Farmakologisk behandling av barn med ADHD – effektivitet och säkerhet under längre tid.

Slutsatser

1. **Enbart omkring hälften av de barn som påbörjat medicinering mot ADHD tar fortfarande sin medicin efter två. Efter fem år är andelen ytterligare reducerad.**
2. **Behandlingsavbrott orsakas oftast av bristande effekt.**
3. **Behandlingsavbrott beror också på att problemen avtar med stigande ålder varvid behandlingsindikationen faller bort.**
4. **De individer som fortsätter behandlingen över längre tid kan i vissa fall ha god nytta av den.**
5. **Biverkningar är som regel lindriga.**
6. **En viss reduktion av längd- och viktökningen, dock utan påtagliga kliniska implikationer, har noterats.**
7. **Vad avser risk för missbruk och kriminalitet finns ingen konklusiv kunskap.**

Bakgrund:

Socialstyrelsen konstaterade i sina behandlingsrekommendationer av barn med ADHD från 2002 att det råder internationell konsensus om att centralstimulerande medel (CS) är förstahandsmedel vid farmakologisk behandling av ADHD (1). Man hänvisade till närmare 200 kontrollerade internationella studier som dokumenterade medlens terapeutiska effekt (2,3,4). Gemensamt för det stora flertalet av dessa studier var emellertid att uppföljningsperioderna var korta och omfattade oftast inte mer än några månader.

Vid detta tillfälle konstaterade man också att det fanns bara ett fåtal välkontrollerade studier där patienterna var uppföljda under en längre tid. Man lyfte framför allt fram två: dels den stora MTA-studien som började publiceras 1999 och som kommer att mer i detalj presenteras nedan, dels en svensk studie av Gillberg och medarbetare (5) från 1997.

Vad avsåg effekten vid långtidsbehandling bedömdes den 2002 som god även om någon säker kunskap inte fanns. Man lutade sig då främst på de två ovan nämnda studierna men även på ett antal andra av sämre kvalitet. Det förelåg ett stort behov av ytterligare kunskap om effekt och säkerhet vid lång tids behandling.

Behandlingsarsenalen innefattar förutom metylfenidat-preparat och amfetamin, vilka varit i kliniskt bruk under lång tid, nu även atomoxetin (Strattera) som godkändes i Sverige 2006. Detta skiljer sig från övriga preparat genom en annan verkningsmekanism och är inte heller narkotikaklassat. Vidare har också modafinil (Modiodal) använts vid behandling av ADHD hos barn (6). ADHD är dock ingen godkänd indikation i Sverige.

Nedanstående sammanfattning av forskningsfynd av långtidsbehandling av barn grundar sig väsentligen på studier där behandlingseffekter av centralstimulantia och då främst metylfenidat (Concerta, Ritalin) utvärderats. Med långtidsbehandling avses här tider från c:a 1 år och uppåt.

Effektstudier metylfenidat och atomoxetin:

MTA-studien (the Multimodal Treatment Study of Children with ADHD) skall, eftersom den i sammanhänget är unik, presenteras något utförligare. Den designades just för att öka kunskapen om effekt och säkerhet vid långtidsbehandling av ADHD och de första rapporterna kom 1999. Vid det tillfället var uppföljningsperioden 14 månader (7,8). Sammanlagt hade 579 barn i åldrarna 7.0 – 9.9 år inkluderats efter att ha genomgått en noggrann diagnostik utredning och uppfyllde kraven för ADHD kombinerad typ. De randomiserades till en av fyra grupper: 1. Beteendeterapi (Beh), 2. Medicinsk behandling (MedMgt), 3. Kombinationen av dessa två (Comb) samt 4. ”Community Care” – gängse tillgängliga åtgärder inom skola, vård etc. (CC). Det skall dock betonas att alla deltagare oavsett grupp hade tillstånd att medicinera (mer om detta längre fram).

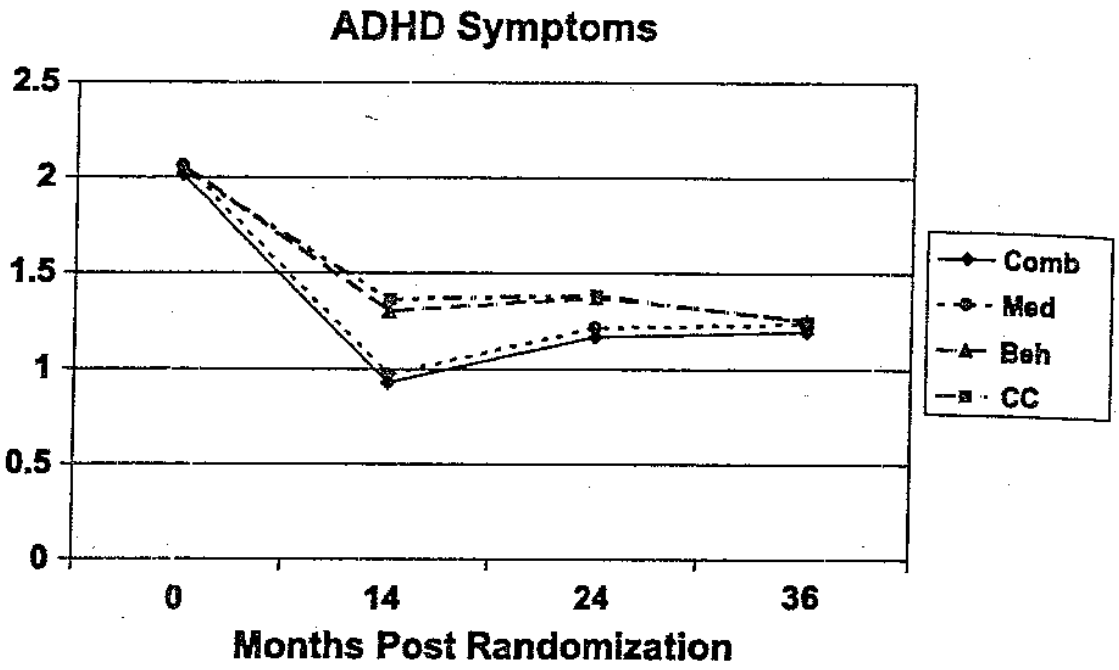
Efter 14 månaders behandling uppvisade barnen i Comb. och MedMgt. en signifikant kraftigare förbättring av ADHD-symptom än de i Beh. och CC. Comb. bedömdes dock som det bästa alternativet då det gav bättre resultat än MedMgt på vissa sekundära utfallsvariabler

Efter 14 månader avslutades den randomiserade delen av studien vilken därefter övergick till att bli en observationsstudie.

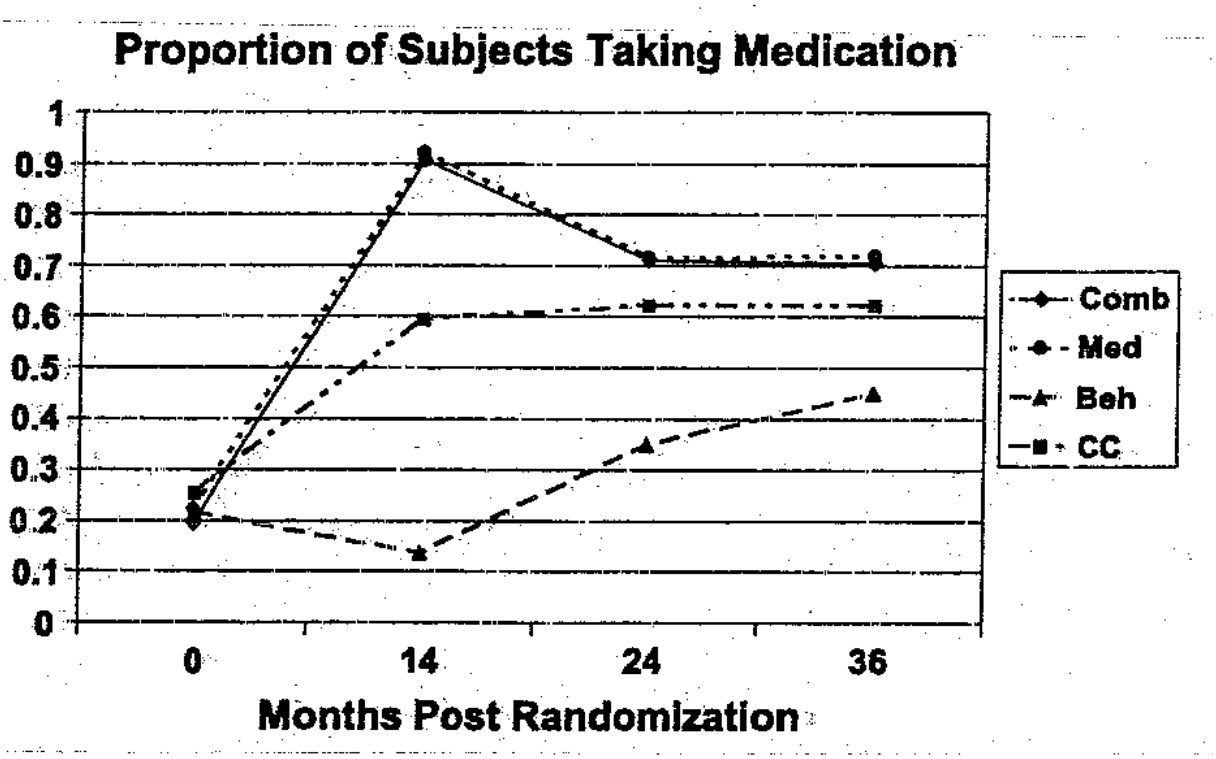
Vid uppföljningen efter ytterligare 10 månader, alltså sammanlagt 2 år, visade sig fortfarande Comb och MedMgt bättre än de övriga strategierna men skillnaden i effekt hade reducerats till ungefär hälften. Under denna period hade ett antal barn i CC-gruppen påbörjat farmakologisk behandling medan en del i MedMgt och Comb hade avslutat densamma, vilket kan ha orsakat den minskade skillnaden i effekt (9,10).

En 3-årsuppföljning publicerades 2007 (11,12,13,14). Man ville då bl.a. belysa hur den ursprungliga 14-månadsuppföljningen stod sig under en längre tid och hur följsamhet till behandlingen påverkade eventuella gruppskillnader.

Vid denna uppföljning deltog 485 av de ursprungliga 579 barnen (83.3 %). Vid 36 månader fanns det ingen skillnad mellan de ursprungliga randomiserade behandlingsgrupperna avseende någon av de kliniska och funktionella utfallsvariablerna (ADHD-symtom enligt föräldrar och lärare, läsförmåga, social färdighet och funktionella brister). Sammanfattningsvis hade den skillnad som fanns vid 14 månader halverats vid 24 månader och helt utplånats vid 36 månader som framgår av figuren (Figur 1) nedan. Andelen som uppfyllde kriterierna för ADHD diagnos uppvisade en likartad förändring över tid.



Skillnaden i andelen som medicinerade i de olika grupperna minskade under undersökningstiden men var inte helt borta. I ingen del av undersökningen hade medicinering alltså varit otillåten – detta gällde oavsett grupptillhörighet. Andelen som medicinerat varierade kraftigt under uppföljningsperioden vilket framgång av figuren (Figur 2) nedan.



Det finns även ett antal ytterligare mer eller mindre välgjorda studier avseende långtidseffekt och säkerhet och säkerhet vid ADHD-behandling av barn. Flera av dem är uppföljningar av kliniska prövningar.

Vitello och medarbetare (15) studerade 140 förskolebarn med ADHD i en 10 månaders öppen fortsättningsstudie av effekten av metylfenidat. Man drog slutsatsen att med omsorgsfull dosjustering kunde flertalet barn behålla den ursprungliga förbättringen under studieperioden. Dock förelåg avsevärda skillnader i såväl effekt som tolerans.

Barbaresi och medarbetare (16) gjorde en retrospektiv genomgång av 379 barn som diagnosticerades med ADHD varav 80 % fått behandling med CS. Sammantaget 73.1 % av ”behandlingsepisoderna” bedömdes ha gett ett gott resultat och minst en biverkning förekom hos 22.3 % av de behandlade. Man drog slutsatsen att effektiviteten vid medicinsk behandling av ADHD i en långtidsuppföljning är jämförbar med den som dokumenterats i kortare kliniska prövningar.

Wilens och medarbetare (17,18) utgick från en grupp om 407 barn i åldrarna 6-13 år som deltagit i placebokontrollerade läkemedelsprövningar med metylfenidat och följde dem i en öppen studie under en tvåårsperiod. Barnen skattades månadsvis av föräldrar och lärare. Efter ett år fanns 289 barn kvar i behandling och efter ytterligare ett år var antalet reducerat till 229. Författarna drog slutsatsen att för dessa fanns en kvarstående positiv effekt av metylfenidat och att biverkningarna var relativt begränsade.

McGough och medarbetare (19) studerade effektivitet och biverkningar i en 2 års multicenter öppen förlängningsstudie avseende CS hos 568 barn med ADHD 6-12 år gamla. Man noterade en signifikant förbättring mätt genom föräldrarskattningar. Flertalet biverkningar var milda. Man drog slutsatsen att en förbättring av beteendesymptomen är kvarstående under en 24 månaders period av behandling.

I den kanske längsta uppföljningsstudien undersökte Charach och medarbetare (20) 79 barn efter 2 respektive 5 års CS-behandling. Efter två år uppvisade de 41 som fortfarande medicinerade en förbättring mätt med lärarskattningar. Vid 5 år kvarstod endast 16 barn som medicinerade men dessa skattades fortfarande bättre av lärarna än övriga även om skillnaden var ganska liten. Biverkningar, där aptitförlust var vanligast, kvarstod oförändrade under behandlingstiden.

I en undersökning med syfte att jämföra behandling med metylfenidat i kombination med social färdighetsträning med enbart metylfenidat fann Abikoff, Hetchman och medarbetare (21,22,23) att kombinationsbehandlingen inte gav några fördelar. Man undersökte 103 barn 7 – 9 år gamla och följde dem i två år. Oavsett behandlingsgrupp skedde en förbättring under tvåårsperioden. I två uppföljande studier baserade på samma material fann samma författare (24,25) att barn med ADHD som svarar på CS och som inte har inlärningsproblem eller beteendestörningar inte har något att vinna på tillägg av psykosociala interventioner för att uppnå förbättrade skolresultat och emotionell anpassning. Effekten av metylfenidat var stabil under uppföljningsperioden.

Effekten och säkerhet vid långtidsbehandling med atomoxetin är mindre studerad men bl.a. Kratochivil och medarbetare har publicerat flera studier (26,27, 28). Dessa bygger på poolade data från ett antal kliniska prövningar avseende ursprungligen 601 barn som alla uppfyllde kriterierna för ADHD. En dryg tredjedel av patienterna fullföljde två års behandling och för dessa vidmakthölls i allt väsentlig behandlingens effektivitet och några okända säkerhetsproblem identifierades inte.

Omega 3 fettsyror vid ADHD

Det finns ett fåtal dubbelblinda placebokontrollerade studier. Sammanfattningsvis kan inte någon positiv effekt av tillägg av Omega-3 på ADHD symtomkomplexet anses fastställd (29, 30). Det finns emellertid visst stöd för att ouppmärksamheten kan förbättras men detta är främst visat på barn med närliggande störningar såsom LD (Learning Difficulties) och DCD (Developmental Coordination Disorder) och autism (31- 34). I en nyligen publicerad rapport drar en svensk forskargrupp slutsatsen att det finns en subgrupp barn och ungdomar med ADHD som kan uppvisa en kliniskt relevant förbättring. Hos dessa barn dominerar uppmärksamhetstörningar i kombination med ”neurodevelopment disorder” (35). Kunskapsläget tillåter alltså inte idag att Omega-3 rekommenderas som behandling, vare sig som monoterapi eller adjuvans, vid ADHD. Dock finns tillräckligt mycket stöd för en möjlig positiv effekt av Omega-3 för att motiverar fortsatta studier (36).

Studier av biverkningar

I treårsuppföljningen av MTA studien som publicerades 2007 (13) finns effekt på tillväxt (längd och vikt) samt risk för missbruk och brottslighet analyserade. Sammanfattningsvis kan sägas att barnen i studien som tidigare inte behandlats med CS var vid studien början som grupp större än normen. Denna grupp uppvisade en minskning av tillväxtökningen som var relaterad till medicinering med centralstimulantia. Denna minskning planade ut efter tre år utan någon rekyleffekt och utan att ge upphov till påtaglig kortväxthet.

En undersökning av 127 barn 6-12 år som behandlades med metylfenidat i upp till 36 månader (37) visade att behandlingen hade ett svagt men signifikant samband med försenad längd- vikt- och BMI-ökning. De två senare hade ett dosberoende samband med metylfenidat. Det var främst barn som tidigare inte medicinerat med metylfenidat och de som hade en över genomsnittlig längd, vikt eller BMI som uppvisade detta samband som var tydligast under det första året.

Spencer och medarbetare (38) drog slutsatsen att effekten av metylfenidat på längd och vikt är kliniskt icke signifikant och begränsas till en mindre viktminskning under de första månaderna. Detta efter att ha undersökt 178 barn i åldrarna 6-13 år som medicinerade med metylfenidat under minst 21 månader. Andra författare som Zachor (39) och Faraone (40) har inte heller funnit någon kliniskt betydelsefull påverkan på tillväxten

Charach och medarbetare (41) kom till en delvis annan slutsats. De undersökte 79 barn 6-12 år gamla med ADHD som följdes årligen i upp till 5 år. De barn som hade lägre doser av metylfenidat uppvisade minskad viktuppgång efter ett år medan de som hade högre doser uppvisade minskad längdtillväxt efter 4 år.

Poulton (42) publicerade 2005 en översikt av 29 studier avseende längd- och viktökning. 11 av dessa pekar på en minskad längdtillväxt som uppskattades till 1 cm/år de första 1-3 åren av behandling.

Atomoxetins påverkan på längd och vikt har studerats av bl.a. Spencer och medarbetare (43) som inte fann någon påverkan på längdtillväxten vid upp till 5 års behandling med atomoxetin. Dock noterades, i likhet med MTA studien, att längdtillväxten hos de som är större än genomsnittet kan hämmas något.

Andra problem som satts i samband med långtidsmedicinering med CS är kriminalitet och missbruk. Wilens och medarbetare (44) gjorde en metaanalys av 6 studier omfattande 674 medicinerade och 360 omedicinerade barn. Resultatet tydde på att medicinering med CS under barndomen snarast minskade risken för drog- och alkoholmissbruk. I MTA studien (11) drog man slutsatsen att ett eventuellt orsakssamband mellan kriminalitet och missbruk med medicinering är oklart och behöver analyseras på nytt vid högre ålder eftersom barnen vid uppföljningstillfället var 10-13 år.

Studier av följsamheten

Eftersom en relativt stor del av patienterna avbryter medicinering har några undersökningar fokuserat på följsamheten till behandlingen.

Charac (20) fann att av 79 patienter som började medicinera med metylfenidat och följdes under fem år var 41 följsamma efter 2 år och 16 efter fem år. Barnen själva och deras föräldrar lämnade pålitlig information om medicinintag medan lärarnas uppgifter stämde sämre. Miller och medarbetare (45) gjorde en retrospektiv förskrivningsanalys av 16945 patienter som fått metylfenidat för att klarlägga medicineringsmönster. Den genomsnittliga medicineringstiden var 584 dagar och antalet recept var i snitt 6.6. En tredje av patienterna hade bara hämtat ut 2 recept medan 18 % hade ett långvarigt bruk utan avbrott. Faktorer som relaterade till långvarig följsamhet var yngre ålder (0-8 år), manligt kön och om det ursprungliga receptet skrivits ut av en psykiater. Slutsatsen blev att det finns en enorm variation vad avser följsamhet över tid för barn som behandlas med metylfenidat. Thiruchelvam och medarbetare (46) studerade 71 barn med ADHD som följdes under en treårsperiod. Man fann att 52 % var följsamma till behandlingen efter 3 år. Även här var yngre ålder en positiv prognosfaktor.

REFERENSER

1. Socialstyrelsen. ADHD hos barn och vuxna. Kunskapsöversikt, Stockholm 2002

2. Elia J, Ambrosini PJ, Rapoport JL. Treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. N Engl J Med 1999; 340(10):780-8.

3. Wilens TE, Biederman J. The stimulants. Psychiatr Clin North Am. 1992; 15(1):191-222. Review.

4. Kutcher S, Aman M, Brooks, et al. International consensur statement on attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and disruptive behaviou disorders (DBDs): clinical implications and treatment practice suggestions. Neurophychopharmacol 2004; 14: 11-28

5. Gillberg C, Melander H, von Knorring AL, et al. Long-term stimulant treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder symptoms. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arch Gen Psychiatry 1997; 54 (9): 857-64.

6. Amiri S, Mohammadi MR, Mohammadi M, et.al. Modafinil as a treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: a double blind randomized clinical trial. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2008; 32: 145-9.

7. The MTA Cooperative Group. A14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. Arch Gen Psychiatry 1999; 56: 1073-86.

8. The MTA Cooperative Group. Moderators and mediators of treatment response for children with attention-deficit/hyperactivity disorder. Arch Gen Psychiatry 1999; 56: 1088-96.

9. The MTA Cooperative Group. The NIHM MTA follow-up: changes in effectiveness and growth after the end of treatment. Pediatr 2004; 113: 762-69.

10. The MTA Cooperative Group. The NIHM MTA follow-up: 24-months outcomes of treatment strategies for attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). Pediatr 2004; 113: 754-61.

11. Molina B, Flory K, Hinshaw S, et al. Delinquent behavior and emergent substance use in the MTA at 36 months: Prevalence, course, and treatment effects. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007; 46 (8) 1028-40

12. Swanson J, Hinshaw S, Arnold E, et al. Secondary evaluations of MTA 36-month outcome: Propensity score and growth mixture model analyses. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007; 46 (8) 1003-14.

13. Swanson J, Elliott G, Greenhill L, et al. Effects of stimulant medication on growth rates across 3 years in the MTA follow-up. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007; 46 (8) 1015-27.

14. Jensen P, Arnold E, Swanson J, et al. 3-year follow-up of the NIMH MTA study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007; 46 (8) 989-1002.

15. Vitello B, Abikoff HB, Chung SZ, et al. Effectiveness of methylphenidate in the 10-month continuation phase of the Preschoolers with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treatment Study (PATS). J Child Adolesc Psychopharmacol 2007; 17 (5): 593-603.

16. Barbaresi WJ, Katusic SK, Colligan, et al. Long-term stimulant medication treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: Results from a populations-based study. J Dev Behav Pediatr 2006; 27 (1): 1-10.

17. Wilens T, McBurnett K, Stein M, et al. ADHD treatment with once-daily OROS methylfenidate: Final results from a long-term open-label study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2005; 44 (10): 1015-13.

18. Wilens T, Pelham W, Stein M, et al. ADHD treatment with once-daily OROS methylphenidate: Interim 12-month results from along-term open label study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2003; 42 (4): 424-33.

19. McGough JJ, Biederman J, Wigal SB, et al. Long-term tolerability and effectiveness of once-daily mixed amphetamine salts (adderall XR) in children with ADHD. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2005; 44 (6): 530-538.

20. Charach A, Ickowicz A, Schachar R. Stimulant treatment over five years: Adherence, effectiveness, and adverse effects. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2004; 43 (5): 559-67.

21. Abikoff H, Hetchman L, Klein RG, et al. Socail functioning in children with ADHD treated with long-term metylphenidate and multimodal psychosocial treatment. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2004; 43 (7): 812-819.

22. Hetchman L, Abikoff H, Klein RG, et al. Academic achievement and emotional status of children with ADHD treated with long-term methylphenidate and multimodal psychosocial treatment. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2004; 43: 812-9.

23. Abikoff H, Hetchman L, Klein RG, et al. Symptomatic improvement in children with ADHD treated with long-term methylphenidate and multimodal psychosocial treatment. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2004; 43: 802-11.

24. Abikoff H, Hetchman L, Klein RG, et al. Symptomatic improvement in children with ADHD treated with long-term methylphenidate and multimodal psychosocial treatment. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2004; 43 (7): 802-811.

24. Abikoff H, Hetchman L, Klein RG, et al. Symptomatic improvement in children with ADHD treated with long-term methylphenidate and multimodal psychosocial treatment. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2004; 43 (7): 802-811.

25. Hechtman L, Abikoff H, Klein RG, et al. Children with ADHD treated with long-term methylphenidate and multimodal psychosocial treatment: impact on parental practices. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2004; 43: 830-8.

26. Wilens TE, Newcorn JH, Kratochvil CJ, et al. Long-term atomoxetin treatment in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Pediatr 2006; 149 (1): 112-9.

27. Kratochvil CJ, Wilens TE, Greenhill, et al. Effects of long-term atomoxetine treatment for young children with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2006; 45 (8): 919-27.

28. Perwien AR, Kratochvil CJ, Faries DE, et al. Atomoxetine treatment in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder: What are then long-term health-related quality-of-life outcomes? J Child Adolesc Psychopharmacology

29. Voigt R, Llorente A, Jensen C et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid and supplementation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Pediatr 2001; 139: 189-196.

30. Hirayama S, Hamazaki T, Terasawa K: Effect of docosahexaenoic acid-containing food administration on symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder. Eur J Clin Nutr 2004; 58: 467- 473.

31. Richardson A, Puri B: A randomized double-blind, placebo-controlled study of the effects of supplementation with highly unsaturated fatty acids on ADHD-related symptoms in children with specific learning difficulties. Prog Neuropsychopharm Biol Psychiatry 2002; 26: 233-239.

32. Stevens L, Zhang W, Peck L et al: EFA supplementation in children with inattention, hyperactivity and other disruptive behaviors. Lipids 2003; 38: 1007-1021.

33. Richardson A, Montgomery P: The Oxford-Durham study: a randomized, controlled trial of dietary supplementation with fatty acids in children with developmental coordination disorder. Pediatrics 2005; 115: 1360-1366.

34. Amminger G, Berger G, Schafr M et al: Omega-3 fatty acids supplemation in children with autism: a double-blind randomized, placebo-controlled pilot study. Biol Psychiatry 2007; 61: 551-553.

35. Johnson M, Ostlund S, Fransson G et al: Omega-3/Omega-6 Fatty Acids for Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Randomiazed placebo-controlled trial in children and adolescents. J Atten Disord 2008; (in print)

36. Ross B, Seguin J, Sieswerda L: Omega-3 fatty acids as treatments for mental illness: which disorder and which fatty acid? Lipids in Health and Disease 2007; 6: 21 (review

37. Faraone S, Giefer E: Long-term effects of methylphenidate Transdermal delivery system treatment of ADHD on growth. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007; 46 (9): 1138-47.

38. Spencer TJ, Faraone SV, Biederman J, et al. Does prolonged therapy with a long-acting stimulant suppresss growth in children with ADHD? J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2006; 45 (5): 527-37.

39. Zachor DA, Roberts AW, Bart Hodgens J, et al. Effects on long-term psychostimulant medication on growth of children with ADHA. Res Dev Disabil 2006; 27 (2): 162-74.

40. Faraone SV, Biederman J, Monteaux M, et al. Long-term effects of extended-release mixed amphetamine salt treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder on growth. J Child Adolesc Psychopharmacol 2005; 15 (2): 191-202.

41. Charach A, Figueroa M, Chen S, et al. Stimulant treatment over 5 years: Effects on growth. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2006; 45 (4): 415-21.

42. Poulton A. Growth on stimulant medication; clarifying the confusion: a review. Arch Dis Child 2005; 90: 801-6.

43. Spencer TJ, Kratochvil CJ, Sangal RB, et al. Effects of atomoxetine on growth in children with attention deficit/hyperactivity disorder following up to five years of treatment. J Child Adolesc Psychopharmacol 2007; 17 (5): 689-99.

44. Wilens E, Faraone SV, Biederman J, et al. Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature.Pediatrics 2003; 111: 179-85.

45. Miller AR, Lafonde CE, McGrail KM. Children´s persistence with methylphenidate therapy: A population-based study. Can J Psychiatry 2004; 49 (11): 761-68.

46. Thiruchelvam D, Charach Am Schachar RJ. Moderators and mediators of long-term adherence to stimulant treatment in children with ADHD. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2001; 40 (8): 922-28.