

# De toepassing van clonidine in de kinder- en jeugdpsychiatrie

door *W.B. Gunning, R.F. Ferdinand, J.C. de Vrijer en R.B. Minderaa*

## Samenvatting

Clonidine in lage dosering wordt de laatste jaren steeds vaker toegepast bij kinderen met een Syndroom van Gilles de la Tourette en bij hyperactieve kinderen. Er wordt een overzicht gegeven van wat uit de literatuur bekend is over het effect van clonidine bij kinderen met deze aandoeningen. Voorts worden de resultaten gerefereerd van open behandeling met clonidine bij 54 kinderen met een Syndroom van Gilles de la Tourette, 26 kinderen met een Aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit en 16 hyperactieve kinderen met een Pervasive Developmental Disorder. Bij 60-70% van de kinderen was er sprake van een klinisch zinvolle verbetering. Er is behoefte aan een gecontroleerd onderzoek naar de effecten van clonidine bij kinderen met deze aandoeningen.

## Inleiding

Clonidine is een medicament dat door stimulatie van presynaptische alfa<sub>2</sub>-adrenerge receptoren in de hersenen minder noradrenaline in de synaps doet vrijkomen en tevens het spontane vuren in de locus coeruleus remt. Het geeft een bloeddrukdaling door afname van de centraal gemedieerde vasoconstrictie van de perifere circulatie. Voorts stimuleert clonidine onder andere de groeihormoonsecretie (Leckman, Walkup en Cohen 1988). In lage dosering wordt clonidine toegepast bij kinderen met het Syndroom van Gilles de la Tourette (GTS). Bij kinderen met een aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD) wordt het de laatste jaren experimenteel toegepast.

In dit artikel wordt aandacht besteed aan de toepassing van clonidine (Dixarit<sup>R</sup>) in lage dosering (4 µg/kg/dag) bij kinderen lijdend aan GTS en bij kinderen met ADHD. Eerst zal een overzicht worden gegeven van wat uit de literatuur bekend is en vervolgens zullen eigen ervaringen worden gerefereerd.

### Syndroom van Gilles de la Tourette (GTS)

Het GTS is een neuropsychiatrische aandoening bestaande uit motore en vocale tics, vaak gepaard gaande met dwangfenomenen en symptomen van ADHD (Minderaa 1987). Bij kinderen met GTS is in het algemeen een langdurige steungevende begeleiding aan ouders en kind geïndiceerd. Medicatie kan een belangrijke bijdrage leveren aan de behandeling. Tot voor kort bestond de standaardbehandeling uit neuroleptica (met name pimozide en haloperidol). Vanwege de kans dat zich onder neuroleptica extrapiramidale bijwerkingen ontwikkelen en op grond van de bevinding dat veel kinderen met GTS goed verbeteren op clonidine, is clonidine in diverse centra het middel geworden waarmee de medicamenteuze behandeling van kinderen met GTS wordt aangevangen.

Er zijn twee dubbelblinde onderzoeken met grotere groepen GTS-patiënten bekend (Borison, Ang, Hamilton, Diamond en Davis 1983; Goetz, Tanner, Wilson, Carroll, Como en Shannon 1987). In het eerste onderzoek (Borison e.a. 1983), uitgevoerd bij 22 kinderen en volwassenen lijdend aan GTS, werd clonidine vergeleken met haloperidol en met placebo. Met ieder van deze medicamenten werd de patiënt steeds minimaal 9 weken behandeld. De frequentie en intensiteit van de tics werden vastgelegd met observatielijsten, die werden ingevuld door de patiënt en door familieleden. Clonidine bleek even effectief als haloperidol, terwijl beide medicamenten significant betere resultaten te zien gaven dan placebo.

In het tweede onderzoek (Goetz e.a. 1987), uitgevoerd bij 30 kinderen en volwassenen lijdend aan GTS, werd gedurende tweemaal 12 weken clonidine of placebo gegeven in een crossover-design. Er werd bij geen van de behandelde patiënten verbetering vastgesteld onder clonidine als werd uitgegaan van 'objectieve' effectevaluatiemethoden met videoregistraties. Subjectief echter voelde ongeveer de helft van de patiënten zich zodanig verbeterd onder clonidine dat zij ervoor kozen door te gaan met clonidine. Ongeveer éénderde van de patiënten voelde zich subjectief verbeterd in de placebo-periode.

Op grond van beide gerefereerde onderzoeken kunnen de resultaten met clonidine niet onverdeeld gunstig worden genoemd. Ook is het jammer dat er geen onderzoeken gedaan zijn met enkel kinderen. Vanuit de (Nederlandse) klinische praktijk zijn er aanwijzingen dat clonidine een effectief medicament is bij kinderen met GTS maar dat clonidine bij volwassenen veel minder effect heeft. Bij volwassenen met GTS is clonidine ook niet het middel van eerste keuze geworden.

Het effect van clonidine komt geleidelijk tot stand en is bij GTS-patiënten pas goed te beoordelen na drie à vier maanden (Leckman e.a. 1988). Na enkele weken voelen de patiënten zich rustiger en pas later volgt het effect op aandachts- en gedragsproblemen en op complexe

tics. Enkelvoudige tics lijken minder op clonidine te verbeteren. Clonidine doet de GTS-symptomen nooit geheel verdwijnen. Bij de effectevaluatie dient rekening te worden gehouden met het spontane golvende beloop van de ziekte, met placebo-effecten en met omgevingsinvloeden (feestdagen, etc.). Verder blijkt dat als van een hyperactief kind met GTS wordt gezegd dat het 'rustiger' is, hier vaak mee wordt bedoeld dat het minder tics heeft.

In een klein onderzoekje gingen wij voor de kinderen met GTS, die tussen 1984 en 1989 op onze polikliniek met clonidine werden behandeld, na bij welke kinderen een klinisch zinvol effect optrad.

### **Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)**

Het samen voorkomen van (motorische) onrust en een aandachtsstoornis beschouwt men als het wezenlijke kenmerk van hyperactief gedrag. Men noemt een kind hyperactief als het langer dan een jaar in thuis en/of schoolsituatie doorgaans hyperactief is (Taylor 1986). In de DSM-III-R (American Psychiatric Association 1987) heeft hyperactiviteit zijn plaats gevonden in de categorie ADHD. Van de 111 hyperactieve patiëntjes, die één van de auteurs (WBG) de afgelopen twee jaar onderzocht op de polikliniek kinderpsychiatrie, bleek echter slechts 25% te classificeren als 'zuiver' ADHD. De andere patiëntjes waren hyperactief, maar hadden tevens de kenmerken van een Gedragsstoornis of Oppositioneel-opstandig gedrag (29%), een GTS (22%), een emotionele stoornis (3%) of vielen onder de categorie Diffuse ontwikkelingsstoornis (PDD) (22%).

Medicatie wordt bij ADHD-patiëntjes over het algemeen alleen dan toegepast als de ontwikkeling van het kind onder de hyperactiviteit te lijden heeft en opvoedkundige maatregelen onvoldoende effect sorteren. Internationaal ziet men methylphenidaat (Ritalin) als het middel van eerste keus. Hoewel methylphenidaat een klinisch significante verbetering geeft bij circa tweederde van de kinderen met ADHD (tegen 26% op placebo, Taylor e.a. 1987), is het percentage kinderen dat op methylphenidaat hinderlijke bijwerkingen ontwikkelt vrij hoog (Hunt e.a. 1985) en is methylphenidaat (relatief) gecontraïndiceerd bij kinderen met tics, bij epilepsie en bij kinderen met PDD. Bij kinderen met epilepsie bestaat de kans dat methylphenidaat de epilepsiedrempel verlaagt. Dit is een probleem omdat menig ADHD-patiëntje tevens epilepsie heeft. Bij PDD-patiëntjes is men terughoudend met het gebruik van methylphenidaat, omdat het deze kinderen weliswaar rustiger maakt maar de rigiditeit en stereotypieën vaak doet toenemen.

Nu vraagt men zich de laatste jaren af of clonidine een geschikt alternatief is voor methylphenidaat, speciaal voor die ADHD-kinderen bij wie het gebruik van methylphenidaat gecontraïndiceerd is.

Clonidine is nog slechts op kleine schaal in gecontroleerde studies

onderzocht bij kinderen met ADHD (Hunt, Minderaa en Cohen 1985; Hunt, Capper, Fingeret en Ebert 1988). In het eerste onderzoek (Hunt e.a. 1985) werden 10 ADHD-kinderen gedurende 12 weken crossover en dubbelblind behandeld met at random eerst 2 weken placebo, daarna 8 weken clonidine en ten slotte weer 2 weken placebo of direct 8 weken clonidine en daarna 4 weken placebo (in een dosering van 4 µg/kg/dag). Zeven van de tien hyperactieve kinderen toonden op clonidine een klinisch significante verbetering afgaande op het oordeel van ouders, leerkracht en clinicus. Hun symptomatologie verslechterde duidelijk zodra ze (blind) van clonidine op placebo kwamen te staan. Op grond van dit onderzoek valt geen uitspraak te doen over eventuele placebo-responders.

In het tweede onderzoek (Hunt e.a. 1988) zijn de effecten van clonidine vergeleken met die van methylphenidaat: 25 ADHD-patiëntjes kregen achtereenvolgens een maand methylphenidaat, een maand clonidine en een maand een combinatie van deze twee medicamenten. De effecten waren onder de verschillende condities ongeveer even groot en van dezelfde aard. Op het moment dat de combinatie werd gegeven, bleek men echter toe te kunnen met een lagere dosis methylphenidaat.

De vraag is nu of clonidine wat effect en bijwerkingen betreft zodanig veelbelovend mag worden geacht, dat een grote gecontroleerde trial gerechtvaardigd is. Om tot beantwoording van die vraag te komen is clonidine vanaf 1984 op onze polikliniek bij ADHD-kinderen toegepast. Deze 'open label'-ervaringen bleken voldoende basis te bieden voor een groot gecontroleerd onderzoek, dat inmiddels op onze polikliniek is gestart. De 'open label'-ervaringen zullen wij in dit artikel refereren. Juist omdat het om 'open label'-ervaringen gaat en de bevindingen retrospectief van aard zijn, mogen op grond van deze ervaringen slechts voorzichtige conclusies worden getrokken over de werkzaamheid van clonidine bij kinderen met ADHD.

### **Methode van onderzoek**

Onze polikliniek kent een registratiesysteem waarin van alle nieuwe patiënten de diagnostische classificatiecode wordt opgenomen (tot 1-1-1988 DSM-III, daarna DSM-III-R, American Psychiatric Association 1987). Een DSM-III-(R)-classificatie komt tot stand na uitvoerig kinderpsychiatrisch onderzoek. Voor alle patiëntjes die tussen 1984 en 1989 werden gezien en bij wie de diagnose GTS en/of ADHD en/of de diagnose PDD was gesteld, werd aan de hand van het statusmateriaal nagegaan of ze ooit met clonidine waren behandeld en, zo ja, wat het effect van de clonidine was geweest. De kinderen bij wie het effect nog niet goed te beoordelen was omdat ze korter dan drie maanden clonidine gebruikten, werden van het onderzoek uitgesloten.

Een patiëntje werd als 'hyperactief' aangemerkt, als de symptomatologie voldeed aan de DSM-III-R-criteria voor ADHD. Het effect werd als positief beoordeeld indien in de status vermeld stond dat er naar de mening van de behandelend psychiater (meestal RBM of WBG) sprake was van een zodanige vooruitgang in de situatie thuis en/of op school dat voortzetting van de medicatie gerechtvaardigd was. Voor de GTS-patiëntjes werd, indien ze tevens 'hyperactief' waren, zowel naar het effect op de tics als naar het effect op de hyperactiviteit gekeken. Het effect werd als negatief beoordeeld indien er geen effect was, het effect twijfelachtig was of er een verslechtering optrad. Tevens werd voor alle met clonidine behandelde patiënten nagegaan wat de aard en de duur van de bijwerkingen was.

## Resultaten

*Onderzoeksgroep* – In totaal werden 96 patiëntjes met clonidine behandeld: 23 meisjes en 73 jongens. De leeftijd waarop de behandeling met clonidine was gestart lag tussen 2 en 16 jaar (gem. 9,1 jaar, sd 2,8). Ongeveer eenderde van de patiëntjes werd ten tijde van het statusonderzoek al langer dan een jaar met clonidine behandeld, sommigen al vijf jaar. Alle kinderen stonden op een dagdosis van 3-5 µg/kg, verdeeld over 2 of 3 doses (bij de aanvang van de behandeling wordt deze dosis in ongeveer een week ingeslopen).

Tabel 1: Met clonidine behandelde kinderen:

<i>GTS (54):</i>		
niet hyperactief*	11	5/11 verbetering v. d. tics
hyperactief**	43	31/43 verbetering v. d. tics
		31/43 verbetering v. d. hyperactiviteit
<i>ADHD zonder GTS (42):</i>		
zuiver ADHD:	14	10/14 verbetering v. d. hyperactiviteit
ADHD + gedragsstoornis:	10	6/10 verbetering v. d. hyperactiviteit
ADHD + emotionele stoornis:	2	1/2 verbetering v. d. hyperactiviteit
hyperactieve PDD:	16	10/16 verbetering v. d. hyperactiviteit
Totaal aantal kinderen:	96	
Voor de groep als geheel trad verbetering van de hyperactiviteit op bij 58/85 (=68%).		

\* = één patiënt tevens classificatie PDD.

\*\* = drie patiënten tevens classificatie PDD.

Bij de 96 met clonidine behandelde kinderen werden de volgende DSM-III-R-diagnoses gesteld (zie tabel 1): Bij 54 kinderen (56%) was er sprake van een GTS. Van deze kinderen waren er 43 (80%) hyperactief, terwijl drie kinderen behalve als hyperactief ook werden geclassificeerd als lijdend aan PDD NOS. In de DSM-III-R mag een kind dat

voldoet aan de criteria voor ADHD niet als ADHD worden geclassificeerd als er sprake is van een diffuse ontwikkelingsstoornis (PDD). Wij noemden een PDD-patiëntje hyperactief, indien de mate van hyperactiviteit voldeed aan de DSM-III-R-criteria voor ADHD. Bij een klein deel van de kinderen met GTS was er tevens sprake van een gedragsstoornis of van een emotionele stoornis.

Tweeënveertig kinderen (44%) waren hyperactief zonder tevens te lijden aan GTS. Van deze kinderen werd bij 16 de diagnose PDD of Developmental Disorder NOS gesteld. Van de overige 26 kinderen was er bij 14 sprake van een 'zuivere' ADHD en bij 12 van een ADHD in combinatie met een gedragsstoornis (10) of emotionele stoornis (2).

*Medicatie-effecten bij kinderen met GTS* – Clonidine gaf een afname van de tics bij 5 van de 11 niet-hyperactieve GTS-patiëntjes (45%) en bij 31 van de 43 hyperactieve GTS-patiëntjes (72%). Bij de 43 hyperactieve GTS-patiëntjes was er sprake van een positief effect op de hyperactiviteit bij 31 kinderen (72%). Bij 9 van de 43 kinderen (21%) viel het effect op de tics niets samen met het effect op de hyperactiviteit.

*Medicatie-effecten bij hyperactieve kinderen* – Clonidine verminderde de hyperactiviteit bij 10 van de 14 patiëntjes met een 'zuivere' ADHD (71%). Bij de hyperactieve patiëntjes met tevens een gedragsstoornis gold dit voor 6 van de 10 kinderen (60%). Bij de 16 hyperactieve PDD-patiëntjes trad een positief effect op bij 10 van de 16 kinderen (63%). Een positief effect bestond bij al deze patiëntjes uit een betere frustratietolerantie en een verbeterd vermogen tot integratie en regulatie. Ze maakten een minder gejaagde indruk, 'luisterden' beter, waren opvoedkundig beter bereikbaar en namen de leerstof beter in zich op.

Bij 4 van de 96 kinderen (4%) verslechterde het gedrag onder clonidine: bij drie van deze kinderen was er sprake van een PDD en bij de vierde van een ADHD met tevens een angststoornis. De verslechtering bestond uit een direct optredende toegenomen prikkelbaarheid, een grotere bewegingsonrust en een slechtere pedagogische bereikbaarheid.

*Het effect van clonidine op langere termijn* – Bij hyperactieve kinderen wordt de medicatie gegeven als 'opstapje' om deze kinderen pedagogisch beter bereikbaar te maken. Als het in de loop van enkele maanden beter gaat met het kind en deze gunstige ontwikkeling aanhoudt, wordt na 1 à 2 jaar geprobeerd of het kind ook zonder medicatie kan. Dit is bij 22 kinderen beproefd (gemiddeld na 17 maanden). Vijftien (68%) van de aanvankelijk succesvol met clonidine behandelde hyperactieve patiëntjes vielen bij zo'n staakpoging terug. Bij 6 van hen (40%) werd daarna opnieuw met clonidine-medicatie begonnen. Vooral als de kinderen onder clonidine-medicatie veel last hadden van bijwerkingen als lusteloosheid of moeheid werd de medicatie niet hervat. Dit was bij 5 kinderen het geval. Voorts is in zeker 10% van de gevallen door ouders en leerkrachten duidelijk gerapporteerd dat het ef-

fect van clonidine na enkele maanden terugliep en werd er om die reden de voorkeur aan gegeven te stoppen. Bij kinderen met GTS komt het vanwege het effect op de tics minder vaak voor dat de clonidine kan worden uitgesloten.

*Bijwerkingen* – Vanuit de literatuur is bekend dat 10 tot 20 procent van de patiëntjes bij een dosering van 4 µg/kg/dag last heeft van slaperigheid (Leckman e. a. 1988). Dit sedatieve effect is dosis-afhankelijk en gewoonlijk ontwikkelt zich na enige weken tolerantie voor deze bijwerking. Minder vaak komen als bijwerking voor: orthostatische hypotensie, droge mond, hoofdpijn, prikkelbaarheid, stemmingslabiliteit en slaapproblemen (vroeg ontwaken). Er zijn tot nu toe geen aanwijzingen dat de door clonidine teweeggebrachte groeihormoonstimulatie en groeibevorderend effect heeft.

Bij de hyperactieve en GTS-patiëntjes uit ons onderzoek traden de volgende bijwerkingen op: 36% van de kinderen had nimmer bijwerkingen en 43% had tot uiterlijk 5 weken na het op dosis komen last van bijwerkingen. Na de 5e week behandeling had 21% nog last van bijwerkingen. Ook als er sprake was van langdurige bijwerkingen (na dosisverlaging voortdurend) waren deze slechts bij enkele patiënten zo hinderlijk dat de clonidine om deze reden werd gestaakt. De bijwerkingen bestonden bijna steeds uit moeheid en lusteloosheid, minder vaak uit hoofdpijn, duizeligheid, prikkelbaarheid, doorslaapproblemen of een droge mond. Driemaal trad een exantheem op dat leek samen te hangen met het gebruik van clonidine (die niet gestaakt hoefde te worden). De bloeddrukdaling die door clonidine optrad was gering (systolisch 10–15 mmHg) en ging bij enkele patiëntjes gepaard met klachten van orthostatische hypotensie. Bij bijna alle patiëntjes ontstond een lichte afname van de hartfrequentie.

## Beschouwing

Bij de behandeling van kinderen met GTS is men de laatste jaren de voorkeur gaan geven aan clonidine omdat het effect in veel gevallen niet onder doet voor dat van pimozide of haloperidol en clonidine ook bij langdurig gebruik een veilig en effectief medicament blijkt (Leckman e. a. 1988). Tot op heden is nog te weinig gecontroleerd onderzoek verricht om deze voorkeuren te staven of te verwerpen. De resultaten van ons onderzoek wijzen erop dat clonidine vooral zinvolle effecten heeft bij hyperactieve GTS-patiëntjes. De ervaringen op onze polikliniek wijzen erop dat er daarnaast een groep kinderen met GTS blijft, bij wie clonidine geen effect heeft of dit effect te niet wordt gedaan door een exacerbatie van de tics. Deze kinderen (ongeveer 15% van onze totale groep GTS-patiëntjes) zijn aangewezen op pimozide of haloperidol of de combinatie van clonidine en pimozide. Ten slotte zijn er enkele GTS-patiëntjes die ook hier niet gunstig op reageren. Deze

kinderen vinden soms baat bij onder andere sulpiride, fluphenazine of tiapride. Over het gebruik van deze laatste middelen bij GTS-patiëntjes bestaat nog slechts weinig systematisch onderzoek (Leckman e.a. 1988; Eggers, Rothenberger en Berghaus 1988).

Het gebruik van medicatie bij *hyperactiviteit* is in Nederland beter bespreekbaar geworden naarmate het meer gezien wordt als middel om pedagogische en onderwijskundige maatregelen een betere kans te geven. Bovendien is voor een middel als methylphenidaat inmiddels aangetoond dat het zowel centrale informatieverwerkingsprocessen als de interactie van het hyperactieve kind met de omgeving gunstig beïnvloedt (Brumaghim en Klorman 1987; Barkley 1988). Ook komt men terug van de gedachte dat hyperactieve gedragsstoornispatiënten niet gebaat zouden zijn bij medicatie (Taylor, Schachar, Thorley, Wieselberg, Everitt en Rutter 1987).

Het gerefereerde onderzoek van Hunt e.a. (1988) wekt de indruk dat het effect van clonidine bij hyperactieve kinderen niet onder doet voor dat van methylphenidaat. Onze polikliniekervaringen met clonidine en methylphenidaat wijzen er vooralsnog op dat methylphenidaat bij kinderen met ADHD krachtiger effecten heeft dan clonidine. Indien de werkzaamheid van clonidine nader zou kunnen worden aangetoond, ligt toepassing vooral voor de hand bij hyperactieve patiëntjes die geen baat vinden bij methylphenidaat en bij hyperactieve patiëntjes die tevens tics hebben of een PDD of epilepsie. Patiëntjes met 'zuiver' ADHD doen het op clonidine niet duidelijk beter dan ADHD-patiëntjes met tevens een gedragsstoornis of hyperactieve PDD-patiëntjes. Nader onderzoek is vereist om vast te stellen of subgroepen hyperactieve kinderen mogelijk selectief beter reageren op methylphenidaat of clonidine.

Voorlopig kan men in de klinische praktijk uitgaan van de aanname dat ADHD-kinderen zowel op methylphenidaat als op clonidine (ten hoogste) tweederde kans hebben op een gunstige respons. Er blijft een kleine groep ernstig hyperactieve kinderen over, die bij geen van beide medicamenten baat vinden. Deze patiëntjes blijken soms gunstig te reageren op dexamfetamine en een enkele maal op desipramine.

Ten slotte: voor methylphenidaat is aangetoond dat het een gunstige invloed heeft op de relatief trage reactiesnelheden, die worden gevonden bij hyperactieve kinderen (Brumaghim e.a. 1987). Van der Meere (1988) toonde aan dat de bij hyperactieve kinderen gevonden taakinefficiëntie vermoedelijk berust op dysfunctionerende output-processen. Over de invloed van clonidine op centrale informatieverwerkingsprocessen is nog maar weinig bekend. Omdat clonidine de activiteit van de locus ceruleus vermindert en de locus ceruleus verondersteld wordt betrokken te zijn bij aandachts- en arousal-processen, neemt men aan dat clonidine invloed heeft op informatieverwerkingsprocessen. Duncan en Kaye (1987) gingen deze invloed na door Event-Related Poten-



tial-metingen te doen bij gezonde volwassen proefpersonen. Na intraveneuze toediening van een hoge dosis clonidine (2 µg/kg) werd een aanzienlijke vermindering van de amplitudo van de P<sub>300</sub> vastgesteld. Dit wijst erop dat clonidine invloed uitoefent op de gecontroleerde informatieverwerking. Tegelijkertijd werd vastgesteld dat clonidine geen invloed had op de automatische informatieverwerking. Gecontroleerde informatieverwerking onderscheidt zich van automatische informatieverwerking in het feit dat het aandachtisend is. Bij gecontroleerde informatieverwerking zijn processen als verdeelde aandacht, focale aandacht en volgehouden aandacht betrokken. Frith, McGinty, Gergel en Crow (1989) hebben in experimenten bij gezonde proefpersonen vastgesteld dat clonidine de volgehouden aandacht nadelig beïnvloedt, wat samenhangt met de door clonidine teweeggebrachte verlaging van het arousal-niveau. Dit gegeven sluit aan bij een belangrijk probleem uit de klinische praktijk: circa 20% van de patiëntjes houdt na de eerste weken last van sedatieve bijwerkingen en het gevaar is groot dat bij de beoordeling van het effect dit sedatieve effect wordt aangezien voor het beoogde gunstige effect. In het gecontroleerde onderzoek, dat momenteel op onze polikliniek plaatsvindt, wordt onder andere nagegaan of clonidine gunstige effecten heeft op centrale informatieverwerkingsprocessen en hoe het verband ligt met persisterende sedatieve bijwerkingen van clonidine. Voordat enig medicament een plaats in gaat nemen binnen de bestaande standaardbehandeling dient in wetenschappelijk verantwoord onderzoek eerst te zijn aangetoond óf en op welke punten het nieuwe medicament beter is. Hiertoe wordt een groot dubbelblindonderzoek op onze polikliniek verricht.

## Literatuur

- American Psychiatric Association (1987), *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition, Revised (DSM-III-R)*. American Psychiatric Association, Washington DC.
- Barkley, R.A. (1988), The effects of methylphenidate on the interactions of pre-school ADHD children with their mothers. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 27, 336-341.
- Borison, R.L., L. Ang, W.J. Hamilton, B.I. Diamond en J.M. David (1983), Treatment approaches in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain Research Bulletin* 11, 205-208.
- Brumaghim, J.T., en R. Klorman (1987), Does methylphenidate affect information processing? Findings from two studies on performance and P<sub>3b</sub> latency. *Psychophysiology* 24, 361-373.
- Duncan, C.C., en W.H. Kaye (1987), Effects of clonidine on event-related potential measures of information processing. In: W. Johnson, J.W. Kohrbaugh en W. Parasuraman, *Current trends in event related potential research*. Elsevier, 527-531.
- Eggers, Ch., A. Rothenberger en U. Berghaus (1988), Clinical and neurological

- findings in children suffering from tic disease following with tiapride. *Eur. Psychiatric Neurol. Sci.* 237, 223-229.
- Frith, C.D., M.A. McGinty, I. Gergel en T.J. Crow (1989), The effects of scopolamine and clonidine upon the performance and learning of a motor skill. *Psychopharmacology* 98, 120-125.
- Goetz, C.G., C.M. Tanner, R.S. Wilson, V.S. Carroll, P.G. Como en K.M. Shannon (1987), Clonidine and Gilles de la Tourette syndrome: Double-blind study using objective rating methods. *Annals of Neurology* 21, 307-310.
- Hunt, R.D., R.B. Minderaa en D.J. Cohen (1985), Clonidine benefits children with Attention Deficit Disorder and hyperactivity: Report of a double-blind placebo-crossover therapeutic trial. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry* 24, 617-629.
- Hunt, R.D., L.M. Capper, M. Fingeret en M.H. Ebert (1988), Behavioral effects of clonidine and methylphenidate, singularly and in combination, in children with ADHD and conduct disorder. *American Psychiatric Association*.
- Leckman, J.F., J.T. Walkup en D.J. Cohen (1988), Clonidine treatment of Tourette's Syndrome. In: D.J. Cohen, R.D. Bruun en J.F. Leckman (red.), *Tourette's Syndrome and Tic Disorders. Clinical understanding and treatment*. Wiley, New York, 291-301.
- Meere, J.J. van der (1988), *Attentional Deficit Disorder with Hyperactivity: A Misconception*. Proefschrift RU Groningen. Universiteitsdrukkerij, Groningen.
- Minderaa, R.B. (1987), De behandeling van kinderen met het Syndroom van Gilles de la Tourette. *Tijdschrift voor Kindergeneeskunde* 55, 10-15.
- Svensson, T.H. (1987), Peripheral, autonomic regulation of locus coeruleus noradrenergic neurons in brain: putative implications for psychiatry and psychopharmacology. *Psychopharmacology* 92, 1-7.
- Taylor, E.A. (1986), *The overactive child*. Clinics in Developmental Medicine 97, Blackwell, Oxford.
- Taylor, E.A., R. Schachar, G. Thorley, H.M. Wieselberg, B. Everitt en M. Rutter (1987), Which boys respond to stimulant medication? A controlled trial of methylphenidate in boys with disruptive behaviour. *Psychological Medicine* 17, 121-143.

### **Summary: The application of clonidine in child and adolescent psychiatry**

At a childpsychiatric outpatient department 96 children ages 2-16 years were treated with clonidine 4 µg/kg/day. These children were diagnosed (DSM-III-R) as Tourette Syndrome (n = 54, 11 non-hyperactive and 43 hyperactive), Attention Deficit Hyperactivity Disorder (n = 26) and as (hyperactive) Pervasive Developmental Disorder (n = 16). After at least three months of open treatment with clonidine a clinically significant improvement was seen in 45% of the non-hyperactive Tourette patients, 72% of the hyperactive Tourette patients, 65% of the ADHD patients, and 63% of the hyperactive PDD children. The major side effect was sleepiness, which occurred in 64% of the children in the first month. Five weeks after dosage was installed 21% of the patients still complained of side effects.

---

W. B. Gunning is zenuwarts, als kinder- en jeugdpsychiater verbonden aan de afdeling Kinder- en Jeugdpsychiatrie van het Sophia Kinderziekenhuis/Erasmus Universiteit Rotterdam; R. F. Ferdinand en J. C. de Vrijer zijn medisch studenten, des tijds als keuzep practicant verbonden aan de afdeling Kinder- en Jeugdpsychiatrie van het Sophia Kinderziekenhuis; R. B. Minderaa is kinder- en jeugdpsychiater, bijzonder hoogleraar biologische kinder- en jeugdpsychiatrie RU Groningen. Werkadres: Gordelweg 160, 3038 GE Rotterdam.

Het artikel werd geaccepteerd voor publikatie op 6-3-'90.