

ADHD TRATTATO CON PICNOGENOLO, ESTRATTO DI CORTECCIA DI PINO MARITTIMO FRANCESE

Autori: Jana Trebaticka´, Sona Kopasova´, Zuzana Hradecna´, Kamil Cinovsky´, Igor Skoda´cek, Ja´n Suba, Jana Muchova´, Ingrid Z itn anova´, Iweta Waczul´kova´, Peter Rohdewald, Zdenka Durackova´

Università/laboratorio: Ospedale infantile universitario Facoltà di Medicina, Università Limbova 1 833 40 Bratislava, Slovakia

Pubblicazione: Eur Child Adolesc Psychiatry (2006) xx:1–7 DOI 10.1007/s00787-006-0538-3

Traduzione a cura di Ilaria Pagliotta per il Comitato GiùleManidaiBambini©

Nota del Comitato:

Questo articolo non è conforme al nostro Consensus e non rispecchia quindi la posizione della Campagna "Giù le Mani dai Bambini". Nel caso pervenisse in redazione ulteriore documentazione scientifica a supporto dell'articolo, essa verrà evidenziata in futuro a beneficio dei lettori. L'effetto di questo prodotto di origine vegetale appare inoltre esclusivamente "sintomatico" (utile solo per il contenimento dei sintomi), alla stregua dei farmaci psicoattivi di sintesi chimica, tanto che questa stessa ricerca afferma che "(...) l'effetto del Picnogenolo non dura per un arco temporale lungo, ed i controlli ad un mese dal periodo di wash-out hanno messo in luce una recidivazione dei sintomi", suggerendo quindi la necessità di un'assunzione del prodotto prolungata nel tempo. Il gruppo sperimentale inoltre pare particolarmente esiguo, e - secondo la nostra sezione di Ricerca Scientifica - ciò non è di adeguata garanzia circa la ripetibilità dei risultati.

Introduzione

Il deficit dell'attenzione e iperattività (ADHD) è la patologia neuropsichiatrica più diffusa nei bambini in età scolastica [8]. I bambini affetti da ADHD presentano come primissimi sintomi della malattia un'iperattività dello sviluppo, disattenzione, scarsi risultati scolastici e comportamento impulsivo [2, 16].

Secondo una gamma di dati epidemiologici, l'incidenza di ADHD infantile ed adolescenziale varia dal 3% al 5%. La probabilità di diagnosi di ADHD è più alta nei maschi (d 2,5 a 9 volte superiore) che nelle femmine. Secondo la Classificazione Statistica Internazionale delle Patologie (ICD-10), l'ADHD è definito come "disturbo ipercinetico". In tale categorizzazione nosografica viene incluso anche il disturbo comportamentale ipercinetico. Nella patofisiologia dell'ADHD, si ritiene che i sistemi dopaminergici e noradrenergici svolgano un ruolo fondamentale. La terapia con psicofarmaci per l'ADHD è costituita dalla prescrizione di farmaci stimolanti, come il metilfenidato o le anfetamine. Tali farmaci modificano l'assorbimento di catecolamine (dopamine e norepinefrine) e pertanto migliorano l'attività di questi sistemi di neurotrasmissione, riducendo la sintomatologia dell'ADHD [13]. Di recente, è stata resa fruibile per il trattamento dell'ADHD l'atomoxetina, un inibitore altamente selettivo e non stimolante della ricaptazione di noradrenalina, che di fatto riduce la sintomatologia della malattia [3, 18].

Diversi sono i report che esprimono gli effetti benefici del Picnogenolo® (Horphag Research Ltd, UK) su pazienti affetti da ADHD. Il Picnogenolo® è un particolare estratto uniformato che si ricava dalla corteccia del Pino marittimo francese (Pinus Pinaster), come riportato nel *Maritime Pine Extract of the US Pharmacopoeia*" [23].

*Campagna sociale nazionale
contro gli abusi nella prescrizione
di psicofarmaci a bambini ed adolescenti*

*Tratto dalla sezione "Ricerca Scientifica" di www.giulemanidaibambini.org
Sezione a cura del Dott. Claudio Ajmone*

Tale estratto rappresenta un concentrato di polifenoli, composto da diversi acidi fenolici, catechina, taxifolina e procianidine con diversi effetti biologici e clinici [23]. Gli acidi fenolici e la taxifolina vengono assorbiti rapidamente ed espulsi sotto forma di glucuronidi o solfati, le procianidine – biopolimeri formati dalla catechina o in sottounità di epicatechina- vengono trasformate nel tratto intestinale in metaboliti attivi (valerolactoni) [9]. I primi case-report sugli effetti positivi registrati sull'ADHD in seguito all'integrazione alimentare con Picnogenolo® sono stati raccolti da Passwater [21]. Heimann [11] riportò che il Picnogenolo® associato alla terapia con dextroanfetamine ha migliorato visibilmente i sintomi dell'ADHD di un bambino di 10 anni. La sospensione del Picnogenolo® durante la terapia con dextroanfetamine ha provocato una recidivazione della malattia, come affermato da Hanley nel volume "Attention Deficit Disorder" [10]. Masao pubblica in Giappone un tasso di successo pari al 70% durante il trattamento di 40 bambini con Picnogenolo® da 1 mg/kg [17]. Il tentativo di dimostrare un'attenuazione dei sintomi dell'ADHD negli adulti è fallito durante uno studio comparativo a doppio-cieco controllato con placebo condotto su 24 adulti [27]. Non sono state rintracciate differenze significative tra il placebo, il metilfenidato ed il Picnogenolo®. Dal momento che lo studio non è riuscito nell'intento di mostrare delle differenze tra farmaci attivi, metilfenidato e placebo, dubbia rimane l'attendibilità dei risultati di tale studio. Nel nostro studio-pilota abbiamo riscontrato un miglioramento significativo dei sintomi dell'ADHD dopo l'assunzione di Picnogenolo® con posologia da 1mg/kg/gg [28]. In base a tali risultati, il nostro obiettivo è stato quello di determinare l'effetto del Picnogenolo® sui sintomi dell'ADHD nei bambini, tramite uno studio doppio-cieco controllato con placebo.

Materiali e Metodi

Pazienti

- Sono stati reclutati in uno studio doppio-cieco randomizzato controllato con placebo, 61 pazienti non ricoverati con ADHD, 50 maschi ed 11 femmine, sotto trattamento nel reparto di Psichiatria Infantile del Child University Hospital, di un'età media di 9,5 anni (6-14 anni). È stata effettuata una randomizzazione dei pazienti che hanno ricevuto o il Picnogenolo® o il placebo.
- La selezione all'interno dei gruppi (Picnogenolo® o placebo) è stata attentamente randomizzata. Gli insegnanti, i genitori ed i medici non sono stati messi a conoscenza dei risultati della randomizzazione. La randomizzazione è stata effettuata dal principale ricercatore responsabile della parte biochimica ma non di quella clinica. Il rapporto tra il gruppo Picnogenolo® e il gruppo placebo è di 2,5:1. L'entità dei campioni è stata calcolata considerando un potere dell'80% (beta di 20%), errore di tipo 1 (alfa) di 5% ed il numero di controlli per soggetti di 0,4. Il numero di pazienti raccomandato è stato calcolato precedentemente a 41 soggetti per l'inchiesta con il farmaco e a 16 soggetti alimentati con placebo. Nello studio sono stati inclusi rispettivamente 44 e 17 pazienti. Per la randomizzazione della percentuale casuale di intervento o del gruppo-controllo e per la stima dell'entità del campione è stato usato StatDirect® 2.3.7.
- I bambini sono stati reclutati dopo una valutazione dei criteri diagnostici per l'ADHD secondo il ICD-10 con le seguenti diagnosi: Disordine Ipercinetico (n=44), Disordine comportamentale Ipercinetico (n=11), Deficit dell'Attenzione senza Iperattività (n=6). In 18 pazienti si sono riscontrati, oltre a questi sintomi, dei problemi specifici dell'apprendimento. Le caratteristiche dei pazienti sono specificate in Tabella 1.

Criteri di Inclusione :

Prime avvisaglie di ADHD, cronicità di 6/7 anni, almeno 6 anni di sintomatologia, comportamento generale di irrequietezza, disattenzione, distraibilità e disorganizzazione. Disturbi delle funzioni cognitive: disattenzione, distraibilità, difficoltà di portare a termine qualsiasi compito, difficoltà nel processo di selezione delle informazioni, disturbo delle funzioni esecutive (produzione, sequenzializzazione, realizzazione di progetti), perturbazioni del senso di motivazione, degli sforzi e del coraggio, disturbi di memoria e anomalie viso-spaziali. Disturbi nella padronanza delle attività: impossibilità del bambino di cessare le attività, anomalie nella padronanza delle attività, disorganizzazione e discontinuità nell'attività motoria. Impulsività: azione non scaturita da riflessione, presenza di comportamenti improvvisi e talvolta pericolosi, disturbi dell'emotività e dell'affettività.

Criteri di Esclusione:

Iperattività sporadica, disturbi generali dello sviluppo, schizofrenia, altri disturbi psicotici quali disturbi dell'umore e ansia, disturbi della personalità come comportamenti asociali, mutamenti della personalità dovuti a condizioni mediche generali, ritardo mentale, ambienti non stimolanti, disturbi del comportamento, tic, corea, discinesie. Pazienti con patologie infiammatorie acute, disturbi renali e cardiovascolari e diabetici sono stati esclusi dal nostro studio. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico del Chicago Children University Hospital. I genitori hanno permesso la partecipazione dei propri figli allo studio tramite consenso informato scritto.

Terapia

E' stato somministrato ai bambini, per colazione, 1 mg/kg/gg di Picnogenolo® per un mese, oppure del placebo di forma ed apparenza identica e lo stesso numero di compresse al dì nel caso del Picnogenolo®. Le compresse di placebo erano costituite da lattosio (58 mg) e cellulosa (65 mg). Sia le compresse di Picnogenolo® e che quelle di placebo sono state prodotte dalla stessa casa farmaceutica *Drug Research Institute*, di Modra, Slovacchia. Le compresse di Picnogenolo® e di placebo (stesso numero di pillole di placebo e Picnogenolo®) sono state somministrate ai pazienti per un mese. Per tutta la durata dello studio, ai pazienti non sono stati somministrati altri farmaci, né psicotropici né vitamina E e C.

Metodi

Le visite dei pazienti sono avvenute all'inizio dello studio prima della somministrazione del farmaco da studiare (start 0), dopo un mese di terapia (periodo d'indagine 1) ed un mese dopo la fine della terapia (periodo di wash-out) (periodo d'indagine 2)

Per ciascuna fase di studio le visite ai pazienti sono avvenute secondo quanto segue:

1. Valutazione psichiatrica di base
2. Valutazione dei bambini da parte di insegnanti e genitori, secondo i seguenti criteri: (criteri per gli insegnanti): 1) CAP (Child Attention Problems) teacher rating scale [5], 2) Conner's Teacher rating Scale (CTRS) (criteri per i genitori) [4, 20] Conner's Parent Rating Scale (CPRS) [4, 20]
3. Visita psicologica secondo gli standard pedopsichiatrici dei fenomeni psicopatologici indicati in base ai colloqui psichiatrici tramite *Prague Wechsler Intelligence Scale for children* (PDW), che consiste in un'adattamento della scala di parametri WISC (*Wechsler Intelligence Scale for children*) alla nostra popolazione [14].

Sono stati applicati 5 subtest alla scala di performance. Per ogni soggetto è stato espresso l'indice di Weight, ricavato dalla somma dei valori di 5 subtest nella Scala di Performance, adattata in base all'età. A valori più elevati corrispondono migliori condizioni psicologiche del soggetto.

*Campagna sociale nazionale
contro gli abusi nella prescrizione
di psicofarmaci a bambini ed adolescenti*

Tratto dalla sezione "Ricerca Scientifica" di www.giulemanidaibambini.org
Sezione a cura del Dott. Claudio Ajmone

Determinazione dei parametri biochimici

All'inizio del trattamento, dopo di esso e in seguito al wash-out sono stati prelevati dei campioni ematici da sangue venoso per l'analisi biochimica. Per determinare i singoli parametri biochimici i prelievi sono stati raccolti in tubicini di uso comune contenenti citrato. I parametri biochimici di base (bilirubina, glucosio, gamma-glutammina transferasi, fosfatasi, aspartato transaminasi, alanina transaminasi, acido urico e lipidi) sono stati esaminati con il plasma in base alle procedure biochimiche standard con Hitachi 911 automatic analyser (Roche, Svizzera).

Valutazione Statistica

Le copie di tutti i dati ottenuti dai questionari e i documenti relativi ai supporti computerizzati sono stati controllati due volte prima della valutazione e dell'analisi statistica. Gli effetti del Picnogenolo® o del placebo sono stati valutati con *one-way* ANOVA per ripetere le misurazioni (confronti a coppie)

Per i confronti multipli dei periodi di terapia è stato utilizzato il test dei ranghi con segno di Wilcoxon. Il valore della soglia P corrisponde a $0.05/3=0.016666$ (in seguito alla correzione di Bonferroni per il confronto triplo). Per la valutazione statistica delle differenze di genere tra i gruppi e tra i gruppi trattati con Picnogenolo® e con placebo, è stato utilizzato il test Mann-Whitney come analisi non parametrica.

Per l'analisi statistica sono stati impiegati i seguenti programmi: StatsDirect® 2.3.7 (StatsDirect Sales, Sale, Cheshire M33 3UY, UK) and Statistica® 6.0 (StatSoft, Inc. 2000). La presentazione grafica dei dati è stata effettuata con i programmi StatsDirect e Excel 2000 (Microsoft Co.).

Risultati

Nella Tabella 1 sono indicati il numero dei pazienti studiati, l'età, il genere, IMC (indice di massa corporea), le terapie eseguite dai pazienti prima dello studio e il numero di pazienti che non sono riusciti a completare lo studio. Dei 61 pazienti arruolati, 57 hanno completato lo studio e 4 lo hanno sospeso definitivamente, 3 di essi erano pazienti del gruppo trattato con Picnogenolo ed uno del gruppo trattato con placebo. Due dei 4 pazienti hanno deciso di sospendere la loro partecipazione allo studio dopo la prima visita, pur avendo iniziato la terapia. I restanti 2 hanno dovuto sospendere la propria partecipazione allo studio dopo la seconda visita, durante il periodo di wash-out. I questionari relativi a questi pazienti non sono stati consegnati. I dati relativi ai pazienti sono stati valutati secondo un'analisi "intention-to-treat". Tutti i pazienti sono stati visitati per controllare la comparsa di effetti collaterali. Non è stato registrato nessun effetto collaterale rilevante. Si è semplicemente registrato un aumento della lentezza in un paziente ed un lieve fastidio a livello gastrico in un altro. Entrambi questi pazienti appartenevano al gruppo del Picnogenolo® ed hanno portato a termine la loro partecipazione allo studio. Nel gruppo del placebo non sono stati riscontrati degli effetti collaterali particolari.

I parametri biochimici di base (bilirubina, glucosio, gamma-glutammina transferasi, fosfatasi, aspartato transaminasi, alanina transaminasi, acido urico e lipidi) sono stati esaminati in base al sangue venoso a digiuno. Tutti i valori relativi ai parametri biochimici sono stati inseriti nel range fisiologico prima dello studio per entrambi i gruppi. Nessuno dei parametri biochimici analizzati sono incrementati o diminuiti al di là del range di valori fisiologici dopo un mese di somministrazione del Picnogenolo® o del placebo.

In base ai risultati dei test CAP o CTRS, gli insegnanti hanno valutato la disattenzione e l'iperattività. I genitori hanno valutato e riportato questi stessi comportamenti per mezzo dei test CPRS. Gli psicologi hanno valutato i valori di Weight, che sommano 5

subtest (vedi sezione "Metodi"). Nello studio doppio-cieco randomizzato controllato con placebo sono stati valutati tutti i dati disponibili relativi ai 44 pazienti trattati con Picnogenolo® e dei 17 pazienti a cui è stato somministrato il placebo: i dati CAP, riportati dagli insegnanti, non hanno messo in luce differenze significative tra i due gruppi all'inizio del trattamento sia per quanto riguarda l'iperattività che per l'attenzione (Fig. 1).

Dopo un mese di trattamento con Picnogenolo®, sia gli indici di iperattività ($P=0.008$) che quelli di disattenzione ($P=0.00014$) sono diminuiti significativamente rispetto all'inizio dello studio ed anche in relazione al gruppo trattato con placebo. Ad un mese dal termine della terapia, si è riscontrato che i sintomi dell'ADHD sono ritornati agli stessi valori di partenza, ovvero prima della terapia. (Fig. 1). Gli indici CTRS relativi alla disattenzione, riportati dagli insegnanti, differiscono considerevolmente tra i due gruppi, contrariamente agli indici CTRS per l'iperattività e i CAP, valutati gli stessi insegnanti. Al fine di ottenere una reazione al trattamento che fosse indipendente dai valori di partenza, gli indici CTRS iniziali per ciascun paziente sono stati fissati come valore al 100% ed i cambiamenti percepiti durante la terapia sono stati calcolati come percentuale iniziale relativa.

Attraverso lo scoring system CTRS, gli insegnanti hanno notato che, dopo un mese di terapia con Picnogenolo®, compariva una riduzione relativamente significativa della disattenzione ($P=0.07$) rispetto ai valori iniziali (Fig. 2) e rispetto ai valori relativi al placebo ($P=0.049$). L'iperattività è risultata anch'essa diminuita rispetto ai valori iniziali ed a quelli relativi al placebo, tuttavia tale diminuzione non ha raggiunto valori significativi ($P=0.45$ and $P=0.28$).

I sintomi dell'ADHD presi in esame dai genitori (CPRS) non si discostano in linea di massima, tra i due gruppi, con quelli che all'inizio del trattamento erano relativi. Dopo un mese di somministrazione di Picnogenolo®, gli indici di disattenzione sono diminuiti in maniera non significativa rispetto ai valori iniziali, parimenti anche gli indici di iperattività sono diminuiti (Fig. 3), mentre nel gruppo a cui è stato somministrato il placebo non si è assistito a nessun tipo di modifica dei valori. Dopo un mese di somministrazione di Picnogenolo®, il valore più basso per l'iperattività è risultato marginalmente rilevante rispetto al placebo ($P=0.065$). I test della percezione visiva e coordinazione motoria e i test della concentrazione -gli indici di Weight - sono risultati distinti da quelli iniziali relativi al gruppo placebo e al gruppo verum. Pertanto i cambiamenti durante la terapia sono stati valutati come cambiamenti percentuali iniziali relativi. La terapia con Picnogenolo® ha migliorato gli indici di Weight in maniera significativa rispetto all'inizio ($P=0.019$), parallelamente a quelli del gruppo placebo ($P=0.05$), Fig. 4. I valori elevati riportati ad un mese dalla fine del trattamento in entrambi i gruppi tendono ad un effetto d'apprendimento, riportando, in terza sessione, dei valori di Weight elevati.

Discussione

I risultati del nostro studio doppio-cieco controllato con placebo confermano i primi report che esprimevano l'efficacia del trattamento dell'ADHD con Picnogenolo® [17, 21]. I risultati ottenuti da Tenenbaum et al. [27], che dimostrano l'assenza di un effetto del Picnogenolo® rispetto al placebo, non entrano in contraddizione con i nostri risultati, in quanto questo studio non è riuscito a dimostrare l'efficacia del metilfenidato. Tra le tre terapie (Metilfenidato, placebo e Picnogenolo®) non è stato riscontrato nessun tipo di differenza. Non si può stabilire con certezza se l'impossibilità di individuare l'effetto del metilfenidato, farmaco tradizionalmente utilizzato, sia causata dall'aver trattato degli adulti o da fattori metodologici. Tuttavia la mancanza di differenze tra un farmaco attivo ed il placebo, riscontrate da Tenenbaum et al.,

indicano che lo studio non è stato in grado di individuare una possibile differenza tra l'efficacia dei trattamenti placebo e o con Picnogenolo®.

I risultati da noi ottenuti sembrano proporre ai genitori che temono gli effetti collaterali dei farmaci tradizionali, un'alternativa alla terapia con questi ultimi. Tuttavia i risultati di questo studio necessitano ulteriori conferme da studi con una popolazione d'indagine più numerosa. Rimane da chiarire la chiave del successo di tale terapia.

Dall'esame urologico dei pazienti studiati è emersa un'escrezione di catecolamine meno elevata rispetto al placebo [6], che denotano un'influenza del Picnogenolo® sulla formazione o sul metabolismo delle catecolamine. Un altro indizio dell'influenza del Picnogenolo® sulle funzioni cognitive si può dedurre dagli esperimenti condotti su topi di razza con senescenza accelerata. Questi topi perdono la memoria e le capacità d'apprendimento più precocemente rispetto ai topi normali. Somministrando il Picnogenolo® ai topi con senescenza accelerata riequilibra la memoria e l'apprendimento dipendentemente alla dose, fino a i far raggiungere ai topi con senescenza accelerata quasi gli stessi livelli dei topi normali [15]. In uno studio doppio-cieco, controllato con placebo con una somministrazione del Picnogenolo® ad anziani, si riscontra un miglioramento della memoria spaziale [26]. Affermare che tali scoperte siano legate ad un incremento della produzione di ossido nitrico- che funge tra le altre sue molteplici funzioni da neurotrasmettitore- si riduce ad ipotesi. Il Picnogenolo® stimola la sintesi endoteliale in vitro [7] ed in vivo [25] dell'ossido nitrico. Tuttavia rimane ignota la possibilità che esso stimoli in oltre la sintesi neuronale dell'ossido nitrico. L'ossido nitrico (NO) partecipa alla regolazione delle norepinefrine e al rilascio ed assimilazione di dopamine[22]. L'ossido nitrico partecipa alla regolazione delle normali funzioni cerebrali, come la memoria, l'apprendimento, la modulazione dell'insonnia[29]. E' stato oltretutto suggerito che esso agisca come neurotrasmettitore nel potenziamento a lungo termine delle sinapsi, viaggiando a ritroso attraverso la sinapsi e migliorando il rilascio neurotrasmettitoriale nel neurone presinaptico [24]. Esistono in effetti vari report che indicano che il NO possa svolgere un ruolo nel meccanismo di accumulazione e nel recupero delle informazioni [19]. Gli effetti del NO su diversi tipi d'apprendimento hanno dato peraltro luogo a risultati conflittuali [12]. Nel nostro studio, gli insegnanti hanno riscontrato una diminuzione dell'iperattività ed un miglioramento dell'attenzione e, secondo i genitori, il buon esito della terapia non era così ovvio. Come documentato da Heimann [11], l'effetto del Picnogenolo® non dura per un arco temporale lungo. I controlli ad un mese dal periodo di wash-out hanno messo in luce una recidivazione dei sintomi, che dimostra che il Picnogenolo® ha sì un effetto sull'ADHD, ma sembra non intaccarne il processo latente di base. Durante i nostri esperimenti abbiamo notato che l'efficacia della terapia sulle bambine, a differenza dei bambini, non è stata significativa. Poiché nel gruppo del Picnogenolo® le bambine erano soltanto 6, non possiamo stimare con certezza se abbiamo assistito ed osservato degli effetti specificatamente legati al genere. Un'indagine con un gruppo femminile più numeroso è necessario per verificare se esista un effetto del Picnogenolo® specificatamente correlato al genere. Il numero relativamente esiguo della popolazione (44 pazienti) e la breve durata dello studio, pongono dei limiti ad una generalizzazione dei risultati. Tuttavia, questo seppur piccolo, ma significativo successo della terapia, unito ad una scarsa incidenza di lievi effetti collaterali, indica che il Picnogenolo® potrebbe costituire un trattamento alternativo per l'ADHD infantile.

Riferimenti:

1. Barkley RA (1990) Attention deficit hyperactivity disorder: a handbook for diagnosis and treatment. Guilford Press, New York

*Campagna sociale nazionale
contro gli abusi nella prescrizione
di psicofarmaci a bambini ed adolescenti
Tratto dalla sezione "Ricerca Scientifica" di www.giulemanidaibambini.org
Sezione a cura del Dott. Claudio Ajmone*

2. Biederman J (2005) Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biol Psychiatry* 57:1215–1220
3. Buitelaar JK, Danckaerts M, Gillberg C, Zuddas A, Becker K, Bouvard M, Fagan J, Gadoros J, Harpin V, Hazell P, Johnson M, Lerman-Sagie T, Soutullo CA, Wolanczyk T, Zeiner P, Fouché DS, Krikke-Workel J, Zhang S, Michelson D (2004) A prospective, multicenter, open-label assessment of atomoxetine in non-North American children and adolescent with ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 13:249–257
4. Conners CK, Sitarenios G, Oarker JDA, Epstein JN (1998) The revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): factor structure, reliability, and Criterion Validity. *J Abnorm Child Psychol* 26:257–268
5. Dulcan MK, Popper CW (1991) Concise guide to child and adolescent psychiatry. American Psychiatric Press, Washington
6. D'urac'kova' Z, Muchova' J, Sivon'ova' M, Chovanova' Z, Hauserova' M, Blaz'ic'ek P, Trebaticka' J, Rohdewal P (2004) Oxidative stress in pathophysiology of attention deficit hyperactivity disorder and its influence by a polyphenolic natural extracts, pycnogenol. In: Hoikkala A, Soidinsal O, Wa'ha'la' K (eds) XXII International Conference on Polyphenols "Polyphenols communications 2004" Helsinki, Finland, 25–28 August 2004. Jyva'skyla, Gummerus Printing, pp 177–178, ISBN 952-10-1977-8
7. Fitzpatrick DF, Bin B, Rohdewald P (1998) Endothelium-dependent vascular effects of Pycnogenol. *J Cardiovasc Pharmacol* 32:509–515
8. Gillberg C, Gillberg IC, Rasmussen P, Kadesjo B, Soderstrom H, Rasatam M, Johnson M, Rothenberger A, Niklasson L (2004) Co-existing disorders in ADHD – implications for diagnosis and intervention. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 13:180–192
9. Grosse Du'weler K, Rohdewald P (2000) Urinary metabolites of French maritime pine bark extract in humans. *Pharmazie* 55:364–368
10. Hanley JL (1999) Attention deficit disorder. Impact Communications Inc, Green Bay
11. Heimann SW (1999) Pycnogenol_ for ADHD? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 38:357–358
12. Ingram DK, Shimada A, Spangler EL, Ikari H, Hengemihle J, Kuo H, Greig N (1996) Cognitive enhancement. New strategies for stimulating cholinergic, glutamatergic, and nitric oxide systems. *Ann NY Acad Sci* 786:348–361
13. Kaminester DD (1997) Attention Deficit Hyperactivity Disorder and methylphenidate: when society misunderstands medicine. *McGill J Med* 3:105–114
14. Kubic'ka L, Bursik R, Jira'sek J (1973) PDW – Prague child Wechsler. Psychodiagnostic and didactic tests, Bratislava (in Slovak)
15. Liu F, Zhang Y, Lau BHS (1999) Pycnogenol _ improves learning impairment and memory deficit in senescence-accelerated mice. *J Anti Aging Med* 2:349–355
16. Mala' E (2000) Hyperkinetické poruchy (F90) In: Hort V, Hrdlic'ka M, Kocourkova' J, Mala' E (eds) De'tska' a adolescentni' psychiatrie. Porta'I, Praha pp 307–314
17. Masao H (2000) Pycnogenol_'s therapeutic effect in improving ADHD
1. symptoms in children. *Mainichi Shimbun*, Oct. 21
18. Michelson D, Faries D, Wernicke J, Kelsey D, Kendrick K, Sallee FR, Spencer T (2001) Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics* 108:E83
19. Packer L, Rimbach G, Virgili F (1999) Antioxidant activity and biologic properties of a procyanidin-rich extract from pine (*Pinus maritima*) bark, *Pycnogenol*. *Free Rad Biol Med* 27:704–724
20. Paclt I, Florian J (1998) Dotazni'k prododic'e (CPQ-Conners instrukce). In: Paclt I, Florian J *Psychofarmakoterapie de'tske'ho a dorostove'ho ve'ku*. Praha, Grada Publishing, pp 296–303 (in Slovak)
21. Passwater RA (1998) All about Pycnogenol_. Avery Publishing Group, New York
22. Pogun S, Kuhar MJ (1994) Regulation of neurotransmitter reuptake by nitric oxide. *Ann NY Acad Sci* 738:305–315
23. Rohdewald PJ (2005) Pycnogenol_, French maritime pine bark extract In: Coates PM, Blackman MR, Cragg G, Levine M, Moss J, White J (eds) *Encyclopedia of dietary supplements*. Marcel Dekker, New York, pp 545–553, ISBN 0-8247-5504-9
24. Schmidt HW, Walter U (1994) NO at work. *Cell* 78:919–925
25. Stanislavov R, Nikolova V (2005) Prelox _ Plus testosterone for achieving fertilization in previously infertile men. *Eur Bull Drug Res* 13: 7–13

26. Stough C, Ryan J, Croft K (2004) Antioxidants to ameliorate normal cognitive deterioration due to age. Presented at the International Conference On Healthy Ageing and Longevity. Sydney, Australia, March 5–7, 2004
27. Tenenbaum S, Paull JC, Sparrow EC, Dodd DK, Green L (2002) An experimental comparison of Pycnogenol_® and methylphenidate in adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *J Atten Disord* 6:49–60
28. Trebatická J, Škodačková I, Šuba J, Kopasová S, Hradecná Z, Činovsky K, Rohdewald P, Důraczková Z (2004) Treatment success of ADHD by Pycnogenol_®. In: Hoikkala A, Soidinsal O, Wa˘ha˘la˘ K (eds) XXII International Conference on Polyphenols "Polyphenols communications 2004" Helsinki, Finland, 25–28 August 2004. Jyva˘sky˘la, Gummerus Printing, pp 179–180, ISBN 952-10-1977-8
29. Yamada K, Noda Y, Nakayama S, Komori Y, Sugihara H, Hasegawa T, Nabeshima T (1995) Role of nitric oxide in learning and memory and in monoamine metabolism in the rat brain. *Br J Pharmacol* 115:852–858