

Metilfenidat ile Tetiklenen Afektif ve Psikotik Süreç*Affective and Psychotic Process Triggered by Methylphenidate*Umut Yarıcı¹, Yasemin Görgülü², Rugül Köse Çınar³, Mehmet Bülent Sönmez³**ÖZET**

Metilfenidat; çocuk ve yetişkinlerdeki dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunda (DEHB), narkolepside, depresyon ekleme tedavisinde, kanser ağrısında kullanılmaktadır. Yüksek dozlarda, hatta küçük gruplarda görülmekle birlikte terapötik dozlarda, metilfenidatın manik ve psikotik belirtilere neden olabildiği bilinmektedir. Bu olgu sunumunda daha önce herhangi bir psikiyatri poliklinik başvurusu veya psikiyatrik tedavi öyküsü bulunmayan 2 hastada, DEHB tanısı konulması sonrası metilfenidat uygulanması nedeniyle ortaya çıkan psikotik özellikli manik epizod ve katatoninin eşlik ettiği psikotik özellikli depresif epizodun sunulması ve tedavi sürecinin anlatılması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Metilfenidat, mani, depresyon, psikoz.

ABSTRACT

Methylphenidate is used in treating patient with attention deficit hyperactivity disorder in adults and children (ADHD), narcolepsy, depression augmentation treatment, cancer pains. It is known that methylphenidate can cause manic and psychotic symptoms at high doses, even in small groups, at therapeutic doses. In this case report we present two patients, who had no previous psychiatric outpatient clinic application or psychiatric treatment history, with psychotic manic episode and psychotic depressive episode accompanied by catatonia due to the application of methylphenidate after the diagnosis of ADHD.

Key Words: Methylphenidate, mania, depression, psychosis.

¹ Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Balkan Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi

² Doç. Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Balkan Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi

³ Yrd. Doç. Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Balkan Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi

GİRİŞ

Metilfenidat; dopamin ve noradrenalin taşıyıcıları üzerinde gerilim engelleyicisi olarak etki göstererek, hücre dışı dopamin ve noradrenalin yoğunluğunda artmaya yol açar. Metilfenidatın etkilerini daha çok dopamin 2 reseptörleri aracılığı ile yaptığı ve diğer dopaminerjik reseptörlerle birlikte serotonerjik ve noradrenerjik reseptörler üzerine de etkileri olduğu tahmin edilmektedir (1). Metilfenidat; öncelikli olarak yetişkinlerde ve

çocuklarda görülen dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tedavisinde kullanılan psikostimülan bir ilaçtır (2). Bunun yanında depresyon ekleme tedavisinde, kanser ağrısında, HIV ile ilişkili bilişsel hastalıkları olan hastalarda kullanılabilmektedir (3).

Psikostimülan ilaç kullanımının özellikle yüksek dozlarda psikotik ve manik semptomlara yol açabildiği bilinmektedir (4,5). Bu belirtiler kimi zaman doz ayarlaması veya ilacın kesilmesiyle düzelerken, bazen de duygudurum dengeleyici ve antipsikotik

Address reprint requests to:
Umut Yarıcı, Trakya Üniversitesi
Tıp Fakültesi Balkan Ruh Sağlığı
ve Hastalıkları Hastanesi, Edirne
- TURKEY

E-mail address:
umutyarici@yahoo.com

Phone:
+90 284 235 76 41

Date of submission:
November 24, 2016

Date of acceptance:
December 21, 2016

kombinasyonlarının gerektiği bir tedavi sürecine ihtiyaç duymaktadır. Psikostimülan madde kullanımına bağlı manik semptomların ortaya çıkmasında, glutamatın protein kinaz C üzerindeki aktivite artışının etkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (6,7). Şizofreni ile uyarıcı madde kaynaklı psikoz arasındaki klinik benzerliklerin gözlemlenmesi, şizofreninin dopaminerjik teorisini destekleyen kanıtlar ortaya koymuş ve böylece, uyarıcıların yüksek dozları tarafından indüklenen semptomların, psikoz ve maninin bazı biçimlerini anlamada yardımcı olabileceği düşünülmüştür (8).

Bir psikostimülan madde olan metilfenidatın önerilen doz üstünde kullanıldığında, nöropsikiyatrik ve kardiyolojik yan etkileri de içeren, toksik belirtilere yol açabileceği bildirilmiştir. Metilfenidat toksisitesi ile ilgili bildirilen belirtiler arasında ajitasyon, halusinasyonlar, psikotik belirtiler, epileptik nöbetler, taşikardi ön plana çıkmaktadır (9). Ülkemizde metilfenidat'ın birisi kısa etkili ve birisi de osmotik kontrollü salınım sistemi (OROS) ile çalışan uzun etkili olmak üzere iki formu mevcuttur. Uzun etkili metilfenidatın kısa etkili forma göre toksisite açısından daha az risk taşıdığı düşünülmektedir (10). Bunun başlıca sebebinin, OROS ile çalışan uzun etkili metilfenidatın, etken maddenin %22'sini ilk 4 saat içinde ve kalanını 4-12 saatlik zaman diliminde salıvermesi olarak değerlendirilmektedir (11).

Bu olgu sunumunda; okul başarısında azalma, içine kapanma, hayattan zevk alamama gibi şikayetleri ortaya çıkan 2 ayrı hastada DEHB tanısı konularak metilfenidat tedavisine başlanması sonrası gelişen psikotik özellikli mani ile psikotik özellikli depresyon ve katatoni semptomlarının değerlendirilmesi, uygulanan tedaviye yanıtın sunulması amaçlanmıştır. Sunulan olgulardan yazılı onam alınmıştır.

OLGU 1

Olgumuz 26 yaşında erkek hasta, üniversite öğrencisi. Kendisine göre bir şikayeti olmadığını belirten hasta, yakınları tarafından üniversite hastanesine getirildiğini belirtiyor. Hastanın şikayetleri, yakınlarından alınan bilgiye göre ilk olarak tarafımıza başvurudan 1 ay önce dini

uğraşlarda artış, kötülük görme, takip edilme ve tanımadığı kişilerce zihninin yapay zeka geliştirmek için kullanıldığı düşünceleri olarak ortaya çıkmış ve son 2 haftadır da özgüven yüksekliği, uykusuzluk, konuşma miktarı ve hızında artış, kendi kendine gülme şikayetlerinin eklendiği görülmüş.

Olgumuz 10 ay önce, dikkat eksikliği şikayeti nedeniyle psikiyatri polikliniği başvurusu sonrası DEHB tanısı konularak, psikiyatrist tarafından reçete edilen uzun etkili 54 mg/gün metilfenidat kullanmaya başlamış. Hasta ilacı kullanmaya başladığı ilk ay içinde odaklanabilmesinde ve afektif semptomlarında kısmi bir düzelmeden bahsetmekle birlikte, takip eden dönemde ders başarısının giderek daha da kötüleştiği ve sosyal hayattan uzaklaşarak içine kapandığı bir dönemin ortaya çıktığı öğrenildi. Hastanın son 2 aydır , doktoruna danışmadan düzensiz aralıklarla 108 mg/gün dozuna kadar çıktığı ve son 1 aydır düzenli olarak 108 mg/gün ve üzeri dozlarında kullandığı öğrenildi. Hasta tarafımıza başvurduğu sırada metilfenidatı bırakalı 10 gün olmuştu.

Hastanın özgeçmişinde metilfenidat kullanımı öncesinde herhangi bir psikiyatri poliklinik başvurusu, ilaç kullanımı, geçirilmiş ameliyat, kronik hastalık öyküsü, sigara, alkol ve madde kullanım öyküsü yoktu. Son dönem şikayetlerinin ortaya çıkışına kadarki zaman aralığında ders başarısının yaşlılarıyla benzer olduğu, okuma yazmayı 1. sınıfta öğrendiği, sınıf tekrarı olmadığı öğrenildi. Yakınlarından alınan bilgiye göre hastalık öncesi dönemde dışa dönük kişilik özelliklerinin olduğu öğrenildi. Hastanın soygeçmişinde dayısında Bipolar Bozukluk tanısı olduğu ve bipolar bozukluk manik dönem tanılarıyla hastane yatışlarının olduğu öğrenildi.

Yapılan genel görünüm ve davranış değerlendirmesinde özbakımda azalma, konuşma miktarı ve hızında artma, uyku ihtiyacında azalma, psikomotor ajitasyonu mevcuttu. Yapılan ruhsal durum muayenesinde hastanın bilinci açık, yönelimi tam, spontan dikkati artmış, bellek muayenesi doğal, algı muayenesi normal, afektif iritabl idi. Yapılan düşünce içeriği muayenesinde ise; grandiyöz, referans, perseküsyon ve bizar sanrıları mevcuttu ve hastalığına yönelik içgörüsü yoktu. Hasta servisimize

psikotik özellikli manik epizod tanısıyla yatırıldı.

Hastanın yatışı sonrası lityum 900 mg/gün ve risperidon 4 mg/gün tedavisi başlandı. Psikotik semptomlarında anlamlı iyileşme görülmeyen hastanın risperidon tedavi dozu arttırılmaya başlanarak yatışından 11 gün sonra 10 mg/güne kadar yükseltildi. Risperidon dozunun yükseltilmesi sonrası ekstrapiramidal sistem yan etkilerinin ortaya çıktığı görülen hastanın tedavisine biperiden 2 mg/gün eklendi.

İlk psikiyatrik başvuru olması nedeniyle nöroloji konsültasyonu istenen hastaya Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) tetkiki uygulandı. Nöroloji bölümü tarafınca muayene edilen ve tetkik sonuçları değerlendirilen hastada olası organik patolojiler dışlandı. Yapılan değerlendirmede hastanın Naranjo Yan Etki Olasılık Skalasına göre 5 puan aldığı görüldü. Hastanın psikotik semptomlarındaki düzelme Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS), manik semptomları ise Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMÖ) kullanılarak takip edildi.

Hastanın referans, perseküsyon ve bizar sanrılarının giderek azaldığı ve ortadan kalktığı görülürken, hastalığına yönelik içgörüsünün de ortaya çıktığı gözlemlendi. Hastanın yatış YMÖ:21 ve PANSS:96 iken en son yapılan YMÖ:7 ve PANSS:36 puan olarak hesaplandı. 5 hafta boyunca servisimizde takip ve tedavisi yapılan ve bu süreç sonunda psikotik semptomu, intihar planı, düşüncesi veya başkalarına yönelik saldırgan davranışı olmayan ve duygulanımı ötimik olan hasta bipolar bozukluk psikotik özellikli mani tanısıyla bundan sonraki tedavisinin ayaktan yapılmasına karar verilerek risperidon 6 mg/gün, lityum 900 mg/gün ve biperiden 2 mg/gün tedavisiyle taburcu edildi.

OLGU 2

Olgumuz 19 yaşında erkek hasta, üniversite öğrencisi. Başvuru sırasında katatonik olan hastanın yakınlarından alınan bilgiye göre, son 8 gündür giderek artan içine kapanma, çökkün ruh hali, konuşmama, çevreye karşı ilgisizlik, tekrarlayıcı basma kalıp hareketler, kendisine söylenen sözleri tekrar etme gibi şikayetlerle birlikte zarar görme düşünceleri ortaya çıkmış.

Yakınlarından alınan bilgiye göre 20 gün önce

hastada ortaya çıkan içe kapanıklık, mutsuzluk, uyku düzensizliği, hayattan keyif alamama ve okul başarısında düşme şikayetleriyle birlikte psikiyatra başvurulmuş. Hastaya Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) tanısı konularak kısa etkili metilfenidat 10 mg/gün tedavisi başlanmış. 4 günlük metilfenidat kullanımı sonrasında giderek artan içine kapanma, çökkün ruh hali, konuşmama, çevreye karşı ilgisizlik, tekrarlayıcı basma kalıp hareketler, kendisine söylenen sözleri tekrar etme gibi şikayetleri ortaya çıkmış. Dış merkezde psikiyatri polikliniğine başvuran hastaya fluoksetin 20 mg/gün tedavisi başlanarak metilfenidat kesilmiş. Şikayetlerinde düzelme olmayan hasta yakınlarıyla birlikte polikliniğimize başvurdu. Hasta tarafımıza başvurduğunda metilfenidatı keseli 8 gün olmuştu.

Hastanın özgeçmişinde metilfenidat kullanımı öncesinde herhangi bir psikiyatri poliklinik başvurusu, ilaç kullanımı, geçirilmiş ameliyat, kronik hastalık öyküsü, sigara, alkol ve madde kullanım öyküsü yoktu, son dönem şikayetlerinin ortaya çıkışına kadarki zaman aralığında ders başarısının yaşlılarıyla benzer olduğu, okuma yazmayı 1. Sınıfta öğrendiği, sınıf tekrarı olmadığı öğrenildi. Yakınlarından alınan bilgilere göre hastalık öncesi dönemde şizoid kişilik özellikleri mevcut idi. Hastanın soygeçmişinde babasının 12 yıl önce depresyon tanısıyla poliklinikte ayaktan takip edildiği ve adını bilmediği bir antidepressan kullandığı, 6 aylık antidepressan kullanımı sonrası şikayetlerinin düzeldiği öğrenildi.

Hastanın yapılan genel görünüm ve davranış değerlendirmesinde özbakımda azalma, mutizm, uykusuzluk, iştahta azalma olduğu görüldü. Yapılan ruhsal durum muayenesinde hastanın bilinci açık olmakla birlikte yönelim, dikkat, bellek ve algı muayeneleri hastanın negativist tutumu nedeniyle değerlendirilemedi. Afekt apatik idi. Yapılan düşünce içeriği muayenesinde ise; şüpheli perseküsyon sanrıları mevcuttu. Hasta servisimize katatoninin eşlik ettiği psikotik özellikli major depresyon tanısıyla yatırıldı.

Hasta servisimize yatışı sonrası 8 seans EKT ile birlikte fluoksetin 40 mg/gün ve olanzapin 20 mg/gün tedavisi başlandı. Katatonik belirtilerinde düzelme olduğu gözlenen, negativizmi ortadan kalkan hastayla yapılan

görüşmelerde servise yatışı sırasında zarar göreceği düşünceleri olduğu ve son dönemde içe kapanıklık, moral bozukluğu, keyifsizlik, uyku bozukluğu gibi şikayetlerinin olduğu öğrenildi.

Nöroloji konsültasyonu istenen hastaya Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) tetkiki uygulandı. Nöroloji bölümü tarafınca muayene edilen ve tetkik sonuçları değerlendirilen hastada olası organik patolojiler dışlandı. Yapılan değerlendirmede hastanın Naranjo Yan Etki Olasılık Skalasına göre 5 puan aldığı görüldü. Hastanın depresif semptomları Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeğiyle (HDDÖ) takip edildi.

Yatış HDDÖ: 22 olan hastaya en son yapılan HDDÖ: 6 puan olarak ölçüldü. Psikotik semptomları ortadan kalkan, intihar ve başkalarına karşı saldırganlık düşüncesi veya planı bulunmayan, afekti ötimik olan hasta katatoni ile giden psikotik özellikli major depresyon tanısıyla bundan sonraki takip ve tedavisinin ayaktan yapılmasına karar verilerek fluoksetin 40 mg/gün, olanzapin 10 mg/gün tedavisiyle taburcu edildi.

TARTIŞMA

Metilfenidatın yüksek dozlarda, hatta terapötik dozlarda kullanımının manik belirtileri ve psikotik semptomları tetikleyebildiği bilinmektedir (12). Yapılan çalışmalarda DEHB ve bipolar bozukluğun beraber görülme sıklığı %20'lere ulaşabilmektedir (13). Literatürde bipolar bozukluk tanısıyla beraber DEHB tanısı alan olgularda manik epizod gelişme sıklığının %40'lara kadar ulaşabildiği bilinmektedir (14). Bununla birlikte bipolar ve unipolar depresyon tedavisinde metilfenidatın kullanımıyla ilgili çalışmalar da bulunmaktadır (15).

Her iki vakamızda da DEHB tanısı konularak metilfenidat kullanımına başlandığı görülse de, ayrıntılı psikiyatrik anamnez alındığında her iki hastanın da dikkat bozukluğu yaşadığı dönemde DSM-5 major depresyon tanı kriterlerini karşılayan semptomlarının olduğu ve dikkat eksikliği şikayetiyle psikiyatru başvurduğu görülmektedir.

Her iki vakamız da incelendiğinde metilfenidatı hayatlarının daha önceki dönemlerinde kullanmadıkları, bununla birlikte eğitim-öğretim hayatlarında yaşlılarından geri

kalmadıkları, üniversitede öğrenim görmekte oldukları ve son dönem şikayetlerine kadar ders başarılarının kendi dönemleriyle benzer olduğu, her 2 hastanın da metilfenidat kullanmaya başladıkları dönemde hayattan keyif alamama şikayetlerinin bulunduğu, uykusuzluk ve iştahsızlık gibi somatovejetatif belirtilerin son dönem şikayetleriyle birlikte ortaya çıktığı da değerlendirildiğinde DEHB tanısı düşünülmemiştir.

Olgularımıza yönelik ayırıcı tanıdan bahsedecek olursak; depresif belirtilerin, DEHB belirtilerinden odaklanma güçlüğü ve motor huzursuzluğun, yalnızca disforik duygudurum, anhedoni ve artmış iritabilite sırasında olması ile ayrıldığını görürüz. Depresif bozukluktaki belirtiler dönemsel iken, DEHB'de belirtilerin döneme özgü olmadığı uzun süreli ve süregelen olduğu görülmektedir. İştah ve uyku değişiklikleri gibi belirtilerin ayrı ayrı dönemler halinde ortaya çıkması depresyon tanısını daha da destekler. Depresyonda gözlenen anhedoni ve ani kilo kaybı gibi belirtilere de DEHB'de rastlanmaz. DEHB ve depresyonun birlikte görüldüğü hastalar esas DEHB belirtilerinin duygudurum dönemleri dışında da var olduğunu bildirirler.

Benzer şekilde bipolar I bozukluk hastaları düşünce uçuşması, hızlı konuşma ve dürtüsel davranışları sadece kabarmış duygudurum dönemlerinde bildirmektedir. Bir diğer üzerinde durulması gereken nokta ise DEHB'nin hipomani ve hızlı döngülü bipolar bozukluk ile örtüşmesidir. Alınacak öyküde açık bir şekilde belli olan ayrı duygudurum dönemleri ve güçlü aile öyküsü tanının konmasına yardımcı olabilmektedir. Belirtiler DEHB'de kronik seyirli, bipolar bozuklukta dönemselidir. Aşırı hareketlilik bipolar bozuklukta zararlı sonuçlara yol açabilecek etkinliklerle ilişkili, DEHB'de ise her alanda yaygındır. DEHB'de benlik saygısında düşmeye sıklıkla rastlanırken manide bu gözlenmez (16).

Eldeki kanıtlara bakıldığında psikostimülanların indüklediği manik ve psikotik semptomların genellikle ilacın bırakılmasını izleyen ilk 2 gün içinde düzelmekle birlikte, 6 gün veya daha uzun süren belirtilerin eşlik ettiği tabloların da bulunduğu kayıtlara geçmiştir (5). Sunduğumuz her iki vakada da psikostimülan ilacın kesilmesine rağmen şikayetlerde düzelme

görülmemiş ve medikal tedavi ihtiyacı doğmuştur.

1. Olguda çökkünlük döneminde olan hastada uzun etkili metilfenidatın kullanılmasıyla birlikte kısa bir dönem afektif semptomlarında ve odaklanabilmesinde kısmi bir düzelme olduğu verilen anamnezden anlaşılmalı birlikte derslerindeki başarısızlığın devam etmesi nedeniyle son 1 ayda metilfenidatın hasta tarafından 108 mg/güne kadar çıkarılması sonrası referans, perseküsyon ve bizar sanrıları ile birlikte özgüvende artış, öfori, konuşma miktarında ve hızında artış, uykusuzluk gibi şikayetler olarak ortaya çıktığı görülmektedir. Hastada ortaya çıkan şikayetlerin metilfenidat dozunun arttırıldığı dönemden sonra ortaya çıkması, metilfenidatın önerilen dozların üzerinde kullanıldığında psikotik ve manik semptomların ortaya çıkmasını tetiklediğiyle ilgili kanıtların bulunması (4,5), hastanın Naranjo Yan Etki Olasılık Skalasına göre 5 puan alması ortaya çıkan tablonun metilfenidat tarafından tetiklendiğini düşündürmektedir.

2. Olguda tarafımıza başvurudan önceki şikayetler değerlendirildiğinde hastada son 20 gündür DSM 5 major depresyon tanı kriterlerini karşılayan şikayetlerinin bulunduğu ve alınan anamnezden hastanın, hastalık öncesi dönemde DSM 5 şizoid kişilik bozukluğu tanı kriterlerini karşılayan özellikleri olduğu görülmüş olup, dış merkezde DEHB tanısı konularak başlanan kısa etkili metilfenidatın 10 mg/gün dozunda, 4 gün boyunca kullanılması sonrasında perseküsyon hezeyanlarıyla birlikte katatonik şikayetlerin ortaya çıktığı görülmektedir. Psikotik semptomların hastaya metilfenidatın başlanmasıyla ortaya çıkmış olması, şizoid kişilik bozukluğunda kısa psikotik dönemlerin ortaya çıkabiliyor olması, Naranjo Yan Etki Olasılık Skalasına göre 5 puan alması hastada metilfenidatın tetiklediği psikotik bir sürecin ortaya çıktığını düşündürmektedir. Tek başına açıklayabilmesi düşük bir ihtimal olarak düşünülürken birlikte, literatürde depresyon tanılı bir hastada kısa etkili metilfenidatın kullanıldığı metilfenidat provakasyon testi sonucunda katatonik bir sürecin geliştiği bir adet vaka sunumunun bulunması değerli görülmektedir (17).

1. Olguda hastanın metilfenidat kullanımına bağlı şikayetlerinin 10 aylık bir süreç sonunda

ve önerilen dozun üstüne çıkılmasıyla ortaya çıkarken, 2. Olguda 4 günlük kısa etkili önerilen dozlardaki metilfenidat ile tetiklenmiş olması OROS sistemiyle çalışan uzun etkili metilfenidatın kısa etkili metilfenidata göre daha güvenli olmasını destekleyici bir bulgu olarak değerlendirilebilir.

Sonuç olarak her iki vakadaki klinik tablonun, depresif şikayetleri nedeniyle bilişsel yetilerde bozulmanın da olduğu bir dönemde DEHB tanısıyla başlanan metilfenidatın, birinci vakamızda uzun etkili preparatın terapötik dozların da üstüne çıkılması ve uzun dönem kullanılması sonrası manik ve psikotik semptomlara neden olması, 2. vakamızda ise kısa etkili preparatın kısa dönem kullanım sonrası depresif şikayetlere psikotik ve katatonik semptomların eklenmesi şeklinde ortaya çıktığı görülmektedir. Genç nüfusta özellikle de üniversite öğrencilerinde metilfenidatın kötüye kullanım riskinin yüksek olduğu bildirilmekte ve alkol, esrar gibi maddelerle beraber kullanımının da giderek arttığı bildirilmektedir (18). Birinci vakamızda da görüldüğü üzere aile öyküsünde bipolar bozukluk tanısının bulunması da genetik yatkınlığı bulunan bireylerde; uzun dönem ve yüksek doz metilfenidat kullanımının manik ve psikotik semptomların ortaya çıkmasına yol açabildiğini düşündürmektedir. Bu nedenle dikkat bozukluğu şikayetiyle gelen hastalara DEHB tanısı koyarken daha dikkatli olmalı, bilişsel yetilerde ortaya çıkan yetersizliklerin depresyona bağlı bir semptom olabileceği de göz önünde bulundurulmalı ve aile öyküsünde vakamızda da olduğu gibi yakın akrabalarda psikiyatrik hastalık öyküsünün bulunması dikkate alınarak ilacın başlanması ve doz ayarlaması konusunda ihtiyatla yaklaşmak gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Gray JD, Punsoni M, Tabori NE, et al. Methylphenidate administration to juvenile rats alters brain areas involved in cognition, motivated behaviors, appetite, and stress. *J Neurosci* 2007; 27: 7196–7207.
- 2- Rappley MD. Attention deficit-hyperactivity disorder. *N Engl J Med* 2005; 352:165–173
- 3- Challman TD, Lipsky JJ. Methylphe-

- nidate: it's pharmacology and uses. Mayo Clin Proc 2000; 75:711-721
- 4- Snyder SH. Amphetamine psychosis: a "model" schizophrenia mediated by catecholamines. Am J Psychiatry 1973; 130:61-67
 - 5- Bell DS. The experimental reproduction of amphetamine psychosis. Arch Gen Psychiatry 1973; 29:35-40
 - 6- Salvatore G, Quiroz JA, Machado-Vieira R, et al. The neurobiology of the switch process in bipolar disorder: a review. J Clin Psychiatry 2010; 71:1488-501.
 - 7- Abrial E, Etievant A, Bétry C, et al. Protein kinase C regulates mood-related behaviors and adult hippocampal cell proliferation in rats. Int J Neuropsychopharmacol 2015; 18: pyu031
 - 8- Meltzer HY, Stahl SM. The dopamine hypothesis of schizophrenia: a review. Schizophr Bull 1976; 2:19-76
 - 9- Klein-Schwartz W. Pediatric methylphenidate exposures: 7-year experience of poison centers in the United States. Clin Pediatr (Phila) 2003; 42:159-64.
 - 10- Klampfl K, Quattländer A, Burger R, et al. Case report: intoxication with high dose of long-acting methylphenidate (Concerta®) in a suicidal 14-year-old girl. Atten Defic Hyperact Disord 2010; 2:221-4.
 - 11- Fachinformation Concerta 18 mg/36 mg/54 mg Retardtabletten Rote Liste Service GmbHFachinfo-Service Janssen-Cilag 2009.
 - 12- Ross RG. Psychotic and manic-like symptoms during stimulant treatment of attention deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry 2006; 163:1149Y1152.
 - 13- McIntyre, RS, Kennedy, SH, Soczynska JK, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults with bipolar disorder. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2010; 12:3.
 - 14- Frangos E, Athanessenas G, Tsitourides S. Seasonality of the episodes of recurrent affective psychoses: possible prophylactic interventions. J Affect Disord 1980; 2: 239-47
 - 15- Orr K, Taylor D. Psychostimulants in the treatment of depression: a review of the evidence. CNS Drugs 2007; 21: 239-257.
 - 16- Adler L, Spencer T, Stein MA, et al. Best practices in adult ADHD: epidemiology, impairments and differential diagnosis. CNS Spectr 2008; 13.10 Suppl 15: 4.
 - 17- Wiener J, Kennedy S. Akinesia and mutism following a methylphenidate challenge test, J Clin Psychopharmacol 1985; 5: 231-233.
 - 18- Barrett SP, Darredeau C, Bordy LE, et al. Characteristics of methylphenidate misuse in a university student sample. Can J Psychiatry 2005; 50:457Y461.