd hongergevoel, verstoring van de slaap, hoofdpijn, duizeligheid en gastro-intestinale klachten
Poulton (2005)	Naar schatting +/- 1 jaar groeiachterstand tijdens eerste 3 jaren medicatietherapie
King, Griffin, Hodges, Weatherly, Asseburg, Richardson, et al. (2006)	Kortdurende werking methylfenidaat: hoofdpijn, verminderd hongergevoel, gastro-intestinale klachten en insomnia Langdurende werking methylfenidaat: dalend hongergevoel en insomnia
Wilens, Faraone, Biederman, & Gunawardene (2003)	Verminderd risico op alcohol- en drugsmisbruik
Wigal, Swanson, Regino, Lerner, Soliman, Steinhoff, et al. (1999)	Ouders rapporteren vooral anorexia en insomnia. Leerkrachten rapporteren vooral dat de kinderen sloom, vermoeid en futloos zijn.
Wolraich & Doffing (2004)	Vooral verminderd hongergevoel en insomnia Soms hoofdpijn, tics, gastro-intestinale klachten, zenuwachtigheid, verhoogde emotionaliteit en geïrriteerdheid Zelden psychotische symptomen en sensitiviteitsreacties
Leonard, McCartan, White, & King (2004)	Slaapmoeilijkheden, obsessief denken, verminderd hongergevoel, ongevoeligheid en zenuwachtigheid
Raes et al. (2004)	Nachtelijke diurese

angiotensinogeen omgezet wordt in de actieve stof angiotensine I. Het angiotensine converterend enzym (ACE) zorgt voor de omzetting van angiotensine I naar angiotensine II. Angiotensine II zorgt op zijn beurt dat de bijnier meer aldosteron vrijgeeft en dat de hypofyse meer antidiuretische hormoon (ADH), ook gekend als vasopressine, vrijgeeft (Atlas, 2007; Rüster & Wolf, 2006).

Aldosteron en ADH spelen in ter hoogte van de nieren, waar de urine wordt aangemaakt (Robert-Nicoud, Flahaut, Elalouf, Nicod, Salinas, Bens, et al., 2001). Bij dit proces wordt het bloed gefiltreerd en wordt urine bekomen door middel van glomerulaire filtratie en tubulaire secretie (Müller-Suur & Müller-Suur, 1989; Robert-Nicoud, et al., 2001) Nadien wordt uit de gevormde urine een deel van de stoffen heropgenomen, namelijk die stoffen die het lichaam nodig heeft. Dit wordt tubulaire reabsorptie genoemd (Atlas, 2007). Het gaat hier voornamelijk over ionen zoals Natrium en Chloride die onontbeerlijk zijn en waarvan het lichaam steeds dezelfde concentratie moet weten te behouden (Atlas, 2007). Het gehalte van die ionen, het zoutgehalte of de electrolytenbalans, moet altijd constant blijven, en hiervoor zorgt het RAAS (Atlas, 2007).

Aldosteron, dat vrijgegeven wordt door de bijnier, zorgt voor het uitwisselen van natrium tegen kalium. Tijdens de tubulaire reabsorptie wordt meer natrium opgenomen uit de gevormde urine en in ruil komt meer kalium in de urine terecht. Echter, er wordt meer natrium (positief geladen) heropgenomen dan kalium (positief geladen) afgegeven en dus wordt het bloed te positief geladen (Atlas, 2007; Sealey & Laragh, 1992). Om dit te compenseren wordt ook chloride (een negatief geladen ion) heropgenomen in het bloed. Hierdoor is het bloed wel elektrisch neutraal maar zijn er meer ionen heropgenomen dan afgestaan, waardoor de ionenconcentratie te hoog is. Om dit te vermijden neemt het lichaam ook meer water op uit de urine, waardoor het bloed verdunt (Atlas, 2007). Het resultaat van dit proces is een natrium- en waterretentie, waardoor er minder urinelozing is (Atlas, 2007; Robert-Nicoud, et al., 2001; Rüster & Wolf, 2006). Bovendien, doordat er meer water is in het bloed, is het bloedvolume verhoogd, en bijgevolg ook de bloeddruk (Robert-Nicoud, et al., 2001).

ADH speelt ook een belangrijke rol bij de resorptie van water. Het bindt op receptoren ter hoogte van de nieren en zorgt er op die manier ook voor dat water



Noot: ACE= Angiotensine Converting Enzyme; ADH= Antidiuretisch hormoon; Na⁺= Natrium/Sodium; K⁺= Kalium; Cl⁻= Chloride; H₂O= water

Figuur 1. Het effect van psychostimulantia op nachtelijke diurese.

gereabsorbeerd wordt. ADH heeft ook een vaatvernauwende werking. Dus een verhoogd gehalte aan ADH veroorzaakt waterretentie (Atlas, 2007).

Deze cyclus wordt overdag doorlopen. 's Nachts na de uitwerking van methylfenidaat wordt de cyclus doorbroken en is er een verhoogde afgave van vocht. Bijgevolg verklaart methylfenidaat, aldus theoretisch gezien, de link tussen ADHD en enuresis. Een verhoogde nachtelijke diurese kan leiden tot polyurie, een subtype van enuresis. Polyurie is evenwel geen voldoende oorzaak voor enuresis. De etiologie van enuresis wordt bepaald door het samenspel van drie factoren: de functionele blaascapaciteit, arousal en de urineaanmaak (Norgaard et al., 1998). Enkel op deze laatste factor kan methylfenidaat een invloed hebben. Dit theoretisch mechanisme kan vervolgens ook een verklaring bieden voor de verhoogde comorbiditeit tussen ADHD en enuresis, wanneer die kinderen reeds een verhoogd risico op enuresis hadden.

Er kan in ieder geval niet ontkend worden dat er een verhoogde comorbiditeit is tussen ADHD en enuresis. Baeyens, Roeyers, Vande Walle en Hoebeke (2005) toonden in hun review aan dat bijna alle onderzochte studies omtrent de comorbiditeit tussen enuresis en psychopathologie een verhoogde prevalentie suggereren van gedragsstoornissen in het algemeen en van ADHD in het bijzonder. De specifieke prevalentie van ADHD bij kinderen met nachtelijke diurese werd onderzocht door Baeyens et al. (2006). Er werd aangetoond dat een kind met enuresis die doorverwezen wordt naar de tertiaire hulpverlening een 3.44 verhoogde kans heeft op de comorbiditeitsdiagnose met ADHD in vergelijking met de niet-tertiaire hulpverlening. De belangrijkste reden hiervoor is dat er een verhoogde prevalentie is van ADHD-IA in de tertiaire hulpverlening. Baeyens et al. (2006) toonden aan dat als kinderen met ADHD-IA extra aandacht geven aan specifieke trials in een taak, zij moeilijkheden ondervinden om in de vroege informatieverwerkingsprocessen relevante prikkels te identificeren en te differentiëren van irrelevante prikkels. Bijgevolg daalt de alarmerende functie van deze relevante prikkels en wordt men bijvoorbeeld niet wakker door prikkels van de blaas veroorzaakt door de polyurie. Dit was echter niet van toepassing bij ADHD-HYP. Er diende hiervoor nog een mechanisme uitgeklaard te worden. Baeyens et al. (2004) vergeleken ADHD-HYP kinderen met gematchte controlekinderen op medisch vlak. Zij konden aantonen dat er slechts een verschil was tussen beide groepen, namelijk dat de kinderen met ADHD-HYP significant meer

nachtelijke diurese hadden, hetgeen indicatief is voor polyurie. Dit verschil zou theoretisch kunnen verklaard worden als een bijwerking van methylfenidaat in de groep ADHD-HYP.

Onderzoeksvragen

In het huidige onderzoek wordt, om de betrouwbaarheid van de data te verhogen, eerst onderzocht of er een verband bestaat tussen nachtelijke diurese en leeftijd en tussen nachtelijke diurese en vochtinname overdag.

Er zijn vier onderzoeksvragen in het huidige onderzoek. Ten eerste wordt onderzocht of het gebruik van methylfenidaat ter behandeling van ADHD de nachtelijke urineproductie verhoogt. Een confirmerend antwoord wordt op deze onderzoeksvraag verwacht, vermits het doel is de pilootstudie van Raes et al. (2004) te herbevestigen. Er zijn geen eerdere studies die dit reeds onderzochten in een ADHD-populatie zonder enuresis. Een verhoogde nachtelijke diurese wordt, in samenwerking met andere risicofactoren, geassocieerd met polyuretische enuresis. Bijkomend zijn er twee single case studies die suggereren dat bij kinderen met enuresis hun conditie verergert door de inname van methylfenidaat (Diamond & Stein, 1983; Hilton, Martin, Heffron, Hall, & Johnson, 1991).

Ten tweede wordt onderzocht of het gebruik van methylfenidaat een invloed heeft op vochtinname overdag. Het is mogelijk dat de vochtinname, door het gebruik van methylfenidaat, beïnvloed wordt. Als de vochtinname verhoogd of verlaagd is, kan dit een invloed hebben op de nachtelijke diurese en aldus de bevindingen vertekenen.

Ten derde wordt onderzocht of de hoeveelheid uitgescheiden vocht overdag beïnvloed wordt door het gebruik van methylfenidaat. Het is mogelijk dat door het gebruik van methylfenidaat kinderen meer of minder vocht uitscheiden overdag. Indien methylfenidaat een invloed heeft op nachtelijke diurese, dan kan een verhoogde of verlaagde nachtelijke diurese een invloed hebben op de hoeveelheid uitgescheiden vocht overdag. Bijkomend wordt nagegaan of het aantal uren slaap in verband staat met nachtelijke diurese. Een positief verband wordt verwacht, namelijk hoe langer men slaapt, hoe meer nachtelijke diurese. Dit omdat men meer tijd heeft om urine te produceren tijdens de nacht.

Tenslotte wordt onderzocht of de vorm van methylfenidaat (kort- of langdurende werking) een invloed heeft op de nachtelijke diurese, de vochtinname en/of de hoeveelheid urinelozing per dag.

Om bovenstaande onderzoeksvragen te operationaliseren wordt er in het onderzoek gebruik gemaakt van observatieschema's. Deze worden in de methodesectie besproken.

Methode

Participanten

Veertien kinderen gediagnosticeerd met ADHD namen deel aan het onderzoek. Er waren twaalf (85.7%) jongens en twee (14.3%) meisjes, met een leeftijdsrange van 7 tot 16 jaar. Deze kinderen namen al eerder deel aan onderzoek van de onderzoeksgroep Ontwikkelingsstoornissen. Het inclusiecriteria was het gebruik van methylfenidaat ter behandeling van ADHD. Tien (71.4%) participanten gebruikten Rilatine kortdurende werking. De gemiddelde dosis was 17.25 mg ($SD=12.39$). De overige zes participanten namen methylfenidaat verlengde werking. Vier participanten (28.6%) namen Rilatine langdurende werking, met een gemiddelde dosis van 25mg ($SD=5.77$). Twee participanten tenslotte namen Concerta (14.3%), met een gemiddelde dosis van 27 mg ($SD=12.73$). Bij methylfenidaat verlengde werking was de totale gemiddelde dosis 25.67 mg ($SD=7.31$). De kinderen die deelnamen aan de studie zijn enkel die kinderen die geregeld een medicatieonderbreking hebben, bijvoorbeeld in de vakantie en/of tijdens het weekend. Alle ouders vulden een informed consent in en namen vrijwillig deel aan de studie.

In een algemene informatievragenlijst werd via ouderrapportage comorbide stoornissen bevraagd. Op basis van deze ouderrapportage kan besloten worden dat er een participant (7.1%) met een comorbide angst- en stemmingsproblematiek was, een participant (7.1%) met een developmental coordinationstoornis, een participant (7.1%) met comorbide leerstoornis en twee participanten (14.3%) met comorbide spraak- en taalstoornissen. Bijkomende gedragsstoornissen zoals de oppositioneel opstandige gedragsstoornis (ODD) en de conduct disorder (CD) werden niet gerapporteerd, evenals autismspectrumstoornis, Gilles-de-la-Tourette, enuresis, slaapstoornissen en middelenmisbruik. Bijkomend werd via ouderrapportage informatie bevraagd met betrekking tot de behandeling. Zowel de farmacologische als de psychosociale en alternatieve behandelingen kwamen aan bod. In Tabel 3 is een overzicht weergegeven over de farmacologische behandeling. Meer specifiek wordt in deze tabel ingegaan op welke arts de medicatie initieel voorgeschreven heeft en welke arts deze opvolgt.

Tabel 3

Farmacologische behandeling

	Initieel voorgeschreven	Opvolging
Huisarts	1 (7.1%)	2 (14.3%)
Kinderpsychiater in centrum voor ontwikkelingsstoornissen	2 (14.3%)	-
Kinderpsychiater in revalidatiecentrum	2 (14.3%)	1 (7.1%)
Kinderpsychiater in kinder- en jeugdpsychiatrie	6 (42.9%)	5 (35.7%)
Andere	3 (21.4%)	6 (42.9%)

In Tabel 4 wordt een overzicht gegeven van de andere behandelingen die de participanten volgden. Hieruit blijkt dat de meeste participanten (64.3%) reeds een psychosociale therapie volgden, slechts een minderheid (28.6%) volgde een alternatieve therapie.

Tabel 4

Andere behandelingen

Andere behandelingen	
Psychosociale therapie	9 (64.3%)
Gedragstherapie	4 (28.6%)
Cognitieve therapie	1 (7.1%)
Combinatie	1 (7.1%)
Andere	3 (21.4%)
Geen	5 (35.7%)
Alternatieve therapie	4 (28.6%)
Voedingssupplementen	3 (21.4%)
Combinatie	1 (7.1%)
Geen	10 (71.4%)

Procedure

96 kinderen met leeftijdsrange 6-16 jaar, met de diagnose ADHD namen al eerder deel aan onderzoek van de onderzoeksgroep Ontwikkelingsstoornissen. Deze kinderen werden gerekruteerd door oproepen in gezondheidsmagazines. Na telefonisch contact waren er in totaal 20 kinderen en hun ouders bereid deel te nemen aan het onderzoek. Het inclusie criterium was het gebruik van methylfenidaat ter behandeling van ADHD. Na statistische uitzuivering konden 14 participanten weerhouden worden. In de voorafgaande onderzoeken waaraan de participanten deelnamen was er telkens een multi-methodisch, multi-informant assessment. Ouders en leerkrachten vulden vragenlijsten in en van de ouders werd telefonisch nog een gestructureerd diagnostisch interview afgenomen. Bijkomend maakte het huidige onderzoek gebruik van een enuresisvragenlijst en observatieschema's. Vragenlijsten en observatieschema's werden via de post verstuurd. De participanten kregen een gefrankeerde envelop toegestuurd waarin zij de vragenlijsten konden terugsturen.

Materiaal

De screeningsinstrumenten die in de voorafgaande onderzoeken gebruikt werden en die relevant zijn voor dit onderzoek worden besproken. Twee vragenlijsten specifiek voor ADHD en gerelateerde problemen en een algemenere vragenlijst leverden ons bruikbare informatie op. De eerste specifieke, de Vragenlijst voor Gedragsproblemen bij Kinderen (VvGK; Oosterlaan, Scheres, Antrop, Roeyers, & Sergeant, 2000) is de Nederlandse vertaling van de Disruptive Behavior Disorders Rating Scale (DBDRS; Pelham, Gnagy, Greenslade, & Milich, 1992). De vierpunsvragenlijst meet gedragsstoornissen bij kinderen tussen 6 en 12 jaar aan de hand van DSM-IV criteria (APA, 2000). De normering voor kinderen tot 16 jaar is recent afgerond door Dr. D. Baeyens en is beschikbaar voor het huidige onderzoek via de vakgroep Experimenteel-Klinische en Gezondheidspsychologie van de Universiteit Gent. De vragenlijst bevat vier schalen: onoplettendheid, hyperactiviteit/impulsiviteit, oppositioneel-opstandige gedragsstoornis (ODD) en gedragsstoornis (CD). De interne consistentie, cronbach's alpha, ligt tussen .91 en .96 bij leerkrachtbeoordelingen en tussen .82 en .85 bij ouderbeoordelingen (Pelham, Fabiano, & Massetti, 2005). De COTAN beoordeelt de

betrouwbaarheid als voldoende en de begripsvaliditeit als goed (Evers, van Vliet-Mulder, & Groot, 2000).

De tweede specifieke vragenlijst is de Vragenlijst Sociale Communicatie (SCQ), een vertaling door Warreyn, Raymaekers en Roeyers (2004) van de Autism Screening Questionnaire (ASQ). De SCQ is een screeningsvragenlijst voor autismespectrumstoornissen en werd afgenomen bij de ouders. De vragenlijst meet sociaal en communicatief gedrag bij kinderen ouder dan vier jaar. De sensitiviteit en specificiteit bedragen tussen de 70 en 80% (Berument, Rutter, Lord, Pickles, & Bailey, 1999). De diagnose autismespectrumstoornis vormt een exclusiecriteria voor het huidige onderzoek.

De vragenlijst die algemenere problematieken meet en relevant is voor dit onderzoek is de Child Behaviour Checklist/Teacher Report Form (CBCL/TRF; Achenbach, 1991), deze driepuntsschaal vragenlijst meet emotionele, sociale en gedragsproblemen bij kinderen tussen 4 en 18 jaar. De interne consistentie, cronbach's alpha bedraagt .84 voor de CBCL en .94 voor de TRF (Pelham, Fabiano, & Massetti, 2005). Volgens de COTAN is de betrouwbaarheid en de criteriumvaliditeit van de CBCL voldoende en de begripsvaliditeit goed. Voor de TRF is de betrouwbaarheid goed en de criterium- en begripsvaliditeit voldoende (Evers, van Vliet-Mulder, & Groot, 2000). Voor deze studie is de syndroomschaal aandachtsproblemen en de brede band factor externaliserende problemen relevant omwille van hun verhoogde correlatie met ADHD-symptomatologie.

De sociaal-economische status (SES) werd geoperationaliseerd met de Hollingshead Index (Hollingshead & Redlich, 1958), deze omvat vijf niveaus van beroep en opleiding (hoogste SES correspondeert met Hollingshead Index 1, laagste SES met Hollingshead Index 5).

Er werd ook een gestructureerd diagnostisch interview afgenomen, de Diagnostic Interview Schedule for Children, ouderversie (DISC-IV; Ferdinand, & van der Ende, 1998; Shaffer, Fisher, Lucas, Dulcan, & Schwab-Stone, 2000). Deze werd gebruikt om op een betrouwbare manier de diagnose van ADHD te kunnen stellen aan de hand van DSM-IV symptomen. Vooral de module gedragsstoornissen is voor het onderzoek van belang. In een klinische steekproef heeft de DISC-IV een goede test-hertest betrouwbaarheid ($\kappa = .79$) (Shaffer et al., 2000). Door de DISC-IV wordt er een

categorische classificatie naargelang de subtypes van ADHD gemaakt. In het onderzoek zijn drie jongens (21.4%) gediagnosticeerd met ADHD-IA. De overige negen jongens en de twee meisjes (78.6%) hebben de diagnose ADHD-COM. Geen enkele participant is gediagnosticeerd met ADHD-HYP.

De Belgische Consensus Werkgroep voor de behandeling van enuresis stelde een enuresisvragenlijst op, deze werd herwerkt door de onderzoeksgroep Ontwikkelingsstoornissen en werd telefonisch bevestigd aan de ouders. Het levert een indicatie op van de subtypes van enuresis. Er zijn geen participanten die monosymptomatische enuresis of niet-symptomatische enuresis hebben. Hierdoor is er al een eerste zicht op het enuresis luik van het onderzoek. Specifiek voor het huidige onderzoek werd gebruik gemaakt van observatieschema's, deze bestaan uit een dag- en een nachtkalender (zie bijlage).

De dagkalender is een registratieopdracht op basis van variabelen bepaald door de Belgische Consensus Werkgroep voor de behandeling van enuresis. Gedurende twee dagen wordt deze ingevuld waarvan een dag met en een dag zonder methylfenidaat inname. Op zes tijdstippen overdag en 's nachts wordt er bevestigd hoeveel vochtinname er was bij het kind, hoeveel keer het kind een normale blaaslediging had op het toilet, alsook hoeveel keer er urinelozing was in bed of in de kleren.

De nachtkalender is ook een registratieopdracht op basis van variabelen bepaald door de Belgische Consensus Werkgroep voor de behandeling van enuresis. Gedurende twee maal vier opeenvolgende dagen wordt deze ingevuld. Vier opeenvolgende dagen met en vier opeenvolgende dagen zonder medicatie-inname. Deze acht observaties moeten binnen een termijn van 14 dagen gebeuren om zo een vertekening door normale hormonale fluctuaties tot een minimum te beperken. Gedurende deze acht dagen wordt geregistreerd hoeveel keer er nachtelijke diurese was, alsook het aantal keer dat het kind opstaat voor normale blaaslediging op het toilet. Ook wordt het tijdstip van slapen gaan en opstaan bevestigd, hiermee wordt het aantal uren nachtrust berekend van het kind en nagegaan of dit een invloed heeft op de nachtelijke diurese. Om de nachtelijke urineproductie te kennen worden twee variabelen geregistreerd: het gewicht van de

natte pampers 's ochtends (indien die gebruikt wordt) en het volume van de ochtendplas. Van het gewicht van de natte pampers wordt nadien het gewicht van een droge pampers afgetrokken. Ook wordt er genoteerd of er die dag gedefeerd is en of er al dan niet een uitwendige indicatie voor constipatie zichtbaar was (bruin streepje).

Statistische Analyse

Pearson correlaties worden gebruikt om te onderzoeken of er een verband bestaat tussen nachtelijke diurese en leeftijd en tussen nachtelijke diurese en vochtinname overdag, dit om de betrouwbaarheid van de data te verhogen.

Vooraleer na te gaan of het gebruik van methylfenidaat leidt tot een verhoogde nachtelijke diurese, wordt onderzocht of er binnen de vier dagen met en zonder medicatie fluctuaties in nachtelijke diurese voorkomen. Indien dit niet het geval is, mag telkens het gemiddelde ochtendplasmvolume van de vier dagen genomen worden. De gemiddelde urineproductie tijdens de nacht (ochtendplasmvolume) met medicatie wordt vergeleken met het gemiddelde ochtendplasmvolume in de medicatievrije periode. Beiden worden onderzocht met een variantie-analyse met herhaalde meting (ANOVA). De binnen-subject factor is de urinebepaling van de vier opeenvolgende dagen, achtereenvolgens met medicatie en zonder.

Of het gebruik van methylfenidaat een invloed heeft op vochtinname overdag, wordt onderzocht met een variantie-analyse met herhaalde meting (ANOVA). De binnen-subject factor is de hoeveelheid vochtinname per dag. De vochtinname overdag met medicatie wordt vergeleken met de vochtinname overdag zonder medicatie.

Er wordt een variantie-analyse met herhaalde meting (ANOVA) uitgevoerd om na te gaan of methylfenidaat een invloed heeft op het aantal urinelozingen per dag. De binnen-subject factor is het aantal urinelozingen per dag. Het aantal urinelozingen per dag met medicatie wordt vergeleken met het aantal urinelozingen per dag zonder medicatie. Bijkomend worden Pearson correlaties gebruikt om te bepalen of er een verband bestaat tussen nachtelijke diurese en het aantal uren slaap, zodat de invloed van laatstgenoemde kan nagegaan worden.

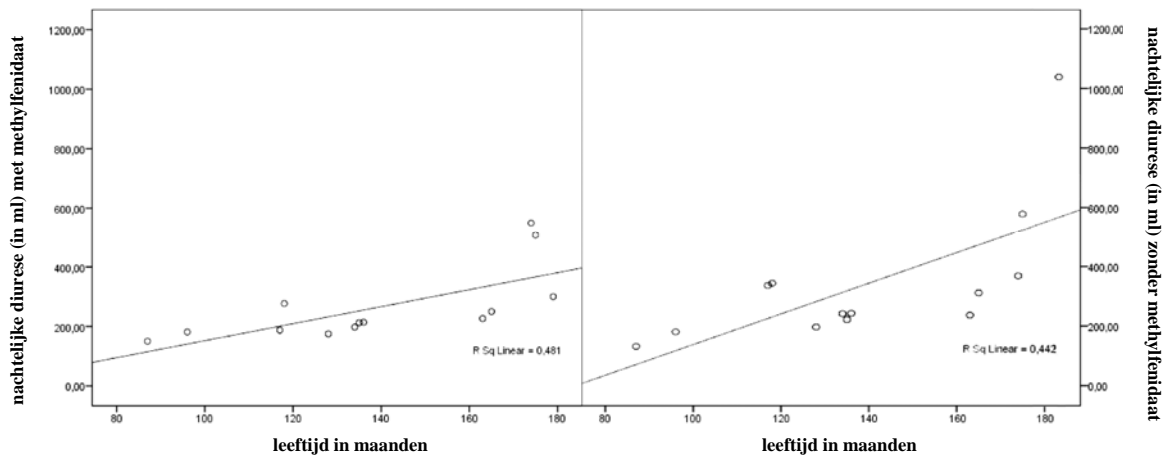
Tenslotte wordt onderzocht of de vorm van methylfenidaat (kort- of langdurende werking) een beïnvloedende factor is die een rol kan spelen. Hiervoor worden de voorgaande analyses herhaald, maar ditmaal met als tussen-subject factor de vorm van

methylfenidaat (kort- of langdurende werking) en als binnen-subject factor achtereenvolgens het ochtendplasvolume, de vochtinname en het aantal urinelozingen per dag.

Statistische uitzuivering werd toegepast indien bij de participant meer dan twee gegevens met betrekking tot nachtelijke diurese ontbraken. In de weergegeven resultaten, werd steeds het 95% significantieniveau ($p < 0.05$) gehanteerd. Omwille van de kleine steekproef werden ook trends ($p < 0.10$) gerapporteerd.

Resultaten

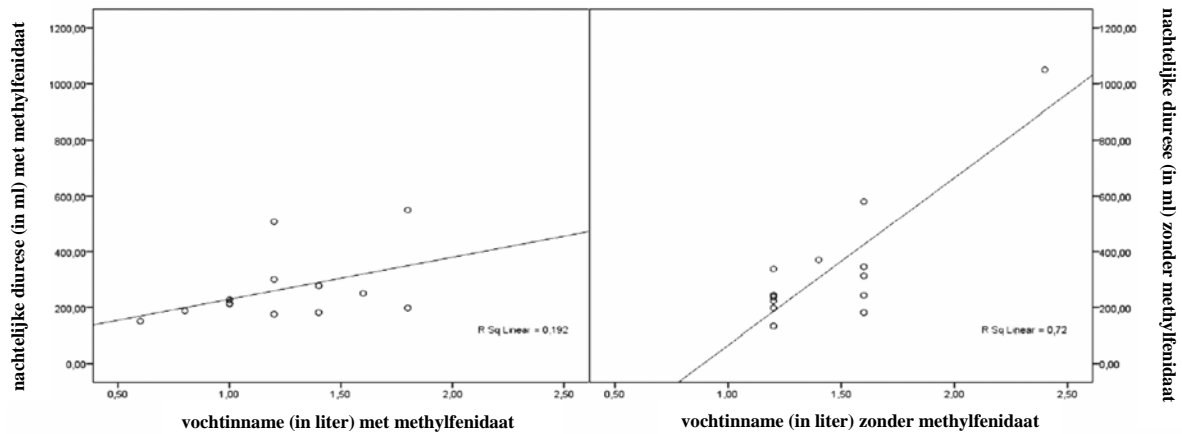
Pearson correlaties worden gebruikt om te onderzoeken of er een verband bestaat tussen nachtelijke diurese en leeftijd van de participanten. Alle correlaties zijn significant. In Figuur 2 worden de correlaties gevisualiseerd. De correlatie tussen nachtelijke diurese met methylfenidaat en leeftijd bedraagt $r=0.69$, $p=0.01$. De correlatie tussen nachtelijke diurese zonder methylfenidaat en leeftijd bedraagt $r=0.67$, $p=0.01$.



Figuur 2. Pearson correlatie tussen nachtelijke diurese (met en zonder methylfenidaat) en leeftijd.

Om na te gaan of er een verband bestaat tussen nachtelijke diurese en vochtinname overdag worden Pearson correlaties gebruikt. In Figuur 3 worden de correlaties gevisualiseerd. De correlatie tussen nachtelijke diurese en vochtinname, beide met methylfenidaat, is niet significant en bedraagt $r=0.44$, $p=0.13$. De correlatie tussen nachtelijke diurese en vochtinname, beide zonder methylfenidaat is wel significant en bedraagt $r=0.85$, $p<0.01$.

Om te onderzoeken of het gebruik van methylfenidaat de nachtelijke diurese vergroot, wordt vooreerst nagegaan of er binnen de vier dagen met en zonder medicatie fluctuaties in nachtelijke diurese voorkomen. In Tabel 5 wordt een overzicht gegeven van de gemiddelde nachtelijke diurese metingen. Uit de variantie-analyse met herhaalde meting (ANOVA) is gebleken dat de gemiddelde nachtelijke diurese metingen niet



Figuur 3. Pearson correlatie tussen nachtelijke diurese en vochtinname overdag

significant verschillen over de vier dagen heen, dit zowel met medicatie, $F(3,10) < 1$, $p = 0.69$, als zonder, $F(3,10) = 1.54$, $p = 0.26$. Om deze reden wordt de gemiddelde nachtelijke diurese (in ml) met medicatie ($M = 260.67$, $SD = 130.02$) vergeleken met de gemiddelde nachtelijke diurese zonder medicatie ($M = 283.54$, $SD = 117.81$). Variantie-analyse met herhaalde meting (ANOVA) laat zien dat het verschil niet significant is, $F(1,11) = 1.04$, $p = 0.33$. De gemiddelden laten zien dat er met methylfenidaat minder nachtelijke diurese is dan zonder.

Tabel 5

Nachtelijke diurese (in ml)

Nachtelijke diurese		<i>M</i>	<i>SD</i>
Met methylfenidaat	n=14		
Dag 1		246.54	115.06
Dag 2		249.62	85.99
Dag 3		269.38	156.70
Dag 4		289.23	192.46
Zonder methylfenidaat	n=14		
Dag 5		322.69	237.14
Dag 6		324.62	244.15
Dag 7		345.77	231.69
Dag 8		376.92	279.09

Om na te gaan of de inname van methylfenidaat een invloed heeft op de hoeveelheid vochtinname overdag, wordt een variantie-analyse met herhaalde meting (ANOVA) uitgevoerd. De binnen-subject factor is de hoeveelheid vochtinname per dag. Het verschil tussen vochtinname met of zonder inname van methylfenidaat, was niet significant, $F(1,13)=3.74$, $p=0.07$. De bevindingen tonen wel een significantietendens aan, namelijk dat op een dag met inname van methylfenidaat ($M=1.29$, $SD=0.41$) de participanten minder vochtinname hadden, in liter, dan op een dag zonder methylfenidaat ($M=1.43$, $SD=0.35$).

Of het gebruik van methylfenidaat een invloed heeft op de hoeveelheid uitgescheiden vocht overdag, wordt onderzocht met een variantie-analyse met herhaalde meting (ANOVA). De binnen-subject factor is het aantal urinelozingen per dag, wat een maat is voor de hoeveelheid uitgescheiden vocht. Het verschil tussen aantal urinelozingen per dag met of zonder inname van methylfenidaat, was niet significant, $F(1,13)<1$, $p=0.51$.

Pearson correlaties worden gebruikt om te bepalen of er een verband bestaat tussen nachtelijke diurese en het aantal uren slaap. Er is geen enkele significante correlatie. De correlatie tussen aantal uren slaap en nachtelijke diurese, beide met methylfenidaat bedraagt $r=-0.14$, $p=0.66$. De correlatie tussen aantal uren slaap en nachtelijke diurese, beide zonder methylfenidaat, bedraagt $r=-0.15$, $p=0.96$. Wel is het zo dat men door de inname van methylfenidaat minder uren slaapt. Dit werd onderzocht met een variantie-analyse met herhaalde meting (ANOVA). De binnen-subject factor is het aantal uren slaap. Participanten met inname van methylfenidaat slapen minder lang ($M=9.80$, $SD=1.14$) dan zonder medicatie-inname ($M=10.64$, $SD=0.93$). Dit verschil is significant, $F(1,13)=10.67$, $p<0.01$.

Wat de invloed is van de vorm van methylfenidaat (kort- of langdurende werking), wordt onderzocht. Om na te gaan of de vorm van methylfenidaat een rol speelt, worden de voorgaande analyses herhaald, maar nu telkens met kort- en langdurende werking als onafhankelijke variabele. In Tabel 6 worden de gemiddelden

Tabel 6

Invloed van vorm methylfenidaat (kort- of langdurende werking), gemiddelden en standaarddeviaties.

	Nachtelijke diurese (in ml) <i>M (SD)</i>	Vochtinname overdag (in l) <i>M (SD)</i>	Urinelozingen per dag (aantal) <i>M (SD)</i>
Met methylfenidaat (n=14)			
Kortdurend (n=8)	248.03 (128.87)	1.22 (0.41)	4.62 (1.41)
Langdurend (n=6)	285.94 (148.17)	1.37 (0.43)	4.83 (2.71)
Zonder methylfenidaat (n=14)			
Kortdurend (n=8)	265.00 (88.25)	1.37 (0.20)	4.87 (1.81)
Langdurend (n=6)	320.62 (173.12)	1.50 (0.50)	5.00 (1.67)

en standaarddeviaties weergegeven. Het hoofdeffect van nachtelijke diurese is niet significant, $F(1,10)=1.08$, $p=0.32$. Ook het interactie-effect tussen nachtelijke diurese en de vorm methylfenidaat is niet significant, $F(1,10)<1$, $p=0.73$. Er is geen significant hoofdeffect van de vorm van methylfenidaat, $F(1,10)<1$, $p=0.54$. Het hoofdeffect van vochtinname is niet significant, $F(1,12)=3.32$, $p=0.09$, al is er wel een significantietendens, namelijk dat de vochtinname kleiner is op dagen met methylfenidaat in vergelijking met dagen zonder methylfenidaat-inname. Het interactie-effect tussen vochtinname overdag en de vorm methylfenidaat is eveneens niet significant, $F(1,12)<1$, $p=0.92$. Er is geen significant hoofdeffect van de vorm van methylfenidaat, $F(1,12)<1$, $p=0.51$. Het hoofdeffect van het aantal urinelozingen per dag is niet significant, $F(1,12)<1$, $p=0.54$. Het interactie-effect tussen het aantal urinelozingen per dag en vorm methylfenidaat is eveneens niet significant, $F(1,12)<1$, $p=0.90$. Er is geen significant hoofdeffect van de vorm van methylfenidaat, $F(1,12)<1$, $p=0.87$.

Discussie

Het effect van psychostimulantia (methylfenidaat) op nachtelijke diurese zou een verklaring kunnen bieden voor de verhoogde comorbiditeit tussen ADHD en enuresis. Methylfenidaat zou overdag kunnen leiden tot een verhoogde water- en sodiumretentie, die nadien 's nachts weer wordt vrijgegeven. Een verhoogde nachtelijke diurese, wordt in samenwerking met andere risicofactoren, geassocieerd met polyuretische enuresis, wat een subtype is van enuresis. Aldus zou dit een verklaring kunnen bieden voor de verhoogde comorbiditeit tussen beide stoornissen. Er werd in het huidige onderzoek gebruik gemaakt van observatieschema's, deze bestaan uit een dag- en een nachtkalender. Beide zijn een registratieopdracht op basis van variabelen bepaald door de Belgische Consensus Werkgroep voor de behandeling van enuresis. Deze variabelen werden zowel met als zonder inname van methylfenidaat ingevuld, op die manier kon de invloed van methylfenidaat onderzocht worden.

Vooreerst werden de associaties nagegaan tussen nachtelijke diurese en leeftijd en tussen nachtelijke diurese en vochtinname. Deze correlaties werden uitgevoerd om de betrouwbaarheid van de data van het huidige onderzoek na te gaan. De eerste correlatie, namelijk deze tussen nachtelijke diurese en leeftijd blijkt, zowel met als zonder inname van methylfenidaat, significant. Hoe ouder kinderen worden, hoe meer nachtelijke diurese er is. Dit werd verwacht, want hoe ouder en groter kinderen worden, hoe meer urine zij produceren en hoe groter hun functionele blaascapaciteit wordt. De tweede correlatie die werd nagegaan is deze tussen nachtelijke diurese en vochtinname. Deze correlatie is enkel significant zonder inname van methylfenidaat. Uit de bevindingen blijkt, zonder inname van methylfenidaat, dat een verhoogde vochtinname geassocieerd wordt met een verhoogde nachtelijke diurese. Dit is overeenkomstig de verwachtingen want hoe meer vochtinname, hoe meer urinelozing er is. Tegengesteld aan de verwachtingen is het feit dat de correlatie enkel significant is zonder methylfenidaat. Een mogelijke reden hiervoor is de kleine steekproef in het huidige onderzoek, wat een zwakte is van het onderzoek. Een kleine steekproef resulteert tot een lagere power, waardoor de kans verkleint om significante effecten te vinden. De participanten van het huidige onderzoek zijn niet betrokken bij plasproblemen, net

daarom is het moeilijk om gemotiveerde participanten te vinden. Niettegenstaande is een suggestie voor verder onderzoek de huidige steekproef vergroten.

Er zijn vier onderzoeksvragen in het huidige onderzoek. In de eerste onderzoeksvraag werd onderzocht of het gebruik van methylfenidaat ter behandeling van ADHD de nachtelijke diurese verhoogt. Vooraleer dit na te gaan, werd onderzocht of er binnen de vier dagen met en zonder inname van methylfenidaat fluctuaties in nachtelijke diurese voorkwamen. Dit was niet het geval en aldus werd de gemiddelde nachtelijke diurese met methylfenidaat over vier dagen, vergeleken met de gemiddelde nachtelijke diurese zonder methylfenidaat. Er werd geen significant verschil gevonden tussen beide. Uit deze bevindingen blijkt dat methylfenidaat geen invloed heeft op nachtelijke diurese. Dit is in tegenstelling tot wat verwacht werd. Dit omdat het doel van het huidige onderzoek was de pilootstudie van Raes et al. (2004) te herbevestigen, waarin werd aangetoond dat methylfenidaat geassocieerd wordt met een verhoging van de nachtelijke diurese. Het is een belangrijke bevinding dat methylfenidaat geen invloed heeft op nachtelijke diurese want een verhoogde nachtelijke diurese wordt, in samenwerking met andere risicofactoren, geassocieerd met polyuretische enuresis. Echter, laten de gemiddelden in nachtelijke diurese een omgekeerde tendens zien, namelijk dat er met methylfenidaat minder nachtelijke diurese is dan zonder methylfenidaat. Dit is het tegenovergestelde van wat verwacht werd. Drie mogelijke redenen kunnen de bevindingen verklaren.

Verschillen in de steekproef tussen het huidige onderzoek en het onderzoek van Raes et al. (2004) kunnen de bevindingen vertekenen. Er zijn twee verschillen tussen beide steekproeven. Ten eerste zijn de participanten in het onderzoek van Raes et al. (2004) allemaal gediagnosticeerd met ADHD-COM. Dit in tegenstelling tot het huidige onderzoek, waarbij slechts 9 participanten (78.6%) deze diagnose hebben. De overige participanten zijn gediagnosticeerd met ADHD-IA.

Ten tweede is het huidige onderzoek uitgevoerd bij participanten met enkel ADHD, in tegenstelling tot het onderzoek van Raes et al. (2004), waar de participanten de comorbiditeit ADHD en enuresis hebben. Het verschil tussen beide bevindingen kan liggen aan de comorbiditeit met enuresis. Er is waarschijnlijk een mechanisme bij kinderen met enuresis dat interageert met het RAAS. Dit mechanisme is tot op heden

nog onduidelijk. Het kan een hormonale factor zijn (Rittig, Matthiesen, Pedersen, & Djurhuus, 2006) of een dismaturiteit van het systeem, waardoor bepaalde stoffen niet voldoende afgebroken worden of een combinatie van beide. Verder urologisch onderzoek moet hieromtrent duidelijkheid verschaffen. Een suggestie voor verder onderzoek is werken met twee groepen participanten. Een eerste groep participanten met enkel ADHD en een tweede groep participanten met de comorbiditeit ADHD en polyuretische enuresis. Op die manier bekomt men een binnen- en tussensubject opzet en kan men bijgevolg ook de interactie nagaan.

Een derde mogelijke reden die de bevindingen kan verklaren, is een verminderde vochtinname overdag door methylfenidaat.

In de tweede onderzoeksvraag wordt nagegaan of methylfenidaat een invloed heeft op vochtinname overdag. De bevindingen tonen geen significant verschil in vochtinname met en zonder methylfenidaat. Er is wel een significantietendens, namelijk dat er door de inname van methylfenidaat minder vochtinname is overdag in vergelijking met vochtinname overdag zonder methylfenidaat. Een verminderde vochtinname door methylfenidaat kan theoretisch verklaard worden door de waterretentie. Het RAAS en meer specifiek, aldosteron en ADH, zorgen voor waterretentie. Omdat er water opgehouden wordt, heeft het lichaam geen nood aan extra water en is er een verminderd dorstgevoel. Omdat het dorstgevoel verminderd is, is er bijgevolg een verminderde vochtinname. De verminderde vochtinname overdag biedt bijgevolg een verklaring voor het feit dat de nachtelijke diurese verlaagd is door inname van methylfenidaat. De hoeveelheid uitgescheiden vocht kan een andere beïnvloedende factor zijn op nachtelijke diurese.

Of de inname van methylfenidaat een invloed heeft op de hoeveelheid uitgescheiden vocht overdag, werd nagegaan in de derde onderzoeksvraag. De bevindingen tonen aan dat de inname van methylfenidaat geen invloed heeft op de hoeveelheid uitgescheiden vocht overdag. Deze hoeveelheid blijft gelijk, ondanks de inname van methylfenidaat. Dit is in tegenstelling tot de verwachtingen, omdat verwacht werd dat er een water- en sodiumretentie is overdag en er dus bijgevolg minder urinelozing is overdag. Mogelijks kan de betrouwbaarheid van de meting hier in

vraag gesteld worden. In het huidige onderzoek is de maat voor de hoeveelheid uitgescheiden vocht, het aantal urinelozingen per dag. Bijgevolg werd er geen rekening gehouden met de hoeveelheid uitgescheiden vocht per urinelozing, dit kan een invloed hebben op de resultaten en de bevindingen aldus vertekenen. Een suggestie voor verder onderzoek is de participanten eenzelfde maatbeker mee te geven die nauwkeurig meten toelaat, zodat de betrouwbaarheid verhoogd wordt.

Bijkomend werd nagegaan of het aantal uren slaap in verband staat met nachtelijke diurese. De bevindingen tonen vooreerst aan dat de participanten door het gebruik van methylfenidaat minder slapen. Dit is een bevestiging van eerdere onderzoeken (King et al., 2006; Leonard et al., 2004; Rapport et al., 2002; Wigal et al., 1999; Wolraich et al., 2004). Omdat er een vermindering is van het aantal uren slaap, door inname van methylfenidaat, werd een vermindering in nachtelijke diurese verwacht. Dit omdat de participanten minder lang slapen, en aldus minder tijd hebben om urine aan te maken tijdens de nacht. De bevindingen spreken dit tegen, er is met andere woorden geen verband tussen het aantal uren slaap en nachtelijke diurese. Aldus kan de verminderde slaap geen verklaring bieden voor het feit dat methylfenidaat geen verhoging van de nachtelijke diurese teweegbrengt.

De vierde onderzoeksvraag gaat na of de vorm van methylfenidaat (kort- of langdurende werking) een beïnvloedende factor is op de bevindingen van voorgaande onderzoeksvragen. Uit de bevindingen blijkt dat de vorm van methylfenidaat geen invloed heeft op nachtelijke diurese, vochtinname en de hoeveelheid uitgescheiden vocht. De vorm van methylfenidaat is een factor die de bevindingen aldus niet vertekent.

Het huidige onderzoek heeft implicaties op theoretisch vlak. In tegenstelling tot wat verwacht werd, leidt het gebruik van methylfenidaat niet tot een verhoogde nachtelijke diurese. Dit is positief nieuws want een verhoogde nachtelijke diurese wordt, in samenwerking met andere risicofactoren, geassocieerd met polyuretische enuresis. Echter, moet er rekening gehouden worden met het feit dat het huidige onderzoek wel een significantietendens aan het licht bracht. Namelijk dat er door het gebruik van methylfenidaat minder vochtinname was overdag, en aldus tijdens de nacht

minder diurese. Deze bevinding zou kunnen verklaren waarom er geen significant verschil gevonden werd in nachtelijke diurese met en zonder methylfenidaat. Bijkomend kan bij kinderen met enuresis een hormonale factor en/of een dismaturiteit van het systeem interageren met het RAAS en aldus verklaren waarom de bevindingen van het onderzoek van Raes et al. (2004) niet bevestigd werden in het huidige onderzoek. Bovendien is er ook een verschil in subtypes van ADHD in beide onderzoeken.

Een tweede theoretische implicatie van het huidige onderzoek is de bevestiging van voorgaande onderzoeken wat betreft de invloed van methylfenidaat op het aantal uren slaap. Door inname van methylfenidaat slaapt een participant minder lang, dit is een gekende bijwerking van methylfenidaat. Minder uren slapen, met vermoeidheid en slaapmoeilijkheden tot gevolg leiden tot problemen in executieve functies (Nilson, Soderstrom, Karlsson, Lekander, Akerstedt, Lindroth, & Axelsson, 2005). Kinderen met ADHD hebben net moeite met die executieve functies (Barkley, 1997a). Slaapmoeilijkheden kunnen deze problemen met executieve functies nog eens versterken en aldus ontstaat er een vicieuze cirkel.

Wat de implicaties voor de klinische praktijk betreft, zou men op basis van de bevindingen met enige voorzichtigheid kunnen stellen dat bij kinderen zonder een verhoogd risico op enuresis, methylfenidaat niet geassocieerd wordt met polyuretische enuresis en aldus mag blijven voorgeschreven worden als farmacologische behandeling van ADHD.

Het huidige onderzoek kent een aantal sterktes. Een eerste sterkte is dat de invloed van methylfenidaat op nachtelijke diurese nog nauwelijks onderzocht werd. Het huidige onderzoek stelt zich tot doel de pilootstudie van Raes et al. (2004) te herbevestigen. Uniek aan het huidige onderzoek is dat de participanten enkel ADHD hebben en niet zoals bij de pilootstudie een comorbiditeit van ADHD en enuresis.

Een tweede sterkte is de manier van informatieverzameling. Meer specifiek werd gebruik gemaakt van observatieschema's, namelijk een dag- en een nachtkalender. Beide registratieopdrachten bestonden uit variabelen bepaald door de Belgische

Consensus Werkgroep voor de behandeling van enuresis. Op die manier werden enkel die variabelen onderzocht die een belangrijke invloed hebben op enuresis.

Een derde sterkte van het onderzoek is de theoretische onderbouw met het RAAS. Meer specifiek is methylfenidaat een dopamine heropname inhibitor en leidt het bijgevolg tot een verhoogde concentratie van dopamine in de hersenen. Deze verhoogde concentratie van dopamine zorgt voor een verhoogde vrijstelling van renine. Renine is een stof die een belangrijke rol speelt in het RAAS. Dit systeem biedt een verklaring voor de water- en vochtretentie, deze verklaring is niet sluitend en dient genuanceerd te worden omdat er vermoedelijk bij kinderen met enuresis een mechanisme interageert.

Naast de reeds aangehaalde zwakke punten van het onderzoek en suggesties voor verder onderzoek, zijn er nog enkele bijkomende. Ten eerste werden de deelnemers geselecteerd uit oproepen in gezondheidsmagazines. Bijgevolg heeft het huidige onderzoek een niet-willekeurige steekproef gebaseerd op zelfselectie en dit zorgt voor een beperking van de validiteit. Een suggestie voor verder onderzoek zou kunnen zijn dat men oproepen voor deelname aan het onderzoek in meer dan enkel gezondheidsmagazines zou kunnen verspreiden, om zo een groter en minder selectief publiek aan te spreken. Hiermee is het nog steeds een steekproef gebaseerd op zelfselectie, maar de kans op een representatieve steekproef is verhoogd omdat er meer mensen aangesproken worden. Dit is belangrijk, want de mensen die gezondheidsmagazines lezen en willen deelnemen aan het onderzoek kunnen bepaalde specifieke kenmerken of eigenschappen hebben die de bevindingen kunnen vertekenen. Deze mensen kunnen bijvoorbeeld veel vrije tijd hebben, geld nodig hebben, het onderzoek heel interessant vinden of er alles aan willen doen om aan te tonen dat hun kind gebaat is met methylfenidaat en methylfenidaat aldus niet zorgt voor een verhoging van de nachtelijke diurese.

Hierbij kan, ten tweede, de vraag gesteld worden of participanten de registratieopdracht naar waarheid invulden. Zo kunnen zij bijvoorbeeld sociaal wenselijk antwoorden. Een suggestie voor verder onderzoek om meer zekerheid te hebben dat participanten de registratieopdracht naar waarheid invullen, is er een vergoeding alsook een waarschuwing tot controle aan koppelen.

Ten derde zijn niet alle variabelen in de observatieschema's bij alle participanten ingevuld en zijn er bijgevolg ontbrekende gegevens. Eveneens komt men door een vergoeding ook hieraan tegemoet.

Ten vierde is er geen controle op de werkelijke inname van methylfenidaat en dus kan dit de bevindingen vertekenen. Een onderzoeker aanwezig tijdens de medicatie-inname of op de momenten waarop normaal medicatie ingenomen wordt tijdens de medicatievrije periode zou een suggestie kunnen zijn voor verder onderzoek. De aanwezigheid van de onderzoeker zou ook de betrouwbaarheid van de meting vergroten vermits de onderzoeker het indien nodig zelf kan uitvoeren. Praktisch gezien is een onderzoeker ter plaatse vaak niet haalbaar.

Uit het onderzoek is gebleken dat, ondanks de sterke theoretische onderbouw, methylfenidaat geen verhoging in nachtelijke diurese teweegbrengt bij kinderen met ADHD. Nachtelijke diurese is afhankelijk van de hoeveelheid uitgescheiden vocht overdag en de vochtinname overdag. Methylfenidaat heeft geen invloed op de hoeveelheid uitgescheiden vocht overdag. Op vochtinname overdag daarentegen, heeft methylfenidaat vermoedelijk wel een invloed. Waarschijnlijk is er door het gebruik van methylfenidaat minder vochtinname overdag. Dit biedt een verklaring voor de verlaagde nachtelijke diurese met methylfenidaat. Bijgevolg wordt de voorgaande bevinding, namelijk dat methylfenidaat niet verantwoordelijk is voor een verhoging van de nachtelijke diurese, vertekend. Enige voorzichtigheid bij de interpretatie is aangewezen. Echter, zoals de bevindingen aantonen, kan methylfenidaat niet geassocieerd worden met polyuretische enuresis. Ondanks de theoretische onderbouw, biedt het effect van methylfenidaat op nachtelijke diurese bijgevolg geen verklaring voor de verhoogde comorbiditeit tussen ADHD en enuresis.

Referenties

- Achenbach, T. M. (1991). *Manual for the Child Behavior Checklist: 4-18 and 1991 profile*. Burlington: University of Vermont.
- Aman, M. G., Armstrong, S., Buican, B., & Sellick, T. (2002). Four-year follow-up of children with low intelligence and ADHD: A replication. *Research in Developmental Disabilities, 23* (2), 119-134.
- Aman, M. G., Pejeau, C., Osborne, P., Rojahn, J., & Handen, B. (1996). Four-year follow up of children with low intelligence and ADHD. *Research in Developmental Disabilities, 17* (6), 417-432.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth edition, Text Revision*. Washington DC: American Psychiatric Press.
- Atlas, S. A. (2007). The renin-angiotensin aldosterone system: Pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *Journal of Managed Care Pharmacy, 13* (Sb), 9-20.
- Baeyens, D. (2005). Conceptualisation of attention-deficit/hyperactivity disorder and its subtypes in children. *Doctoraatsproefschrift van Universiteit Gent*.
- Baeyens, D., Roeyers, H., Demeyere, I., Verté, S., Hoebeke, P., & Vande Walle, J. (2005). Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) as a risk factor for persistent nocturnal enuresis in children: A two-year follow-up study. *Acta Paediatrica, 94*, 1619-1625.
- Baeyens, D., Roeyers, H., D'Haese, L., Pieters, F., Hoebeke, P., & Vande Walle, J. (2006). The prevalence of ADHD in children with enuresis: Comparison between a tertiary and a non-tertiary care sample. *Acta Paediatrica, 95*, 347-352.
- Baeyens, D., Roeyers, H., Hoebeke, P., Antrop, I., Mauel, R., & Vande Walle, J. (2006). The impact of attention deficit hyperactivity disorders on brainstem dysfunction in nocturnal enuresis. *The Journal of Urology, 176*, 744-748.
- Baeyens, D., Roeyers, H., Hoebeke, P., Verté, S., Van Hoecke, E., & Vande Walle, J. (2004). Attention-deficit/hyperactivity disorder in children with nocturnal enuresis. *The Journal of Urology, 171*, 2576-2579.

- Baeyens, D., Roeyers, H., Vande Walle, J., & Hoebeke, P. (2005). Behavioral problems and attention-deficit hyperactivity disorder in children with enuresis: A literature review. *European Journal of Pediatrics, 164*, 665-672.
- Ballard, J. E., Boileau, R. A., Sleator, E. K., Massey, B. H., & Sprague, R. L. (1976). Cardiovascular responses of hyperactive children to methylphenidate. *Journal of the American Medical Association, 236* (25), 2870-2874.
- Banaschewski, T., Roessner, V., Dittmann, R. W., Santosh, P. J., & Rothenberger, A. (2004). Non-stimulant medications in the treatment of ADHD. *European Child & Adolescent Psychiatry, 13* (S1), 102-116.
- Barkley, R. A. (1986). What is the role of group parent training in the treatment of ADD children? *Journal of Children in a Contemporary Society, 19*, 143-151.
- Barkley, R. A. (1997a). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin, 121* (1), 65-94.
- Barkley, R. A. (1997b). *Defiant children: A clinician's manual for assessment and parent training* (2nd ed.). New York: Guilford Press.
- Barkley, R. A. (1998). *Attention deficit hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment* (2nd ed.). New York: Guilford Press.
- Barkley, R. A. (1999). Response inhibition in attention-deficit hyperactivity disorder. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews, 5*, 177-184.
- Baumgaertel, A., Wolraich, M. L., & Dietrich, M. (1995). Comparison of diagnostic criteria for attention deficit disorders in a German elementary school sample. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 34* (5), 629-638.
- Berument, S. K., Rutter, M., Lord, C., Pickles, A., & Bailey, A. (1999). Autism screening questionnaire: Diagnostic validity. *British Journal of Psychiatry, 175*, 444-451.
- Biederman, J. & Faraone, S. V. (2004). The Massachusetts general hospital studies of gender influences on attention-deficit/hyperactivity disorder in youth and relatives. *Psychiatric Clinics of North America, 27* (2), 225-232.

- Biederman, J., Faraone, S. V., Spencer, T., Wilens, T., Mick, E., & Lapey, K. A. (1994). Gender differences in a sample of adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Research*, 53 (1), 13-29.
- Biederman, J., Mick, E., & Faraone, S. V. (2000). Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: Impact of remission definition and symptom type. *American Journal of Psychiatry*, 157 (5), 816-818.
- Biederman, J., Milberger, S., Faraone, S. V., Kiely, K., Guite, K., Mick, E., et al. (1995). Family-environment risk factors for attention deficit hyperactivity disorder: A test of Rutter's indicators of adversity. *Archives of General Psychiatry*, 52, 464-470.
- Bobb, A. J., Castellanos, F. X., Addington, A. M., & Rapaport, J. L. (2006). Molecular genetic studies of ADHD: 1991 to 2004. *American Journal of Medical Genetics Part B - Neuropsychiatric Genetics*, 141 (6), 551-565.
- Bradley, C. (1937). Behaviour of children receiving Benzedrine. *The American Journal of Psychiatry*, 94, 577-585.
- Brue, A. W. & Oakland, T. D. (2002). Alternative treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder: Does evidence support their use? *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 8 (1), 68-70.
- Buitelaar, J. K. (2005). ADHD: Strategies to unravel its genetic architecture. *Journal of Neural Transmission*, 69 (S), 1-17.
- Conners, C. K., Epstein, J. N., March, J. S., Angold, A., Wills, K. C., Klaric, J., et al. (2001). Multimodal treatment of ADHD (MTA): An alternative outcome analysis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 40, 159-167.
- Cunningham, C. E., Bremner, R., & Boyle, M. (1995). Large group community-based parenting programs for families of preschoolers at risk for disruptive behaviour disorders: utilization, cost effectiveness and outcome. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 36, 1141-1159.
- Daley, D. (2006). Attention deficit hyperactivity disorder: A review of the essential facts. *Child: Care, Health & Development*, 32 (2), 193-204.
- Diamond, J. M. & Stein, J. M. (1983). Enuresis: A new look at stimulant therapy. *Canadian Journal of Psychiatry*, 28 (5), 395-397.

- Durston, S. (2003). A review of the biological bases of ADHD: What have we learned from imaging studies? *Mental Retardation and Developmental Disabilities, 9*, 184-195.
- Durston, S. et al. (2005). Differential effects of DRD4 and DAT1 genotype on fronto-striatal gray matter volumes in a sample of subjects with attention hyperactivity disorder, their unaffected siblings, and controls. *Molecular Psychiatry, 10* (7), 678-685.
- Elia, J., Ambrosini, P. J., & Rapaport, J. L. (1999). Treatment of attention-deficit-hyperactivity disorder. *New England Journal of Medicine, 340* (10), 780-788.
- Evers, A., van Vliet-Mulder, J. C., & Groot, C. (2000). *Documentatie van tests en testresearch*. Assen: Van Gorcum.
- Ferdinand, R. F. & van der Ende, J. (1998). *Diagnostic Interview Schedule for Children IV parent version*. Rotterdam: Erasmus University Rotterdam.
- Furman, L. (2005). What is attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)? *Journal of Child Neurology, 20* (12), 994-1002.
- Gibson, A. P., Bettinger, T. L., Patel, N. C., & Crismon, M. L. (2006). Atomoxetine versus stimulants treatment of attention deficit/hyperactivity disorder. *The Annals of Pharmacotherapy, 40*, 1134-1142.
- Hale, T. S., Ahmad, R. H., & McCracken, J. T. (2000). Attention-deficit/hyperactivity disorder: Perspectives from neuroimaging. *Mental Retardation and Developmental Disabilities, 6*, 214-219.
- Hechtman, L. (2000). Assessment and diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America, 9* (3), 481-498.
- Hilton, D. K., Martin, C. A., Heffron, W. M., Hall, B. D., & Johnson, G. L. (1991). Imipramine treatment of ADHD in a fragile-X child. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 30* (5), 831-834.
- Hollingshead, A. B. & Redlich, F. C. (1958). *Social class and mental illness*. New York: John Wiley & Sons.
- Jensen, P., Arnold, L., Swanson, J., Vitiello, B., Abikoff, H., Greenhill, L. et al. (2007). 3-Year Follow-up of the NIMH MTA Study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 46* (8), 989-1002.

- Jose, P. A., Eisner, G. M., & Felder, R. A. (1998). Renal dopamine receptors in health and hypertension. *Pharmacology Therapy*, *80* (2), 149-182.
- Jose, P. A., Eisner, G. M., & Felder, R. A. (2002). Role of dopamine receptors in the kidney in the regulation of blood pressure. *Current Iopinion in nephrology and Hypertension*, *11*, 87-92.
- Jose, P. A., Eisner, G. M., & Felder, R. A. (2003). Regulation of blood pressure by dopamine receptors. *Nephron Physiology*, *95*, 19-27.
- King, S., Griffin, S., Hodges, Z., Weatherly, H., Asseburg, C., Richardson, G., et al. (2006). A systematic review and economic model of the effectiveness and cost-effectiveness of methylphenidate, dexamfetamine and atomoxetine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Health Technology Assessment*, *10* (23), 1-183.
- Kirley, A., Hawi, Z., Daly, G., McCarron, M., Mullins, C., Millar, N., et al. (2002). Dopaminergic system genes in ADHD: Toward a biological hypothesis. *Neuropsychopharmacology*, *27*, 607-619.
- Kuntsi, J., McLoughlin, G., & Asherson, P. (2006). Attention deficit hyperactivity disorder. *Neuromolecular Medicine*, *8* (4), 461-484.
- Leonard, B. E., McCartan, D., White, J., & King, D. J. (2004). Methylphenidate: A review of its neuropharmacological, neuropsychological and adverse clinical effects. *Human Psychopharmacology – Clinical and Experimental*, *19*, 151-180.
- Lou, H. C. (1996). Etiology and pathogenesis of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): Significance of prematurity and perinatal hypoxic-haemodynamic encephalopathy. *Acta Paediatrica*, *85* (11), 1266-1271.
- Markowitz, J. S., Straughn, A. B., & Patrick, K. S. (2003). Advances in the pharmacotherapy of attention-deficit-hyperactivity disorder: Focus on methylphenidate formulations. *Pharmacotherapy*, *23* (10), 1281-1299.
- McCleary, L. & Ridley, T. (1999). Parenting adolescents with ADHD: Evaluation of a psychoeducation group. *Patient Education and Counseling*, *38* (1), 3-10.
- McGoey, K. E., Eckert, T. L., & DuPaul, G. J. (2002). Early intervention for preschool-age children with ADHD: A literature review. *Journal of Emotional & Behavioral Disorders*, *10* (1), 14-28.

- McGough, J. J. & McCracken, J. T. (2000). Assessment of attention deficit hyperactivity disorder: A review of recent literature. *Current Opinion in Pediatrics*, *12*, 319-324.
- Michelson, D., Allen, A. J., Busner, J., Casat, C., Dunn, D., Kratochvil, C., et al. (2002). Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: A randomized, placebo-controlled study. *American Journal of Psychiatry*, *159*, 1896-1901.
- Michelson, D., Faries, D., Wernicke, J., Kelsey, D., Kendrick, K., Sallee, F. R., et al. (2001). Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: A randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics*, *108* (5), E83.
- Mick, E., Faraone, S. V., & Biederman, J. (2004). Age-dependent expression of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms. *Psychiatric Clinics of North America*, *27* (2), 215-224.
- Mitsis, E. M., McKay, K. E., Schulz, K. P., Newcorn, J. H., & Halperin, J. M. (2000). Parent-teacher concordance for DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder in a clinic-referred sample. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *39* (3), 308-313.
- Müller-Suur, R. & Müller-Suur, C. (1989). Glomerular filtration and tubular secretion of MAG-3 in the rat kidney. *The Journal of Nuclear Medicine*, *30*, 1986-1991.
- Nilson, J. P., Soderstrom, M., Karlsson, A. U., Lekander, M., Akerstedt, T., Lindroth, N. E., Axelsson, J. (2005). Less effective executive functioning after one night's sleep deprivation. *Journal of Sleep Research*, *14*, 1-6.
- Norgaard, J. P., van Gool, K., Hjalmas, K., & Djurhuus, J. C. (1998). Standardisation and definitions in lower urinary tract dysfunction in children. *British Journal of Urology*, *81* (S3), 1-16.
- Oosterlaan, J., Scheres, A., Antrop, I., Roeyers, H., & Sergeant, J. A. (2000). *Handleiding Vragenlijst voor Gedragsproblemen bij Kinderen (VvGK)*. Lisse: Swets & Zeitlinger BV, Swets Test Services.
- Paclt, I., Koudelova, J., Krepelova, A., Uhlikova, P., Gazdikova, M., & Bauer, P. (2005). Biochemical markers and genetic research of ADHD. *Neuroendocrinology Letters*, *26*, 423-430.

- Pary, R., Lewis, S., Mataschka, P. R., & Lippmann, S. (2002). Attention-deficit/hyperactivity disorder: An update. *Southern Medical Journal*, 95 (7), 743-749.
- Pelham, W. E., Gnagy, E. M., Greenslade, K. E., & Milich, R. (1992). Teacher ratings of DSM-III-R symptoms for the disruptive behavior disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 31, 210-218.
- Pelham, W. E., Fabiano, G. A., & Massetti, G. M. (2005). Evidence-based assessment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, 34 (3), 449-476.
- Pietrzak, R. H., Mollica, C. M., Maruff, P., & Snyder, P. J. (2006). Cognitive effects of immediate-release methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30, 1225-1245.
- Pliszka, S. R., McCracken, J. T., & Maas, J. W. (1996). Catecholamines in attention-deficit hyperactivity disorder: Current perspectives. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35 (3), 264-272.
- Poulton, A. (2005). Growth on stimulant medication: Clarifying the confusion: A review. *Archives of Diseases in Childhood*, 90, 801-806.
- Raes, A., Baeyens, D., Hoebeke, P., Van Hoecke, E., Dehoorne, J., & Vande Walle, J. (2004). The use of Ritalin or Concerta in children with ADHD has no beneficial effect on the day- and nighttime wetting problem. In *Book of Abstracts VIIth International Children's Continence Society Meeting*. (p51). Ghent, Belgium.
- Rappoport, M. D. & Moffit, C. (2002). Attention deficit/hyperactivity disorder and methylphenidate: A review of height/weight, cardiovascular, and somatic complaint side effects. *Clinical Psychology Review*, 22, 1107-1131.
- Reeves, G. & Schweitzer, J. (2004). Pharmacological management of attention-deficit hyperactivity disorder. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 5 (6), 1313-1320.
- Rittig, S., Matthiesen, T. B., Pedersen, E. B., Djurhuus, J. C. (2006). Circadian variation of angiotensin II and aldosterone in nocturnal enuresis: Relationship to arterial blood pressure and urine output. *Journal of Urology*, 176, 774-780.

- Robert-Nicoud, M., Flahaut, M., Elalouf, J. M., Nicod, M., Salinas, M., Bens, M., et al. (2001). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98 (5), 2712-2716.
- Rüster, C. & Wolf, G. (2006). Renin-angiotensin-aldosterone system and progression of renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 17, 2985-2991.
- Scahill, L. & Schwab-Stone, M. (2000). Epidemiology of ADHD in school-age children. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 9, 541-555.
- Scheres, A., Milham, M. P., Knutson, B., & Castellanos, F. X. (2007). Ventral striatal hypo-responsiveness during reward anticipation in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 61 (5), 720-724.
- Shaffer, D., Fisher, P., Lucas, C., Dulcan, M., & Schwab-Stone, M. E. (2000). NIMH Diagnostic Interview for Children Version IV (NIMH DISC-IV): Description, differences from previous versions, and reliability of some common diagnoses. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39, 28-38.
- Schimmelman, B. G., Friedel, S., Christiansen, H., Dempfle, A., Hinney, A., & Hebebrand, J. (2006). Genetic findings in attention-deficit and hyperactivity disorder (ADHD). *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 34 (6), 425-433.
- Schonwald, A. (2005). Update: Attention deficit/hyperactivity disorder in the primary care office. *Current Opinion in Pediatrics*, 17, 265-274.
- Sealey, J. E., Laragh, J. H. (1992). *Renin-angiotensin-aldosterone system and the renal regulation of sodium, potassium, and pressure homeostasis*. New York: Oxford University Press.
- Skounti, M., Philalithis, A., & Galanakis, E. (2007). Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide. *European Journal of Pediatrics*, 166 (2), 117-123.
- Sonuga-Barke, E. J. S. (2002). Psychological heterogeneity in AD/HD – A dual pathway model of behaviour and cognition. *Behavioral Brain Research*, 130, 29-36.

- Sonuga-Barke, E. J. S., Houlberg, K., & Hall, M. (1994). When is impulsiveness not impulsive?: The case of hyperactive children's cognitive style. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *35*, 1247-1253.
- Spencer, T., Biederman, J., Wilens, T., Harding, M., O'Donnell, D., & Griffin, S. (1996). Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *35* (4), 409-432.
- Stein, M. T. & Perrin, J. M. (2003). Diagnosis and treatment of ADHD in school-age children in primary care settings: A synopsis of the AAP practice guidelines. *Pediatrics in Review*, *24* (3), 92-98.
- Swanson, J. M., Kraemer, H. C., Hinshaw, S. P., Arnold, L. E., Conners, C. K., Abikoff, H. B., et al. (2001). Clinical relevance of the primary findings of the MTA: Success rates based on severity of symptoms at the end of treatment. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *40*, 168-179.
- Taylor, E., Döpfner, M., Sergeant, J., Asherson, P., Banaschewski, T., Buitelaar, J., et al. (2004). European clinical guidelines for hyperkinetic disorder – First upgrade. *European Child & Adolescent Psychiatry*, *13* (S1), I7-I30.
- Vaidya, C. J., et al. (1998). Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: A functional magnetic resonance study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *95* (24), 14494-14499.
- Volkow, N. D., Wang, G., Fowler, J. S., & Ding, Y. (2005). Imaging the effects of methylphenidate on brain dopamine: New model on its therapeutic actions for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, *57* (11), 1410-1415.
- Waldman, I. D. & Gizer, I. R. (2006). The genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Clinical Psychology Review*, *26*, 396-432.
- Warreyn, P., Raymaekers, R., & Roeyers, H. (2004). *Handleiding bij de Vragenlijst Sociale Communicatie*. SIG vzw.
- Wells, K. C., Epstein, J. N., Hinshaw, S. P., Conners, C. K., Klaric, J., Abikoff, H. B., et al. (2000). Parenting and family stress treatment outcomes in attention deficit

- hyperactivity disorder (ADHD): An empirical analysis in the MTA study. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 28, 543-553.
- Wigal, T., Swanson, J. M., Gegino, R., Lerner, M. A., Soliman, I., Steinhoff, K., et al. (1999). Stimulant medications for the treatment of ADHD: Efficacy and limitations. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 5, 215-224.
- Wilens, T. E., Faraone, S. V., Biederman, J., & Gunawardene, S. (2003). Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. *Pediatrics*, 111, 179-185.
- Wittmann, B. C., Bunzeck, N., Dolan, R. J., & Duzel, E. (2007). Anticipation of novelty recruits reward system and hippocampus while promoting recollection. *Neuroimage*, 38 (1), 194-202.
- Wolraich, M. L. & Doffing, M. A. (2004). Pharmacokinetic considerations in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder with methylphenidate. *CNS Drugs*, 18 (4), 243-250.
- Wolraich, M. L., Wibbelsman, C. J., Brown, T. E., Evans, S. W., Gotlieb, E. M., Knight, J. R., et al. (2005). Attention-deficit/hyperactivity disorder among adolescents: A review of the diagnosis, treatment, and clinical implications. *Pediatrics*, 115 (6), 1734-1746.
- World Health Organisation (1992). ICD-10. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, tenth edition*. Geneva: World Health Organisation.
- Yamaguchi, I., Yao, L., Sanada, H., Ozono, R., Mouradian, M. M., Jose, P. A., et al. Dopamine D1A receptors and renin release in rat juxtaglomerular cells. (1997). *Hypertension*, 29, 962-968.
- Yeung, C. (2003). Nocturnal enuresis (bedwetting). *Current Opinion in Urology*, 13, 337-343.

Bijlage

Bijlage 1

Dag- en nachtkalender

NACHTKALENDER → Doel: 4 dagen met en 4 dagen zonder Rilatine

	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4	Dag 5	Dag 6	Dag 7	Dag 8
Datum/..../..../..../..../..../..../..../..../..../..../..../..../..../..../..../....
Rilatine/Concerta/Stratera/... ?	ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee
Tijdstip slapen vorige avond?								
Tijdstip opstaan deze ochtend?								
Droge nacht?	ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee
Ongelukje?	ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee
Opstaan 's nachts?	ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee
gewicht natte luier in gram?								
ochtendplas in ml?								
grote boodschap in loop van deze dag?	ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee
bruin streepje?	ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee

DAGKALENDER → Doel: 1 dag met en 1 dag zonder Rilatine

	Dag 1			Dag 2		
Datum/..../....		/..../....		
Rilatine/Concerta/Stratera/ ... ?	ja/nee			ja/nee		
	Gedronken	Geplast	Ongelukje	Gedronken	Geplast	Ongelukje
s morgens x 0,2l keer	ja/nee x 0,2l keer	ja/nee
voormiddag/speeltijd x 0,2l keer	ja/nee x 0,2l keer	ja/nee
middag(speeltijd) x 0,2l keer	ja/nee x 0,2l keer	ja/nee
namiddag/speeltijd x 0,2l keer	ja/nee x 0,2l keer	ja/nee
vooravond x 0,2l keer	ja/nee x 0,2l keer	ja/nee
s avonds voor het slapengaan x 0,2l keer	ja/nee x 0,2l keer	ja/nee
s nachts x 0,2l keer	ja/nee x 0,2l keer	ja/nee