

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V05220309

# Udfordringer ved samtidig ADHD og skizofreni

Mateo Boberg, Bjørn Ebdrup & Poul Videbech

Psykiatrisk Center Glostrup

Ugeskr Læger 2022;184:V05220309

### HOVEDBUDSKABER

- ADHD-medicin og antipsykotika har modsatrettet effekt på dopamin og noradrenalin i hjernens synapser.
- Enkelte patienter med skizofreni kan måske profitere af ADHD-medicin.
- Dette er en specialisopgave og bør foregå under indlæggelse på grund af risikoen for forværring af de psykotiske symptomer.

ADHD er karakteriseret ved opmærksomhedsforstyrrelse, hyperaktivitet og impulsivitet. Betegnelsen ADHD stammer fra det amerikanske diagnosesystem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition (DSM-III). I International Classification of Diseases Tenth Revision (ICD-10) bruges »Forstyrrelse af aktivitet og opmærksomhed« (F90.0) eller »Opmærksomhedsforstyrrelse uden hyperaktivitet« (F98.8). Prævalensen af ADHD hos voksne estimeres til at være ca. 2,5% [1]. Forekomsten er ca. 50% højere hos mænd sammenlignet med kvinder, og specielt hyperaktivitet/impulsiviteten forekommer sjældnere hos kvinder [2].

Tilstanden debuterer i barndommen, og omtrent halvdelen af patienterne har fortsat symptomer i voksenlivet. Imidlertid aftager aktivitetsforstyrrelsen typisk med alderen, mens opmærksomhedsforstyrrelsen i højere grad er vedvarende [2].

Skizofreni er en gennemgribende psykisk lidelse med en estimeret livstidsprævalens i Danmark på omtrent 1,5% [3]. Symptomerne inddeles typisk i positive/psykotiske symptomer (hallucinationer, vrangforestillinger m.m.) og negative symptomer (affektaffladning, passivitet m.m.). Hertil kommer, at patienter med skizofreni ofte har en ujævn kognitiv profil med en lang række vanskeligheder, eksempelvis planlægning, hukommelse og opmærksomhed [4]. Særligt patienter med tankeforstyrrelser vil ofte være kognitivt påvirket og specifikt være udfordret i henhold til den eksekutive funktion og processering af semantisk information [5]. De positive symptomer er oftest lettest at erkende og kommer typisk til udtryk i ungdommen eller den tidlige voksenalder. En grundig anamnese vil dog ofte antyde mere uspecifikke vanskeligheder, eksempelvis i sociale relationer, samt forstyrrelse af opmærksomheden langt tidligere i livet – ofte livslangt. Allerede *Emil Kraepelin* anerkendte med sin betegnelse for skizofreni: »dementia praecox«, at skizofreni og kognitive forstyrrelser er nært forbundne [6], og kognitive forstyrrelser indgår i ICD-11 som et diagnostisk kriterium for skizofreni.

Der er således overlap i de kognitive vanskeligheder ved både ADHD og skizofreni. Da behandlingen af de to tilstande er meget forskellig, udgør disse overlappende symptomer en hyppig klinisk, diagnostisk og farmakologisk udfordring.

## UDREDNING, DIAGNOSTICERING OG KOMORBIDITET

Komorbiditet mellem ADHD og andre psykiske lidelser er udbredt, idet omkring tre ud af fire voksne med ADHD også har en anden psykisk sygdom [7]. Misbrug, bipolar lidelse, depression og angstlidelser er hyppige komorbide tilstande, men personer, som opfylder kriterierne for en ADHD-diagnose i barndommen, har også højere risiko for at udvikle skizofreni senere i livet [8]. Det kan diskuteres, hvorvidt disse patienter har haft to adskilte sygdomsforløb, om udfordringerne i barndommen kan tilskrives den præmorbid fase af skizofreni, eller om en bagvedliggende fejludvikling af hjernen er årsag til begge forstyrrelser.

Da ICD-10 er et hierarkisk system, har diagnoserne med lave indekstal forrang. Man vil derfor sjældent stille en ADHD-diagnose (F90.x) hos en patient, som også opfylder kriterierne for skizofreni (F20.x). Nogle studier foreslår, at opmærksomhedsforstyrrelsen ved ADHD er en sygdom i sig selv, mens impulsiviteten udgør en helt anden sygdom [9, 10]. Andre studier argumenterer for, at ADHD ikke skal opfattes som en skarpt afgrænset diagnose, men som et spektrum af symptomer, som patienter kan have i forskellig grad og oftest i forbindelse med anden psykisk lidelse [11]. De ADHD-symptomer, som lægger sig tættest op ad skizofreni, er forstyrrelser i opmærksomheden [11].

Sammenfattende kan en del af symptombilledet i ADHD således rummes under diagnosen skizofreni, og ADHD bør kun undtagelsesvis stilles hos patienter med skizofreni.

## PATOFYSIOLOGI OG BEHANDLING AF ADHD OG SKIZOFRENI

ADHD-medicin virker bl.a. ved at øge koncentrationen af dopamin og noradrenalin i præfrontal cortex. F.eks. virker methylphenidat ved at hæmme genoptagelsespumperne for hhv. dopamin (DAT) og noradrenalin (NET) (Tabel 1), hvilket fører til øgede koncentrationer af disse stoffer i synapserne. Amfetaminpræparater hæmmer også DAT og NET, men kan ved højere doser revertere funktionen af DAT og NET, hvorved dopamin og noradrenalin pumpes ud i synapsen frem for at blive genoptaget. Denne mekanisme træder ikke i kraft ved terapeutiske doser, men udnyttes i forbindelse med indtagelse af større doser, eksempelvis i misbrugsojemed. Atomoxetin virker ved at hæmme NET præfrontalt, hvorved koncentrationerne af både noradrenalin og dopamin øges, idet NET i præfrontal cortex også har betydning for genoptagelsen af dopamin. Atomoxetin betragtes derfor ikke som et centralstimulerende middel. Den farmakologiske behandling af ADHD sigter overordnet mod at finjustere aktiviteten af dopamin og noradrenalin til et niveau, som er foreneligt med klinisk bedring af de kognitive funktioner [13].

**TABEL 1** Oversigt over de omtalte præparater til behandling af ADHD, deres virkningsmekanismer og hyppige bivirkninger.

Lægemiddel	Dosering	Virkningsmekanisme	Bivirkninger
Methylphenidat	Begyndelsesdosis: 5 mg 2-3 x dgl. Vedligeholdelsesdosis: 30-150 mg dgl.	Hæmmer genoptagelse af dopamin og noradrenalin ved blokering af hhv. DAT og NET	Kvalme, mundtørhed, hovedpine, søvnløshed, palpitationer Risiko for forværring af psykotiske symptomer
Lisdexamfetamin	Begyndelsesdosis: 20-30 mg dgl. Vedligeholdelsesdosis: Op til 70 mg dgl.	Prodrug som omdannes til dexamfetamin i de røde blodlegemer Hæmmer genoptagelse af dopamin og i mindre grad noradrenalin fra synapserne Kan i højere doser frigøre dopamin og noradrenalin fra vesikler i neuronerne	Som ovenstående
Atomoxetin	Begyndelsesdosis: 10-40 mg fordelt på 1-2 doser dgl. Vedligeholdelsesdosis: 80-120 mg dgl.	Hæmmer genoptagelsen af noradrenalin ved blokering af NET	Som ovenstående bortset fra søvnløshed, hvor atomoxetin kan medføre træthed og somnolens Psykotiske symptomer er ikke kendte Bivirkninger bortset fra hvad der er beskrevet i en enkelt kasuistik [12]

DAT = dopamingenoptagelsespumpen; NET = noradrenalingenoptagelsespumpen.

Antipsykotisk medicin til behandling af skizofreni dæmper bl.a. dopamintransmissionen i basalganglierne og

virker dermed umiddelbart modsat centralstimulantia. I takt med udviklingen af antipsykotiske præparater i 1950'erne observerede man en tæt sammenhæng mellem den effektive dosis af et antipsykotikum og dets evne til at blokere hjernens dopamin D<sub>2</sub>-receptorer. Endvidere observerede man, at indtagelse af centralstimulantia (f.eks. dem som siden er udviklet til behandling af ADHD) kunne forværre de psykotiske symptomer. De tidligste dopaminhypoteser for skizofreni tilskrev tilstanden et øget niveau af dopamin i hele hjernen. I dag har man identificeret mere specifikke sammenhænge mellem en formentlig fasisk forøget dopaminsyntesekapacitet i striatum og især de psykotiske symptomer [14, 15]. Omvendt har reduceret dopamintransmission i præfrontal cortex været associeret med blandt andet opmærksomhedsforstyrrelse [16]. Baseret på disse observationer bør den medicinske behandling af skizofreni balancere behovet for reduktion af de ofte meget pinagtige psykotiske symptomer, men uden at kompromittere de i forvejen udfordrede kognitive funktioner.

Ud over dopaminerge forstyrrelser er skizofreni associeret med ændringer i en række andre neurotransmittere. Især har der været fokus på forstyrrelser i serotonin 2A-systemet [17], gammaaminosmørsyre (GABA)- og glutamatsystemerne [18]. F.eks. har clozapin, det mest effektive antipsykotikum mod svært behandlelig skizofreni, kun lav affinitet for D<sub>2</sub>-receptoren, men høj affinitet for serotonin 2A-systemet.

Således omfatter behandlingen af ADHD og skizofreni flere modsatrettede hensyn. Hvor behandlingen af skizofreni hæmmer dopaminaktiviteten i striatum via D<sub>2</sub>-receptorer, sigter ADHD-behandlingen mod at øge aktiviteten af dopamin og noradrenalin i præfrontal cortex via hhv. D<sub>1</sub>- og A<sub>2A</sub>-receptorer. Centralstimulantia virker dog på receptorer i hele hjernen. Af interesse i denne sammenhæng er, at behandlingen af ADHD i relativt sjældne tilfælde kan være psykosefremkaldende [19], ligesom disse præparater kan forværre symptomerne hos patienter med psykotiske lidelser.

## BEHANDLING AF ADHD OG SKIZOFRENI VED SAMTIDIGE SYMPTOMER

Med baggrund i de kliniske og biologiske overlap har flere studier undersøgt behandlingsmulighederne med ADHD-medicin til patienter med skizofreni. Et dansk registerstudie undersøgte data fra 789 patienter med skizofreni, som havde fået ordineret centralstimulantia (primært methylphenidat) [20]. Man observerede, at de patienter, der havde fået centralstimulerende præparater, havde signifikant færre indlæggelsesdage end kontrolpatienterne, og at denne effekt var mest udtalt hos kvinder. Det er dog uklart, hvad dette outcome er udtryk for. Der er endvidere stor risiko for selektionsbias, da de patienter, der fik centralstimulantia, kunne tænkes at være udvalgt til behandlingen ved at være særligt stabile.

I et systematisk review med metaanalyse af 22 randomiserede, kontrollerede studier af 644 patienter med hovedsagelig skizofreni udført efter Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)-guidelines satte man sig for at undersøge effekten af hhv. centralstimulantia og atomoxetin over for placebo [21]. Effekt- og tolerabilitetsmål blev bl.a. opdelt i ændringer i positive og negative symptomer, stemningsleje og kognitive funktioner. Desuden så man på ekstrapyramidale bivirkninger, kardiovaskulær sikkerhed og andre mål for tolerabilitet. De inkluderede studier var meget heterogene. F.eks. vekslede behandlingstiden med CNS-stimulantia og atomoxetin fra få dage til op til 52 uger. De fleste af undersøgelserne havde høj risiko for bias, og der var ikke tilstrækkelig evidens til at drage sikre konklusioner. Dog anføres det, at der ingen effekt var af CNS-stimulantia eller atomoxetin på negative symptomer. Amfetamin kunne forbedre kognitive symptomer, mens effekten af atomoxetin på kognitionen var mindre udtalt.

I et andet systematisk review af 75 studier undersøgte man effekten af centralstimulantia på negative symptomer. Mellem en og to tredjedele af patienterne opnåede god effekt af behandlingen [22]. Forfatterne argumenterede for, at nøje udvalgte patienter, som er stabile i forhold til de psykotiske symptomer, kan profitere af behandlingen. Det understreges dog, at kvaliteten af den undersøgte evidens ikke er optimal, da studierne ofte

er for små og heterogene, og der ofte ikke tages tilstrækkelig højde for bias. Endvidere var opfølgingsperioden kort for de fleste studier, hvilket gør det svært at drage konklusioner omkring behandlingens sikkerhedsprofil.

Som en del af en større analyse vedrørende psykoser udløst af centralstimulantia undersøgte man 26 studier, som omhandlede respons på en enkelt dosis dexamfetamin eller methylphenidat hos patienter med skizofreni [23]. Der indtrådte forværring af positive symptomer hos halvdelen af de patienter, som i forvejen havde en pågående psykose, og hos en tredjedel af patienterne med skizofreni i remission. Forværringen i de positive symptomer varede typisk kun i nogle timer, men eventuelle langtidseffekter blev ikke undersøgt. Man fandt ingen beskyttende effekt af antipsykotisk behandling.

Der findes dog enkelte kasuistikker, som har rapporteret gavnlig effekt af behandling med centralstimulantia selv hos svært psykotiske patienter [24, 25].

Mange patienter med skizofreni har et misbrug af centralstimulantia [26]. Selvmedicinering mod negative symptomer og kognitive forstyrrelser eller sygdomsfremkaldt anhedoni kan ofte spores i patientens beskrivelse af årsagen til dette misbrug. Et mindre studie undersøgte otte patienter med skizofreni og amfetaminmisbrug, som var opstartet i behandling med dexamfetamin [27]. De fleste patienter forbedrede både skizofreni- og misbrugsrelaterede symptomer samt opnåede øget kompliance og tilknytning til behandlingssystemet.

Til trods for, at doserne af centralstimulantia i flere af de rapporterede studier var højere end de typisk anbefalede terapeutiske doser, er der klar evidens for, at der i klinisk praksis bør udvises stor forsigtighed med at ordinere centralstimulantia til patienter med skizofreni og dette i særdeleshed ved pågående psykotiske symptomer.

## KONKLUSION

Nogle patienter med skizofreni kan have symptomer, som er delvis overlappende med ADHD. Det centrale er at adressere patientens oplevede kognitive symptomer typisk i form af opmærksomhedsforstyrrelse og koncentrationsbesvær. Psykotiske symptomer bør udredes og behandles først. Der vil dog stadig være nogle patienter, som fortsat er markant hæmmede af kognitive symptomer. Behandling med centralstimulantia bør kun anvendes efter nøje overvejelser af særligt kyndige specialister i psykiatri og startes under indlæggelse. Dette er på grund af en nærliggende risiko for forværring af den psykotiske grundmorbus. Behandlingen er off-label og følges tæt, optrappes meget langsomt og under nøje iagttagelse af eventuelle bivirkninger [28, 29]. Atomoxetin kan overvejes, om end den videnskabelige evidens for effekt er svag.

**Korrespondance** *Mateo Boberg*. E-mail: [mateo.boberg.02@regionh.dk](mailto:mateo.boberg.02@regionh.dk)

**Antaget** 16. august 2022

**Publiceret på ugeskriftet.dk** 10. oktober 2022

**Interessekonflikter** Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](https://ugeskriftet.dk)

**Referencer** findes i artiklen publiceret på [ugeskriftet.dk](https://ugeskriftet.dk)

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2022;184:V05220309

## SUMMARY

### Challenges of concurrent ADHD and schizophrenia

Mateo Boberg, Bjørn Ebdrup & Poul Videbech

---

Ugeskr Læger 2022;184:V05220309

Side 4 af 6

Ugeskr Læger 2022;184:V05220309

ADHD-related symptoms are common in schizophrenia. Many patients will be troubled by cognitive disturbances such as attention deficit and concentration difficulties. The treatment for these patients is often difficult, as ADHD medicine and antipsychotics have opposed effects on synaptic dopamine concentration. It is possible that some patients with schizophrenia may benefit from treatment with central stimulant drugs. However, there is not sufficient evidence to develop clinical guidelines. In this review we emphasize, that such treatment should be conducted by specialists during admission, and caution is recommended.

## REFERENCER

1. Faraone SV, Banaschewski T, Coghill D et al. The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 evidence-based conclusions about the disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021;128:789-818.
2. Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics.* 2012;9(3):490-9.
3. Laursen TM, Nordentoft M, Mortensen PB. Excess early mortality in schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol.* 2014;10:425-48.
4. Kahn RS, Keefe RSE. Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(10):1107-12.
5. Kerns JG, Berenbaum H. Cognitive impairments associated with formal thought disorder in people with schizophrenia. *J Abnorm Psychol.* 2002;111(2):211-24.
6. Kraepelin E. Dementia praecox and paraphrenia. *J Nerv Ment Dis.* 1921;54:384.
7. Sobanski E. Psychiatric comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2006;256(suppl 1):i26-i31.
8. Dalsgaard S, Mortensen PB, Frydenberg M et al. Association between attention-deficit hyperactivity disorder in childhood and schizophrenia later in adulthood. *Eur Psychiatry.* 2014;29(4):259-63.
9. Diamond A. Attention-deficit disorder (attention-deficit/ hyperactivity disorder without hyperactivity): A neurobiologically and behaviorally distinct disorder from attention-deficit/hyperactivity disorder (with hyperactivity). *Dev Psychopathol.* 2005;17(3):807-25.
10. Lee D, Knight EQ, Song H et al. Differential structure-function network coupling in the inattentive and combined types of attention deficit hyperactivity disorder. *PLoS One.* 2021;16(12):e0260295.
11. Heidbreder R. ADHD symptomatology is best conceptualized as a spectrum: a dimensional versus unitary approach to diagnosis. *Atten Defic Hyperact Disord.* 2015;7(4):249-69.
12. Howes CF, Sharp C. Delusional infestation in the treatment of ADHD with atomoxetine. *Drug Ther Bull.* 2019;57(6):93-95.
13. Arnsten AFT. Stimulants: therapeutic actions in ADHD. *Neuropsychopharmacology.* 2006;31(11):2376-83.
14. McCutcheon RA, Abi-Dargham A, Howes OD. Schizophrenia, dopamine and the striatum: from biology to symptoms. *Trends Neurosci.* 2019;42(3):205-220.
15. Sigvard AK, Nielsen MØ, Gjedde A et al. Dopaminergic activity in antipsychotic-naïve patients assessed with positron emission tomography before and after partial dopamine D2 receptor agonist treatment: association with psychotic symptoms and treatment response. *Biol Psychiatry.* 2022;91(2):236-245.
16. Nørbak-Emig H, Ebdrup BH, Fagerlund B et al. Frontal D2/3 receptor availability in schizophrenia patients before and after their first antipsychotic treatment: relation to cognitive functions and psychopathology. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016;19(5):pyw006.
17. Rasmussen H, Erritzoe D, Andersen R et al. Decreased frontal serotonin2A receptor binding in antipsychotic-naïve patients with first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(1):9-16.
18. Bojesen KB, Ebdrup BH, Jessen K et al. Treatment response after 6 and 26 weeks is related to baseline glutamate and GABA levels in antipsychotic-naïve patients with psychosis. *Psychol Med.* 2020;50(13):2182-2193.
19. Moran LV, Ongur D, Hsu J et al. Psychosis with methylphenidate or amphetamine in patients with ADHD. *N Engl J Med.* 2019;380(12):1128-1138.
20. Rohde C, Polcwiartek C, Asztalos M, Nielsen J. Effectiveness of prescription-based CNS stimulants on hospitalization in

- patients with schizophrenia: a nation-wide register study. *Schizophr Bull.* 2018;44(1):93-100.
21. Solmi M, Fornaro M, Toyoshima K et al. Systematic review and exploratory meta-analysis of the efficacy, safety, and biological effects of psychostimulants and atomoxetine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *CNS Spectr.* 2019;24(5):479-495.
  22. Lindenmayer JP, Nasrallah H, Pucci M et al. A systematic review of psychostimulant treatment of negative symptoms of schizophrenia: challenges and therapeutic opportunities. *Schizophr Res.* 2013;147(2-3):241-52.
  23. Curran C, Byrappa N, McBride A. Stimulant psychosis: systematic review. *Br J Psychiatry.* 2004;185:196-204.
  24. Tossell JW, Greenstein DK, Davidson AL et al. Stimulant drug treatment in childhood-onset schizophrenia with comorbid ADHD: an open-label case series. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2004;14(3):448-54.
  25. Opler LA, Frank DM, Ramirez PM. Psychostimulants in the treatment of adults with psychosis and attention deficit disorder. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;931:297-301.
  26. Hunt GE, Large MM, Cleary M. Prevalence of comorbid substance use in schizophrenia spectrum disorders in community and clinical settings, 1990–2017: systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2018;191:234-258.
  27. Carnwath T, Garvey T, Holland M. The prescription of dexamphetamine to patients with schizophrenia and amphetamine dependence. *J Psychopharmacol.* 2002;16(4):373-7.
  28. Yanofski J. The dopamine dilemma: using stimulants and antipsychotics concurrently. *Psychiatry.* 2010;7(6):18-23.
  29. Gough A, Morrison J. Managing the comorbidity of schizophrenia and ADHD. *J Psychiatry Neurosci.* 2016;41(5):E79-E80.