

ADHD: EN NEUROBIOLOGISK FORSTYRRELSE?

Thomas Habekost

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) er en af de mest omdiskuterede børnepsykiatriske forstyrrelser. Det er især kontroversielt, om ADHD kan betragtes som en hjerneforstyrrelse. Artiklen beskriver udviklingen i den psykologiske forståelse af ADHD og giver en oversigt over tre centrale forskningsområder, hvor forstyrrelsens neurale grundlag er blevet undersøgt. Dette drejer sig om (a) hjernens anatomiske struktur og funktionelle aktivitetsmønstre; (b) hjernens biokemi, herunder effekterne af farmakologisk behandling og (c) forstyrrelsens ætiologi, specielt dens genetiske basis. Hvert af disse forskningsområder har leveret betydelig evidens for, at ADHD er en forstyrrelse med væsentlige neurobiologiske komponenter. De neurovidenskabelige fund er dog blandede, og mange detaljer er fortsat uklare. Desuden er det tydeligt, at det neurobiologiske perspektiv på ADHD må suppleres med psykologiske og sociologiske forståelsesvinkler.

Indledning

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) er en diagnostisk betegnelse for børn eller voksne, hvis adfærd er karakteriseret ved motorisk hyperaktivitet, markant impulsivitet og svære problemer med at fastholde opmærksomheden. ADHD er en meget udbredt forstyrrelse, der på verdensplan menes at ramme 3-10 % af alle børn (American Psychiatric Association, 1994; Faraone, Sergeant, Gillberg & Biederman, 2003); estimatet varierer kraftigt med undersøgelsesdesign og diagnostisk praksis i forskellige lande. Forstyrrelsen fortsætter ofte ind i voksenalderen og er forbundet med høj risiko for psykosociale problemer i forbindelse med blandt andet uddannelse, erhvervsfunktion og kriminalitet (Biederman, 2005). ADHD har været genstand for intensiv forskning i årtier, men er alligevel blandt de mest kontroversielle områder af den kliniske børnepsykologi. En stor del af uenigheden udspringer af, at psykofarmakologisk behandling er meget udbredt, selvom ADHD-diagnosen beror på en rent adfærdsmæssig vurdering og ikke kan stilles ud fra bestemte biologiske markører (Castellanos, Sonuga-Barke, Milham & Tannock, 2006). Det er således ikke oplagt, at der er tale om en neurobiologisk forstyrrelse, om end dette er rationalet bag den

medicinske behandling. Debatten om ADHD er et fremtrædende eksempel på den diskussion, der præger store dele af børnepsykiatrien i dag, hvor mange andre forstyrrelser, for eksempel autisme, OCD og indlæringsvanskeligheder også hævdes at have væsentlige neurobiologiske komponenter. Ud fra et udviklingspsykopatologisk perspektiv er det særlig interessant at vurdere, hvorledes neurobiologi – en forståelsesramme, der nogle gange sættes i opposition til psyko-sociale vinkler – kan bidrage til den samlede beskrivelse af en kompleks udviklingsforstyrrelse som ADHD.

Formålet med denne artikel er at give en oversigt over forskningen inden for tre centrale områder, hvor ADHD's neurobiologiske grundlag er blevet undersøgt. Dette drejer sig om: (a) hjernens anatomiske struktur og funktionelle aktivitetsmønstre, (b) hjernens biokemi, herunder effekterne af farmakologisk behandling og (c) ADHD-forstyrrelsens ætiologi, specielt dens genetiske basis. På linje med det meste af den eksisterende forskning retter oversigten sig mod studier af børn, primært i skolealderen og fortrinsvis af drenge, der udgør en stor overvægt af diagnosticerede ADHD-tilfælde (se Hansen & Sneum, 2008, for en glimrende oversigt om ADHD i voksenalderen). Den videnskabelige litteratur om neurobiologiske aspekter ved ADHD omfatter flere tusinde undersøgelser. Gennemgangen i denne artikel kan derfor langt fra være udtømmende, men repræsenterer et selektivt udvalg af de centrale publikationer inden for de nævnte forskningsområder. Udvælgelsen af studier er blandt andet baseret på en lang række nyere oversigtsartikler og metaanalyser i internationale tidsskrifter, hvis indhold hermed gøres tilgængeligt for et dansk publikum. I slutningen af artiklen vil undersøgelsesresultaterne blive diskuteret mere generelt. Herunder overvejes det, hvad det overhovedet vil sige, at en psykiatrisk forstyrrelse har et "neurobiologisk grundlag", samt hvilke konsekvenser denne betegnelse bør have – eller ikke have – for valget af behandling ved ADHD. Som første punkt er det imidlertid nødvendigt at indkredse, hvad ADHD i det hele taget er for en størrelse, og hvad der karakteriserer forstyrrelsen på det psykologiske plan.

1. Hvad er ADHD egentlig? Jagten på den centrale dysfunktion

Den første systematiske beskrivelse af en ADHD-lignende forstyrrelse stammer fra George Frederick Still, en engelsk børnelæge der i 1902 præsenterede et studie af 43 børn med alvorlige adfærdsproblemer (refereret af Stefanatos & Baron, 2007). Still beskrev børnene som aggressive og ulydige samt dårlige til at hæmme impulser og koncentrere sig, selvom deres begavelse var inden for normalområdet. Still mente, at et centralt træk ved denne "defekt i moralsk kontrol" var en ringe evne til at fastholde opmærksomheden. Han mente endvidere, at årsagen til forstyrrelsen ikke skulle findes i opdragelsen, men snarere i barnets biologi, enten som følge af arvelige

faktorer eller en erhvervet hjerneskade. Denne hypotese fik næring under en epidemi af hjernebetændelse i 1917-18, hvor nogle af de ramte børn bagefter udviste de symptomer, som Still havde beskrevet. I de følgende årtier blev det almindeligt at beskrive børn med denne adfærd som hjerneskadede, også selvom der ikke kunne påvises en klar organisk årsag i det enkelte tilfælde (ibid.). Den dominerende opfattelse var, at den hyperaktive adfærd måtte skyldes en diskret neurologisk forstyrrelse, og den uspecifikke betegnelse 'minimal brain damage' vandt udbredelse. Det var uklart, hvori 'hjerneska-den' egentlig bestod, men man forventede, at udviklingen inden for neuro-psykologiske og medicinske metoder med tiden ville afdække forstyrrelsens neurologiske kerne. Der var dog også betydelig modstand mod at anvende en betegnelse som hjerneskade på et grundlag, der på mange måder var spekulativt. I 1960'erne blev betegnelsen derfor modereret til 'minimal brain dysfunction'; en term, der nedtonede de mulige patologiske forandringer i hjernen, men stadig signalerede en central biologisk komponent (ibid.). Der var dog ikke enighed om dette, og nogle teoretikere mente, at forstyrrelsen primært skulle forklares ud fra psykologiske miljøpåvirkninger. Generelt må man dog sige, at ADHD-forskningens tidlige historie var domineret af biologisk orienterede teorier, som den også er det i dag.

I 1970'erne skete et skift i den grundlæggende forståelse af forstyrrelsen. Fokus blev flyttet fra den hyperaktive og impulsive adfærd til forstyrrelsens kognitive komponenter, nærmere bestemt opmærksomhedsproblemerne (Douglas, 1972). Dette skift var blandt andet inspireret af laboratorieeksperimenter, hvor de undersøgte børn udviste betydelige problemer i opmærksomhedsopgaver, særligt når et bestemt fokus skulle fastholdes over længere tid. Eksperimentopsykologiske undersøgelser har siden været centrale i ADHD-forskningen og er også til en vis grad blevet en del af den kliniske praksis i form af kognitive test under udredningen. Ændringen mod en mere kognitiv forståelse af forstyrrelsen blev afspejlet i revisionen af det amerikanske diagnosesystem (the Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, DSM) i 1980, hvor betegnelsen 'Attention Deficit Disorder' (ADD) blev indført. ADD kunne forekomme med eller uden motorisk hyperaktivitet, men opmærksomhedsforstyrrelsen blev anset for at være det centrale, definerende symptom. Dette snævre fokus var dog problematisk, blandt andet fordi symptomerne på hyperaktivitet er vigtige for at skelne forstyrrelsen fra andre børnepsykiatriske tilstande (Stefanatos & Baron, 2007). Desuden tydede faktoranalyser af symptombeskrivelser på, at hyperaktivitet og impulsivitet er udtryk for samme dimension i forstyrrelsen og kan forekomme relativt uafhængigt af opmærksomhedsproblemerne (Bauermeister, Alegria, Bird, Rubio-Stipec & Canino, 1992).

I dag følger man DSM-IV systemet fra 1994, hvor hyperaktivitet og impulsivitet er genindført som centrale træk ved forstyrrelsen, afspejlet i den

aktuelle betegnelse Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (American Psychiatric Association, 1994). ADHD er således defineret som et syndrom med to hovedkomponenter, der kan forekomme i varierende grad hos det enkelte barn. Som følge heraf definerer DSM-IV tre undertyper af ADHD: (1) den primært uopmærksomme type, (2) den primært hyperaktivt-impulsive type samt (3) en kombineret type, der opfylder kriterierne for en forstyrrelse i begge funktionsdomæner. Den primært uopmærksomme og den kombinerede type er de mest udbredte (Baeyens, Roeyers & Vande Walle, 2006). DSM-systemet er det gældende diagnostiske system i USA, mens man i Europa (og Danmark) følger 10. version af WHO's International Classification of Diseases (ICD-10; World Health Organization, 1992). En ældre skandinavisk betegnelse, Deficits in Attention, Motor control and Perception (DAMP; Gillberg, Rasmussen, Carlström, Svenson & Waldenström, 1982), er nu næsten udgået. DSM-IV systemet og ICD-10 er langt hen ad vejen overlappende, men der er dog visse forskelle. I ICD-10-systemet bruges betegnelsen 'hyperkinetisk forstyrrelse', der stort set inkluderer de samme symptomer som ADHD-diagnosen, men ICD-10 stiller strengere krav til, hvilke symptomer der skal være til stede, og i hvor mange forskellige kontekster de skal vise sig. Desuden tillader ICD-10 ikke komorbiditet med andre børnepsykiatriske tilstande, hvilket ellers er meget udbredt blandt børn diagnosticeret med ADHD. Som følge af disse strengere krav er prævalensen af hyperkinetisk forstyrrelse betydelig lavere end den bredere ADHD-kategori. I Danmark estimerer Sundhedsstyrelsen således, at prævalensen kun er 1-2% af børn i 7-8-årsalderen. Da det meste af den eksisterende forskning er baseret på ADHD-diagnosen, fokuseres der på denne kategori i nærværende artikel.

Sideløbende med den historiske udvikling i diagnosekriterier har selve gyldigheden af ADHD-diagnosen været omdiskuteret. Det er længe blevet anset for et problem, at diagnosen er baseret på en subjektiv klinisk vurdering og en liste af adfærds-kriterier, der i betydelig grad overlapper med andre psykopatologiske tilstande (Castellanos et al., 2006). I klassisk medicinsk forståelse skal en 'ægte' sygdom være forbundet med en veldefineret mekanisk dysfunktion (Sonuga-Barke, 1998). Dysfunktionen skal kunne påvises objektivt, typisk gennem en biologisk markør (såsom et forhøjet insulin-niveau i blodet ved diabetes), men kan også vise sig ved et karakteristisk kognitivt deficit, som man kan måle i en psykologisk test. En sådan test ville få enorm betydning for den kliniske udredning af ADHD. Desuden ville det være et stort fremskridt for den basale forståelse af ADHD, hvis man kunne komme dybere end rene adfærdsbeskrivelser og identificere forstyrrelsens underliggende psykologiske mekanismer. Derfor har en stor del af den nyere ADHD-forskning rettet sig mod at identificere en psykologisk kernedysfunktion, der ideelt set kan forklare alle forstyrrelsens øvrige symptomer.

Et fremtrædende eksempel på denne forskning er Barkleys (1997) ADHD-model. Barkleys model relaterer sig tæt til generelle kognitionspsykologiske teorier om eksekutive funktioner. Eksekutive funktioner er en bred samlebetegnelse for kognitive kontrolprocesser, der muliggør en fleksibel og viljestyret adfærd, til forskel fra automatisk udløste eller vanemæssige responser. Komplekse kognitive processer som planlægning af målrettet adfærd, prioritering og skift mellem konkurrerende opgaver samt overvågning af egen mentale aktivitet falder alle ind under begrebet eksekutive funktioner. Ifølge Barkley er den centrale dysfunktion i ADHD en forstyrrelse (relativ til barnets alderstrin) i en basal eksekutiv funktion: respons hæmning. Den manglende hæmning af responsimpulser leder til de øvrige manifestationer af forstyrrelsen såsom hyperaktivitet, svækket selvregulering og vanskeligheder med at fastholde information i bevidstheden. For eksempel mener Barkley, at den overdrevne impulsivitet direkte kan forklare, hvorfor personer med ADHD generelt har svært ved at organisere og gennemføre målrettet adfærd, eller at deres opmærksomhed ofte fanges af irrelevante stimuli.

I sin oprindelige form forudsiger Barkleys teori, at overdreven impulsivitet – qua kernedysfunktion – kan påvises i alle individuelle tilfælde af ADHD, kun med forbehold for testens måleusikkerhed (Barkley & Murphy, 2010, har siden argumenteret for, at spørgeskemaer kan være mere informative end testresultater). En lang række undersøgelser har efterprøvet denne hypotese. Meget af forskningen har anvendt det eksperimentelle *Stop Signal paradigme*, der undersøger forsøgspersonens evne til at hæmme en præpotent motorisk respons. I testen skal man reagere så hurtigt som muligt på en bestemt 'go'-stimulus, men af og til hæmme denne responstilbøjelighed, når der samtidig kommer et 'stop'-signal. Stopsignalet, der for eksempel kan være en bestemt lyd, præsenteres typisk nogle få brøkdele af et sekund efter go-stimulus og tester dermed evnen til at hæmme en respons, der allerede er igangsat. Processen kan modelleres kvantitativt som en konkurrence mellem to parallelt løbende processer, responsgenerering og -hæmning (Logan, Cowan & Davis, 1984), hvis relative styrke dermed kan estimeres. I en metaanalyse af studier, der tilsammen omfattede over 2000 børn, konkluderede Lijffijt, Kenemans, Verbaten og van Engeland (2005), at ADHD-børn behøver signifikant længere tid til at reagere på stopsignalet sammenlignet med raske børn i samme alder. Selvom børn med ADHD altså klart adskilte sig fra kontrolpersonerne på gruppeniveau, var effektstørrelserne relativt beskedne, og der var et stort overlap mellem de to gruppers præstationsniveau. Med andre ord havde en betydelig del af børnene med ADHD en score på testen, der faldt inden for den normale variation, hvilket ikke støtter Barkleys hypotese. Et lignende billede tegner sig i forhold til andre undersøgelser, der mere bredt har undersøgt eksekutive funktioner hos børn med ADHD. I en anden stor metaanalyse, der omfattede 83 forskellige undersøgelser af i alt 6703 forsøgspersoner, konkluderede Willcutt, Doyle, Nigg, Faraone og Pen-

nington (2005) således, at der var en sammenhæng mellem ADHD og nedsat testpræstation inden for en lang række eksekutive funktionsdomæner, herunder planlægning, evne til at skifte indstilling samt forskellige former for arbejdshukommelse. Forskellene mellem ADHD- og kontrolgrupperne var dog også her beskedne, typisk omkring en halv standardafvigelse. Implikationen er igen, at en stor procentdel af individerne med ADHD faktisk præsterer inden for normalt niveau på eksekutive test, selv om de som gruppe gennemsnitligt klarer sig dårligere. I stedet har nogle forskere fremhævet, at det mest gennemgående træk ved testadfærden hos børn med ADHD ikke er en entydigt nedsat præstation, men snarere en større variabilitet end normalt under testningen (Castellanos & Tannock, 2002). Denne variabilitet kan tolkes som et udtryk for problemer med at fastholde opmærksomheden over tid, måske på grund af vanskeligheder med at mobilisere et tilstrækkeligt mentalt energiniveau (arousal) under testen (Sergeant, 2005).

I dag er der en voksende anerkendelse af, at ADHD på mange måder udgør et heterogent syndrom. I forhold til kognitive teorier indebærer dette, at den samlede gruppe af børn med ADHD næppe kan karakteriseres ved en enkelt kernedysfunktion, men snarere ved flere relativt adskilte forstyrrelser (Nigg, 2005). Opdelingen svarer ikke nødvendigvis til subtyperne i DSM-IV systemet. Sonuga-Barke (2003, 2005) har for eksempel foreslået en to-faktor-model, hvor motivationelle vanskeligheder ('delay aversion') sammen med eksekutive deficits udgør de centrale dimensioner i ADHD-forstyrrelsen. Begrebet delay aversion henviser til lav emotionel tolerance for situationer, hvor belønnende adfærd ikke umiddelbart er mulig, men må udskydes. Dette fører typisk til, at barnet forsøger at undgå sådanne situationer, eventuelt ved at 'flygte' mentalt gennem dagdrømme. På linje med denne to-faktor-model skelner Castellanos et al. (2006) mellem 'kølige' kognitive deficits og 'varme' motivationelle og emotionelle deficits i ADHD. Castellanos et al. foreslår endvidere, at disse to hovedtyper af forstyrrelser er forbundet med forskellige neurale kredsløb, som beskrevet i næste afsnit.

2. Strukturelle og funktionelle forandringer i hjernen

Lige siden Still fremsatte sine betragtninger for over hundrede år siden, har det været en dominerende hypotese i ADHD-forskningen, at forstyrrelsen er relateret til patologiske forandringer i hjernen (Stefanatos & Baron, 2007). I mange år var dette ren spekulation, men med de senere årtiers udvikling i scanningsteknologi er det nu muligt at efterprøve hypotesen gennem direkte målinger af hjernens anatomiske struktur og energiomsætning. I denne artikel vil der blive fokuseret på den mest udbredte metode til dette, magnetisk resonans (MR)-scanning. MR-teknikken er nu udviklet i en sådan grad, at en lang række forskellige fænomener i hjernen kan visualiseres. Overordnet

anvendes *strukturelle* målinger, hvor forskellige aspekter ved hjernens anatomi undersøges, og *funktionelle* målinger (fMRI), hvor hjernens aktivitetsmønstre undersøges gennem ændringer i den lokale blodgennemstrømning. Inden for ADHD-forskning er scanningsstudier blevet stadig mere udbredte. Således inkluderede en relativt ny oversigtsartikel (Bush, Valera & Seidman, 2005) 34 fMRI-studier af ADHD, mens en anden oversigt var baseret på 22 strukturelle studier (Valera, Faraone, Murray & Seidman, 2007). I den seneste tilgængelige oversigt kunne Bush (2010) imidlertid notere, at en simpel litteratursøgning nu viste mange hundrede publicerede artikler inden for området. Denne omfattende forskning relaterer sig tæt til den øvrige kognitive neurovidenskab, hvor man har identificeret områder og netværk i hjernen, der er involveret i ADHD-relevante processer som opmærksomhed, eksekutive funktioner, arbejdshukommelse, impuls kontrol, motorisk styring og motivation. Dette drejer sig primært om den præfrontale korteks, gyrus cingularis og striatum. Andre hjerneområder er dog også nævnt i litteraturen, især cerebellum. I det følgende gives en oversigt over de vigtigste empiriske fund inden for hver af disse anatomiske regioner.

Præfrontal korteks. Allerede tidligt i det 20. århundrede blev det bemærket, at hyperaktive børn udviser symptomer, der minder om dem, man kender fra patienter med skade i hjernens frontallapper. Denne interesse for frontallapperne blev forstærket, da fokus i ADHD-forskningen skiftede til eksekutive funktioner, som i høj grad er afhængige af den forreste del af hjernen, især den præfrontale korteks og den anteriore del af gyrus cingularis (Stuss & Alexander, 2000). Et tidligt studium foretaget med den ældre PET-teknik viste, at en del af den præfrontale korteks havde lavere energiomsætning hos voksne med ADHD (Zametkin et al., 1990). Senere studier har fulgt dette op ved at vise, at den præfrontale korteks gennemsnitligt er nogle procent mindre end normalt hos børn og voksne med ADHD (Mostofsky, Cooper, Kates, Denckla & Kaufmann, 2002; Valera et al., 2007). Dette overordnede resultat kan nu anses for rimelig etableret, om end der ofte er tale om relativt beskedne effekter med en betydelig individuel variation. Det støttes også af, at flere studier har vist, at den præfrontale korteks ofte er lidt tyndere eller senere udviklet hos børn og voksne med ADHD (Almeida et al., 2010; Makris et al., 2007; Shaw et al., 2006, 2007). I andre studier har man interesseret sig for specifikke dele af den præfrontale korteks, især den dorsolaterale (DLPFC) og den orbitofrontale (OFC) del. DLPFC er blandt andet forbundet med arbejdshukommelse og opmærksomhed (Duncan & Owen, 2000), mens OFC blandt andet bidrager til motivationelle processer (Rolls, 2000). Det kan derfor tænkes, at forskellige dele af den præfrontale korteks er forbundet med bestemte komponenter eller subtyper af ADHD-syndromet, måske svarende til distinktionen mellem 'kølige' og 'varme' deficits (jf. Castellanos et al., 2006). Det er dog problematisk at vurdere resultater på tværs af disse

studier, idet man typisk har brugt forskellige opdelinger af den præfrontale korteks, der ikke umiddelbart kan sammenlignes (Valera et al., 2007).

Gyrus cingularis. Den anteriore del af gyrus cingularis (ACC) bidrager på flere måder til den overordnede integration af kognitive og emotionelle processer (Bush, Luu, & Posner, 2000). For eksempel er området involveret i den løbende prioritering mellem konkurrerende responser, hvor umiddelbar belønning skal vægtes over for mere kognitivt fastlagte langtidsmål. ACC er anatomisk tæt forbundet med den præfrontale korteks og striatum og dermed en central del af det netværk, der understøtter eksekutive funktioner. Strukturen har også forbindelser til den orbitofrontale korteks og nucleus accumbens, der er stærkt involverede i belønnings- og motivationsprocesser. Det mest konsistente fund på tværs af fMRI-studier af ADHD er, at den dorsale del af ACC er mindre aktiv hos personer med ADHD end kontrolpersoner, typisk under opgaver der involverer responskonflikt (Bush, 2010; se også Dickstein, Bannon, Castellanos & Milham, 2006). Der er også rapporteret om reduceret volumen af denne struktur, interessant nok kun hos den gruppe af børn med ADHD, der ikke var medicinerede (Semrud-Clikeman, Pliszka, Lancaster & Liotti, 2006).

Striatum. Striatum, der udgøres af de to subkortikale strukturer putamen og nucleus caudatus, er forbundet med adskillige psykologiske processer, der er relevante for ADHD: eksekutive funktioner, opmærksomhed, motivation og ikke mindst motorisk inhibition (Bush, 2010). Striatum er tæt forbundet med frontallapperne og gyrus cingularis gennem mange parallelle ledningsbaner (Alexander, DeLong & Strick, 1986). Castellanos et al. (2006) foreslår, at den anteriore del af striatum (sammen med DLPFC og ACC) er relateret til eksekutive deficits, mens den ventrale del af striatum (sammen med den orbitofrontale korteks) er relateret til 'delay aversion'. Der mangler endnu studier til at bedømme denne specifikke hypotese, men mere overordnet har en række undersøgelser fundet reduceret volumen af striatum ved ADHD, især nucleus caudatus (Seidman, Valera & Makris 2005; Valera et al., 2007). Et interessant resultat blev rapporteret af Castellanos et al. (2002). I dette longitudinelle studium fandt man, at striatum havde reduceret volumen hos mindre børn med ADHD, men at størrelsen var normaliseret i forhold til kontrolgruppen, da børnene var nået til 16-årsalderen. Normaliseringen sås ikke for de øvrige anatomiske strukturer, som var påvirket ved ADHD, og kan muligvis relateres til den afmatning af motorisk hyperaktivitet, der ses i ADHD efter puberteten.

Cerebellum og andre områder. Cerebellum regnes traditionelt for en hjernestruktur, der primært er involveret i balancefunktioner og motorisk styring. I de senere år er det dog blevet stadig mere klart, at cerebellum også bidrager til højere kognitive processer, blandt andet gennem sine forbindelser til

frontallapperne (Stoodley & Schmahmann, 2009). Dette gør cerebellum potentielt relevant i en ADHD-sammenhæng. Som konklusion på deres omfattende undersøgelse af 152 børn med ADHD rapporterede Castellanos et al. (2002), at reduceret volumen af cerebellum var det mest robuste fund. Valera et al. (2007) vurderer også i deres metaanalyse, at en mindre cerebellum (især den posteriore inferiore vermis) ved ADHD er blandt de mest konsistente fund i litteraturen. Der er desuden en begyndende forskningsinteresse for andre dele af hjernen, der kunne være relevante for ADHD, såsom thalamus, hjernestammen og den parietale cortex, uden at der dog er fremkommet solide resultater endnu (Bush, 2010).

På tværs af mange studier er der altså fundet små abnormaliteter i forskellige dele af hjernen hos børn med ADHD. Hver for sig har disse studier metodiske svagheder, og detaljerne kan i høj grad diskuteres, men det overordnede billede kan nu siges at være rimelig konsistent. Der er endvidere tale om teoretisk meningsfulde fund, idet forandringerne primært findes i de dele af hjernen, som man fra den øvrige forskning ved er involveret i psykologiske processer, der svarer til de karakteristiske ADHD-symptomer. En hovedtype af fund er, at størrelsen af bestemte anatomiske strukturer er reduceret, hvilket også afspejles i, at hele hjernen typisk er nogle procent mindre end normalt ved ADHD (Valera et al., 2007). Den anden hovedtype af fund er, at hjerneaktivering (målt ved blodgennemstrømning) under udførelse af relevante kognitive opgaver ofte afviger fra det normale mønster (Bush, 2010). Sammenlagt peger disse resultater på, at ADHD er forbundet med en række subtile, bredt distribuerede forandringer i hjernen. Det er således klart, at forstyrrelsen ikke kan forklares ved en enkeltstående hjerneabnormalitet, men snarere ved forandrede samspil i store netværk af hjernestrukturer, især de såkaldte fronto-striatale systemer. Det præcise billede er dog langt fra afdækket og må også forventes at variere med undertypen af ADHD.

Det er vigtigt at gøre sig klart, at alle disse resultater bygger på gennemsnit. Størrelsen af hele hjernen, såvel som af enkelte strukturer, varierer kraftigt i normalbefolkningen, hvilket sætter den typiske volumenreduktion på nogle få procent i perspektiv. Det samme kan siges om resultaterne fra aktiveringsstudierne (fMRI), der også fremkommer på baggrund af betydelige individuelle forskelle hos såvel børn med og uden ADHD. Med andre ord er der tale om en analog situation til den, der tidligere i artiklen blev beskrevet for psykologiske test: En stor del af børnene med ADHD ligger som enkeltindivider inden for den normale variation på hvert af de givne mål, selvom der kan påvises signifikante forskelle på gruppeniveau. Dette indebærer også, at der er langt til, at ADHD-diagnosen kan stilles ud fra en radiologisk vurdering af scanningsbilleder (Agarwal et al., 2010).

En mere principiel overvejelse er, hvordan man bør tolke, at en hjernestruktur er mindre, eller et aktivitetsmønster er 'forandret' i forhold til normalt. Det giver ikke mening at tale om dette som en skade i samme forstand, som når hjernevæv for eksempel er ødelagt efter en blodprop. Selvom man medgiver, at hjernen hos personer med ADHD gennemsnitligt er 'anderledes', kan man således argumentere for, at der ikke entydigt er tale om defekter, men måske snarere biologiske variationer, der i princippet også kunne have positive aspekter.

3. Neurokemi og farmakologi

Det har i mange år været en udbredt antagelse, at ADHD er forbundet med en forstyrrelse af hjernens biokemi. En sådan forstyrrelse skulle i princippet kunne behandles medikamentelt, og forskningen inden for dette område har altid været tæt knyttet til farmakologiske studier (Pliszka, 2005). Allerede i 1937 blev det beskrevet, hvorledes amfetamin kan anvendes til at behandle ADHD-lignende adfærdsforstyrrelser hos børn (Bradley, 1937). Fra 1960'erne og frem har der været en meget intensiv forskning inden for området, og psykofarmaka har i årtier været den dominerende behandlingsform for ADHD (Pliszka, 2007; Searight & McLaren, 1998). De mest anvendte stoffer er de såkaldte centralstimulerende midler, der blandt andet omfatter methylphenidat og amfetamin, markedsført under varemærker som Ritalin, Concerta og Dexedrin. Den centralstimulerende medicin retter sig mod to store transmittersystemer i hjernen, katekolaminerne dopamin og noradrenalin, ved at øge det ekstracellulære niveau af disse stoffer i forskellige dele af hjernen (Pliszka, 2007). Den tilgængelige mængde af dopamin og noradrenalin øges enten ved at hæmme cellernes genoptagelse af stofferne eller ved at stimulere yderligere frigivelse.

Det dopaminerge system anses ofte for det vigtigste i forhold til ADHD (Solanto, 2002; Levy & Swanson, 2001). Dopamin er et transmitterstof, der produceres i en række subkortikale kerner, blandt andet substantia nigra og det ventrale tegmentale område i midthjernen. Fra disse kerner projiceres stoffet til andre dele af hjernen, hvor det påvirker udvekslingen af signaler mellem neuronerne. Ud over et hypothalamisk system, som ikke er sat i forbindelse med ADHD, følger det dopaminerge system groft sagt tre hovedbaner i hjernen: den nigrostriatale, den mesolimbiske og den mesokortikale. På hver deres måde er alle tre systemer relevante i forhold til kernesymptomerne i ADHD. Den nigrostriatale bane løber fra substantia nigra til striatum og er især involveret i bevægelseskontrol. Dette kredsløb er for eksempel påvirket i Parkinsons sygdom, der er karakteriseret ved en patologisk hæmning af de motoriske impulser fra korteks. Kredsløbet kan dog også være påvirket i den anden retning, som det ses i Huntingtons sygdom,

der er karakteriseret af mange ukontrollerede bevægelser (Paulson, Gjeris & Soelberg, 2004). I en ADHD-sammenhæng er den nigrostriale bane især relevant i forhold til motorisk hyperaktivitet. Den mesolimbiske bane forbinder det ventrale tegmentale område med nucleus accumbens, der er centralt involveret i hjernens vurdering af belønnende stimuli. Sonuga-Barke (2005) foreslår, at en forstyrrelse i dette system hænger direkte sammen med den tendens til at søge umiddelbare belønninger, der ifølge ham er et centralt træk ved ADHD. Endelig er der det mesokortikale system, der løber fra det ventrale tegmentale område mod den præfrontale cortex. Ligesom striatum er den præfrontale cortex afhængig af et passende dopaminniveau for at kunne fungere effektivt. I forhold til en af hjerneområdets vigtigste funktioner, arbejdshukommelse, er det for eksempel fundet i dyrestudier, at dopaminmængden i præfrontal cortex er kritisk (Arnsten & Li, 2005). Et interessant fund i denne forbindelse er, at dopaminniveauet hverken må være for højt eller for lavt, men ideelt skal ligge på et mellemligt niveau, for at arbejdshukommelsen fungerer optimalt (ibid.) Dette forhold kan være med til at forklare, hvordan man kan bruge et centralstimulerende stof som dopamin til at reducere hyperaktivitet, hvilket umiddelbart virker paradoksalt. Ifølge den såkaldte rate-afhængige hypotese påvirker stoffet aktivitetsniveauet på en måde, der kan beskrives ved en omvendt U-kurve (Solanto, 2002). Dette vil sige, at normale personer, hvis aktivitetsniveau i udgangspunktet er lavt, vil forøge deres aktivitet i takt med, at mængden af stoffet øges i hjernen. Personer med et aktivitetsniveau, der allerede er tæt på maksimalt, vil derimod få det reduceret. I modsætning til denne simple hypotese for biokemien i ADHD antager flere nyere modeller mere komplekse sammenhænge, hvor de kognitive deficienser for eksempel er relateret til et underskud af dopamin i præfrontal cortex, mens hyperaktiviteten og impulsiviteten har at gøre med et forhøjet dopaminniveau i striatum (Solanto, 2002).

Også den anden katekolaminerige neurotransmitter, noradrenalin, har egenskaber, der er interessante i forhold til ADHD. De fleste noradrenerge baner i hjernen udspringer fra den subkortikale kerne locus coeruleus, hvorfra der projiceres bredt til både cerebellum og det meste af cortex. Ligesom dopamin er noradrenalin vigtig for funktionen af præfrontal cortex (Arnsten & Li, 2005; Brennan & Arnsten, 2008). Endvidere er noradrenalin et centralt stof for hjernens generelle vågenhedsniveau eller arousal (Posner & Petersen, 1990). Det er en klassisk hypotese i ADHD-forskningen, at forstyrrelsen har at gøre med et for lavt arousalniveau (Sergeant, 2005), som muligvis kan normaliseres, ved at den tilgængelige mængde af noradrenalin i hjernen bliver øget. Noradrenalins selvstændige betydning for ADHD afspejles også i et nyt ADHD-medikament, atomoxetin (Strattera), der selektivt retter sig mod det noradrenerge system.

Der er altså gode teoretiske grunde til at antage, at både dopamin og noradrenalin er relevante i forhold til ADHD, men hvad er den faktiske evidens for, at disse systemer er påvirkede? Støtte til hypotesen om en neurokemisk forstyrrelse i ADHD kommer fra flere forskellige kilder (Levy & Swanson, 2001). Den vigtigste er, at farmakologisk behandling har en tydelig effekt på kernesymptomerne. Siden 1960'erne er der foretaget hundredvis af velkontrollerede, dobbeltblinde effektundersøgelser, der samlet viser meget robuste resultater (Pliszka, 2007). Responsraten er stor, idet ca. 65-75 % af børnene umiddelbart får reduceret deres symptomer ved behandling med centralstimulerende medicin. Endvidere er symptomreduktionen betydelig, hvilket afspejles i robuste effektstørrelser på tværs af de mange studier, typisk omkring en hel standardafvigelse (ibid.). Det er i denne sammenhæng vigtigt at bemærke, at langt de fleste af disse undersøgelser har målt korttidsvirkningen af medicinen, mens langtidseffekterne er meget dårligere belyst. Der er særlige problemer forbundet med at vurdere langtidseffekter af neurofarmaka i den umodne barnehjerne, fordi stofferne kan interagere på komplicerede måder med det normale udviklingsforløb (Andersen, 2005). Positive korttidseffekter kan således ikke blot fremskrives. En stor undersøgelse tyder endvidere på, at langtidseffekten af den medicinske behandling ikke er signifikant bedre end psykoterapeutiske interventioner (Jensen et al., 2007), og bivirkninger i form af lavere kropsvækst er også rapporteret (Faraone, Biederman, Morley & Spencer, 2008). Berettigelsen af medicinsk behandling ved ADHD er en meget vigtig diskussion, men – som det skal uddybes i artiklens afsluttende diskussion – er det ikke sådan, at en forstyrrelse med væsentlige neurobiologiske komponenter nødvendigvis skal behandles medicinsk. Spørgsmålet om ADHD's rette behandling falder uden for denne artikels rammer. I forhold til den grundlæggende vurdering, om der er en neurokemisk forstyrrelse i ADHD eller ej, taler det dog for hypotesen, at målrettet farmakologisk behandling har så stærke umiddelbare effekter, uagtet langtidsperspektivet eller hensigtsmæssigheden af denne type behandling.

En anden type evidens for neurokemisk forstyrrelse i ADHD kommer fra genetiske studier, hvor man blandt andet har fokuseret på gener, der er vigtige for det dopaminerge system. Her er for eksempel fundet signifikante associationer med bestemte varianter af de gener, der koder for dopamintransport, DAT, og en bestemt type dopaminreceptor, DRD4 (Faraone et al., 2005). Disse resultater gennemgås nærmere i næste afsnit. Endelig er funktionelle scanningsundersøgelser af farmakologiske processer blevet mere udbredte i de senere år. Inden for dette felt har fMRI-studier blandt andet vist, at behandling med methylphenidat og andre farmakologiske stoffer øger blodgennemstrømningen i en række af de hjerneområder, der normalt forbindes med ADHD (Bush, 2010). Dette forskningsfelt er hastigt voksende og kan forventes at få stor betydning i de kommende år.

På basis af især farmakologiske, men også til en vis grad genetiske og scanningsbaserede studier er der betydelig evidens for, at neurokemien hos børn med ADHD ikke er normal, specielt i forhold til neurotransmitterne dopamin og noradrenalin. Som for de anatomiske og funktionelle hjerneforandringer, der blev gennemgået tidligere i artiklen, er detaljerne langt fra klarlagt, men de overordnede tendenser i resultaterne synes solide. Disse fund tolkes ofte sådan, at ADHD-symptomerne er en direkte effekt af forstyrret neurokemi, men dette er ikke nødvendigvis tilfældet. Det kan også tænkes, at de biokemiske forandringer i hjernen er forårsaget af miljømæssige påvirkninger. For eksempel kan stress lede til uhensigtsmæssigt høje niveauer af katekolaminer i hjernen (Arnsten & Li, 2005). Spørgsmålet om årsag versus effekt kan også rejses i forhold til de hjerneforandringer, der blev beskrevet i afsnittet om scanningsundersøgelser. Dette leder videre til det næste afsnit, som omhandler årsagsfaktorer i ADHD.

4. Genetik og andre årsagsfaktorer

Resultater fra en lang række studier peger på, at ADHD har en betydelig arvelig komponent (Biederman, 2005). Arveligheden af en given egenskab angives ved et tal mellem 0 eller 1, afhængig af hvor stor en del af den fænotypiske variation, der kan forklares ved den genetiske variation mellem individerne i en population. En arvelighed på 0.50 indikerer således, at 50 % af variationen i forekomsten kan tilskrives genetiske forskelle og ligheder mellem individerne, mens resten må forklares af andre faktorer. ADHD's arvelighed er estimeret gennem flere forskellige typer undersøgelser. Den simpleste metode til at belyse en egenskabs arvelighed er at undersøge, om nært beslægtede personer har en forhøjet symptomforekomst. Her har det vist sig, at førstegradsslægtinge (forældre og søskende) til personer med ADHD har to-otte gange højere risiko end den generelle befolkning for at have diagnosen (ibid.). Familieundersøgelser har dog den svaghed, at de vanskeligt kan adskille genetiske og miljømæssige faktorer. Miljøfaktorer kontrolleres bedre i adoptionsstudier, hvor en høj arvelighed skulle medføre, at individet ligner sine biologiske forældre mere end plejeforældrene, hvilket er fundet for ADHD (Sprich, Biederman, Crawford, Mundy & Faraone, 2000). En mere direkte måde at estimere arvelighedens størrelse er at sammenligne forekomsten hos enæggede og tveæggede tvillinger, der deler henholdsvis 100 % og 50 % af hinandens genetiske varians, men må formodes at have næsten ens opvækstbetingelser (i hvert fald med hensyn til ADHD-relevante miljøbelastninger). En oversigt over tyve publicerede tvillingestudier (Faraone et al., 2005) har konkluderet, at arveligheden af ADHD er så høj som 0.76, hvilket placerer ADHD blandt de mest arvelige af alle psykiatriske forstyrrelser. Omvendt viser tvillingestudierne også, at miljømæssige faktorer må være væsentlige i ADHD, givet at enæggede

tvillinger har en langt mindre ADHD-konkordans end 100 %, på trods af deres identiske gener.

Det meste af den aktuelle genetiske forskning i ADHD fokuserer ikke på den overordnede arvelighed af forstyrrelsen, men på at udpege de specifikke gener, der er involverede. Der er to hovedtyper af sådanne molekylærgenetiske studier. I den ene foretages en generel scanning af hele genomet for at afdække, om nogle kromosomregioner deles mere hyppigt af individer med ADHD end man statistisk skulle forvente. Neale et al. (2010) konkluderede i den seneste metaanalyse af feltet, at disse overordnede genomscanninger foreløbig ikke har givet pålidelige resultater. Metaanalysen inkluderede dog ikke en helt ny genomscanningsundersøgelse af Williams et al. (2010), hvor man gjorde det interessante fund, at sjældne kromosomændringer (copy number variants) forekommer markant hyppigere i børn med ADHD. Dette nye fund vil givetvis lede til stor interesse for denne type genetiske studier i de kommende år. Den anden molekylærgenetiske metode er mere hypoteseafprøvende, idet man undersøger såkaldte kandidatgener, som man fra anden forskning ved er involveret i for eksempel dopaminproduktion eller andet, der kunne være relevant i forhold til ADHD. De mest klare fund har relateret sig til den såkaldte 7-repeat alle af DRD4-genet, der er forbundet med en svækket respons på dopamin. I en metaanalyse af flere studier fandt Faraone, Doyle, Mick og Biederman (2001), at denne genetiske variant havde en lille, men statistisk signifikant sammenhæng med ADHD. Resultaterne er dog blandede, og nogle studier finder ingen sammenhæng. I en generel oversigt over den molekylærgenetiske forskning i ADHD nævner Faraone og Mick (2010) seks kandidatgener, ud over DRD4, hvor der på tværs af studier er fundet lignende (svage) sammenhænge med ADHD. De små og spredte resultater peger i retning af, at der næppe findes et enkelt – eller nogle få – ”ADHD-gener”, men at forstyrrelsen afhænger af samspillet mellem et stort antal forskellige gener, der hver især kun bidrager beskedent til den samlede risiko for at udvikle ADHD.

Selvom den arvelige komponent i ADHD formentlig er stor, er det klart, at den langt fra kan forklare al forekomst af ADHD. Forskellige miljøfaktorer har også været undersøgt, både biologiske og psykosociale. I begge tilfælde er evidensen dog begrænset. Med hensyn til biologiske risikofaktorer synes der at være mest dokumentation for iltmangel under fødslen, som især neuronerne i striatum er følsomme overfor, samt rygning eller komplikationer under graviditeten (Biederman, 2005). Med hensyn til psykosociale risikofaktorer viste et studium af Biederman et al. (1995), at risikoen for at udvikle ADHD steg med antallet af klassiske ’adversivity factors’ (lav socialklasse, kroniske familiekonflikter, kriminalitet hos faderen, psykopatologi hos moderen etc.). I forhold til de nævnte belastningsfaktorer – biologiske såvel som psykosociale – er det dog sådan, at påvirkningerne er

non-specifikke i den forstand, at de i lige så høj grad udgør risikofaktorer for en række andre psykiatriske forstyrrelser. Man kan derfor forestille sig en interaktion mellem belastningsfaktorerne og den genetiske disposition, således at miljøpåvirkningerne hos nogle individer giver en forhøjet risiko for at udvikle ADHD, i andre tilfælde udløser en anden psykiatrisk forstyrrelse, mens de for en tredje gruppe børn ikke leder til nogen afvigelse fra den normale udvikling. I det hele taget synes det at være klart, at udviklingsforstyrrelser som ADHD ikke bør ses som et simpelt resultat af enten genetiske dispositioner eller bestemte miljøpåvirkninger, men snarere en kompleks interaktion mellem disse faktorer. Direkte forskning i gen-miljø-interaktioner og forskellige udviklingsforløb i ADHD er derfor særdeles relevant, men antallet af sådanne undersøgelser er endnu ret sparsomt. En hovedudfordring for denne type forskning er, at der kræves meget store studier for statistisk at karakterisere samspillet mellem de mange faktorer, der hver især kun bidrager beskedent til risikoen for at udvikle ADHD. Som en yderligere vanskelighed kan mange af faktorerne næppe regnes for konstante i udviklingsforløbet, men må antages at påvirke og ændre hinanden i komplekse transaktioner (Sameroff, 2009).

5. ADHD som neurobiologisk forstyrrelse

Formålet med denne artikel er at give et overblik over centrale dele af den neurobiologiske forskning i ADHD. Selvom billedet er komplekst, og mange af detaljerne er uklare, peger resultaterne fra mange hundrede anatomiske, funktionelle, biokemiske og genetiske studier samlet set på, at forstyrrelsen har væsentlige neurobiologiske komponenter. Især må tre generelle punkter siges at være veletablerede: (1) ADHD er (på gruppeniveau) forbundet med små anatomiske og funktionelle abnormaliteter i hjernen, (2) kernesymptomerne kan påvirkes markant af bestemte neurofarmakologiske stoffer, og (3) ADHD er forbundet med en betydelig arvelighed. Der er endvidere tale om konvergerende evidens, idet de fleste fund centrerer sig om de fronto-striatale kredsløb i hjernen, som også ifølge neuropsykologisk teori er afgørende for de kognitive og emotionelle processer, der kendetegner ADHD.

Det neurobiologiske perspektiv på ADHD har dog også væsentlige mangler. Det er usikkert, hvordan hjernen nærmere bestemt er påvirket, ikke mindst når forstyrrelsen betragtes på det individuelle plan. Desuden er den genetiske baggrund for ADHD langt fra kortlagt, og meget tyder på, at mange forskellige gener bidrager til risikoen for at udvikle forstyrrelsen. Nogle af disse begrænsninger i vores viden hænger givetvis sammen med den kliniske heterogenitet i ADHD, et syndrom der formentlig har flere selvstændige undertyper, som er forbundet med forskellige biologiske og psykologiske

processer. Billedet kompliceres yderligere af, at en stor del af børnene med ADHD også opfylder kriterierne for andre diagnoser, blandt andet adfærdsforstyrrelser og angst. Desuden er betydningen af køn i ADHD underbelyst, idet de fleste studier har fokuseret på drenge. Denne heterogenitet mangler at blive bedre adresseret i forskningen. Der er også væsentlige begrænsninger i de nuværende neurobiologiske forskningsmetoder. Selvom hjernescanningsteknikkerne har gennemgået en stor udvikling i de senere år, kan de stadig kun måle ret grove egenskaber som størrelsen af bestemte anatomiske strukturer. Dette er næppe sensitivt nok til at afdække hjerneforstyrrelsen i individuelle tilfælde af ADHD. Man skal huske på, at der ikke er tale om skadet væv eller anatomiske deformiteter, men om noget mere subtilt, formentlig neurale kredsløb, der fungerer anderledes end normalt. Med hensyn til de genetiske studier kan disse måske på længere sigt danne basis for, at man kan estimere den statistiske risiko for at udvikle ADHD hos et givet individ. Om denne genetiske disposition faktisk kommer til udtryk, afhænger dog af komplekse interaktioner mellem arv og miljø, som det kræver andre forskningstilgange at kortlægge.

I lyset af den neurobiologiske forskning er det efterhånden svært at fastholde, at ADHD er en fiktiv konstruktion, hvorigennem samfundet sygeliggør raske børn (som hævdet af for eksempel Timimi & Taylor, 2004). Dette betyder dog ikke, at ADHD er en objektiv sygdomskategori i den forstand, at diagnosen er uafhængig af kulturelle konventioner og subjektive vurderinger. I praksis beror diagnosen stadig på et skøn om barnets adfærd, der i betydelig grad er subjektivt; der eksisterer ikke nogen psykologisk test eller biologisk markør, der utvetydigt kan identificere ADHD. Desuden er der et vigtigt element af social konvention i afgrænsningen af en diagnose, der som ADHD er defineret ud fra adfærd. Hvornår opfører et barn sig ikke blot uroligt, men decideret hyperaktivt? Der synes at være en flydende grænse, hvor det i mange tilfælde kan diskuteres, hvornår der er tale om noget behandlingskrævende. Både den individuelle kliniske vurdering og den grundlæggende definition af diagnosekriterierne influeres af, hvad man kulturelt opfatter som acceptabel adfærd. Klassifikationen som normal eller forstyrret afhænger også af den behandling, som for tiden er forbundet med diagnosekategorien: Generelt vil et bredere spektrum af tilfælde bliver diagnosticeret, hvis man mener at råde over en effektiv behandling (Jensen, 1986). ADHD er derfor stadig en ret flydende kategori, på trods af den intensive forskning i syndromet.

Givet at der er væsentlige neurobiologiske komponenter i ADHD, melder spørgsmålet sig om, hvordan denne viden bør anvendes i praksis. Nogle gange opfattes den høje arvelighed af ADHD sådan, at psykologisk intervention nærmest er udsigtsløs, en indstilling der er blevet beskrevet som terapeutisk nihilisme (Searight & McLaren, 1998). Idet arveligheden langt

fra er 100 %, må der imidlertid være et betydeligt spillerum for miljøpåvirkninger, herunder målrettede psykologiske interventioner forskellige steder i udviklingsforløbet. Dette afspejles da også i nationale og internationale behandlingsvejledninger, hvor psykologiske og pædagogiske interventioner anbefales som en del af det samlede behandlingstilbud, typisk i kombination med medicinsk behandling (se for eksempel de engelske NICE guidelines fra National Institute of Health and Clinical Excellence, 2008, eller det mere farmakologisk orienterede danske Referenceprogram fra Børne- og Ungdomspsykiatrisk Selskab, 2008). I hvor høj grad retningslinjerne om psykologisk og pædagogisk støtte faktisk følges i et dansk skole- og behandlingssystem, der er presset af begrænsede ressourcer, er en anden sag.

Sikkert er det dog, at der i det seneste årti er sket en meget kraftig stigning i antallet af danske børn, der er i farmakologisk behandling for ADHD (se Lægemiddelstyrelsens hjemmeside). Berettigelsen af medicinsk behandling i ADHD har længe været diskuteret heftigt. Umiddelbart skulle man måske tro, at eksistensen af neurobiologiske komponenter i ADHD peger på, at den primære behandling må være farmakologisk. Ved skader efter blodpropper i hjernen er der for eksempel ingen tvivl om, at mange af patienternes kognitive vanskeligheder skyldes neurobiologiske forhold. Alligevel er den vigtigste behandling i de fleste tilfælde psykologisk baseret rehabilitering, fordi dette (for tiden) er mere effektivt end en medicinsk tilgang til problemerne. I forhold til ADHD eksisterer der en medicinsk behandling med dokumenteret effektivitet, som imidlertid er problematisk med hensyn til uklare langtidseffekter. Det er ikke et argument i sig selv for farmakologisk behandling, at ADHD er forbundet med bestemte gener eller forstyrrelser i hjernens funktion. I stedet må diskussionen baseres på mere direkte empiri, undersøgelser, der vurderer, om den medicinske behandling rent faktisk er bedre end alternativerne, når både positive og negative effekter tages i betragtning. Dette er en særdeles vigtig debat, som dog falder uden for nærværende artikels rammer.

Afslutning

Som afslutning på denne artikel er det en overvejelse værd, hvad det egentlig vil sige, at en forstyrrelse som ADHD har et neurobiologisk grundlag. I en vis forstand er der tale om en selvfølge, i hvert fald hvis man følger den almindelige materialistiske opfattelse, at alle psykologiske fænomener er afhængige af fysiske processer i hjernen (hvilket ikke er det samme som at sige, at psykologien kan *reduceres* til disse processer). Derfor er det nok mere meningsfuldt at spørge pragmatisk, om neurobiologiske begreber er mere brugbare til at forstå ADHD end det, der kan opnås ved at anskue forstyrrelsen fra andre perspektiver. For eksempel er det klart, at det gene-

tiske perspektiv er uomgængeligt i forståelsen af forstyrrelsens ætologi, men det er lige så oplagt, at genetikken må suppleres med psykologiske betragtninger for at forstå den interaktion mellem arv og miljø, der former udviklingsprocessen. En rent fysiologisk beskrivelse af frontallapperne ville heller ikke give mening uden den forståelsesmæssige nøgle, der ligger i psykologiske begreber som opmærksomhed og motivation. Givet at ADHD er en flydende kategori, hvis grænser influeres af kulturelle normer, er et samfundsmæssigt perspektiv også vigtigt. Når man siger, at en forstyrrelse som ADHD har et neurobiologisk grundlag, forstås det derfor bedst sådan, at man *også* er nødt til at inddrage biologisk viden, snarere end at andre former for viden er irrelevante. Faktisk er det klart, at hverken det biologiske, psykologiske eller sociologiske perspektiv på ADHD kan undværes.

LITTERATUR

- AGARWAL, N., PORT, J. D., BAZZOCCHI, M., & RENSHAW, P. F. (2010). Update on the use of MR for assessment and diagnosis of psychiatric diseases. *Radiology* 255, 23-41.
- ALEXANDER, G. E., DELONG, M. R., & STRICK, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience* 9, 357-81.
- ALMEIDA, L. G., RICARDO-GARCELL, J., PRADO, H., BARAJAS, L., FERNANDEZ-BOUZAS, A., AVILA, D., & MARTINEZ, R. B. (2010). Reduced right frontal cortical thickness in children, adolescents and adults with ADHD and its correlation to clinical variables: A cross-sectional study. *Journal of Psychiatric Research* May 24, [Epub ahead of print].
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (1994). *Diagnostic and statistic manual of psychiatric disorders (4th ed.)*. Washington, DC: APA Press.
- ANDERSEN, S. L. (2005). Stimulants and the developing brain. *Trends in Pharmacological Sciences* 26, 237-43.
- ARNSTEN, A. F. T., & LI, B.-M. (2005). Neurobiology of executive functions: Catecholamine influences on prefrontal cortical functions. *Biological Psychiatry* 57, 1377-84.
- BAEYENS, D., ROEYERS, H. & VANDE WALLE, J. (2006). Subtypes of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): Distinct or related disorders across measurement levels? *Child Psychiatry and Human Development* 36, 403-17.
- BARKLEY, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin* 121, 65-94.
- BARKLEY, R. A., & MURPHY, K. R. (2010). Impairment in occupational functioning and adult ADHD: The predictive utility of Executive Function (EF) ratings versus EF tests. *Archives of Clinical Neuropsychology* 25, 157-73.
- BAUERMEISTER, J. J., ALEGRIA, M., BIRD, H. R., RUBIO-STIPEC, M., & CANINO, G. (1992). Are attentional-hyperactivity deficits unidimensional or multidimensional syndromes? Empirical findings from a community survey. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 31, 423-31.
- BIEDERMAN, J. (2005). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A selective overview. *Biological Psychiatry* 57, 1215-20.
- BIEDERMAN, J., MILBERGER, S., FARAONE, S. V., KIELY, K., GUTTE, J., MICK, E., et al. (1995). Family-environment risk factors for attention deficit hyperactivity disorder: A test of Rutter's indicators of adversity. *Archives of General Psychiatry* 52, 464-70.

- BRADLEY, C. (1937) The behavior of children receiving benzedrine. *American Journal of Psychiatry* 94, 577–84.
- BRENNAN, A. R., & ARNSTEN, A. F. (2008). Neuronal mechanisms underlying attention deficit hyperactivity disorder: the influence of arousal on prefrontal cortical function. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1129, 236–45.
- BUSH, G. (2010). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and attention networks. *Neuropsychopharmacology Reviews* 35, 278–300.
- BUSH, G., LUU, P., & POSNER, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences* 4, 215–22.
- BUSH, G., VALERA, E. M., & SEIDMAN, L. J. (2005). Functional neuroimaging of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A review and suggested future directions. *Biological Psychiatry*, 57, 1273–84.
- BØRNE- OG UNGDOMSPSYKIATRISK SELSKAB I DANMARK (2008). *Referenceprogram for udredning og behandling af børn og unge med ADHD*. [www.bupnet.dk/media/ADHDReferenceprogram080508_jsb\[1\].pdf](http://www.bupnet.dk/media/ADHDReferenceprogram080508_jsb[1].pdf)
- CASTELLANOS, F. X., LEE, P. P., SHARP, W., JEFFRIES, N. O., GREENSTEIN, D. K., CLASEN, L. S. et al. (2002). Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Medical Association*, 288, 1740–48.
- CASTELLANOS, F. X., & TANNOCK, R. (2002). Neuroscience of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: The search for endophenotypes. *Nature Reviews Neuroscience*, 3, 617–28.
- CASTELLANOS, F. X., SONUGA-BARKE, E. J. S., MILHAM, M. P., & TANNOCK, R. (2006). Characterizing cognition in ADHD: beyond executive dysfunction. *Trends in Cognitive Sciences*, 10, 117–23.
- DICKSTEIN, S. G., BANNON, K., CASTELLANOS, F. X., & MILHAM, M. P. (2006). The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 47, 1051–62.
- DOUGLAS, V. I. (1972). Stop, look, and listen: The problem of sustained attention and impulse control in hyperactive and normal children. *Canadian Journal of Behavioral Science*, 4, 259–82.
- DUNCAN, J., & OWEN, A. (2000). Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends in Cognitive Sciences*, 23, 475–83.
- FARAONE, S. V., BIEDERMAN, J., MORLEY, C. P., & SPENCER, T. J. (2008). Effect of stimulants on height and weight: a review of the literature. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47, 994–1009.
- FARAONE, S. V., DOYLE, A. E., MICK, E. & BIEDERMAN, J. (2001). Meta-analysis of the association between the 7-repeat allele of the dopamine D(4) receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1052–57.
- FARAONE, S. V., & MICK, E. (2010). Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 33, 159–80.
- FARAONE, S. V., PERLIS, R. H., DOYLE, A. E., SMOLLER, J. W., GORALNICK, J. J., HOLMGREN, M. A., & SKLAR, P. (2005). Molecular genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 57, 1313–23.
- FARAONE, S. V., SERGEANT, J., GILLBERG, C., & BIEDERMAN, J. (2003). The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry*, 2, 104–13.
- GILLBERG, C., RASMUSSEN, P., CARLSTRÖM, G., SVENSON, B., & WALDENSTROM, E. (1982). Perceptual, motor and attentional deficits in six-year-old children. Epidemiological aspects. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 23, 131–44.
- HANSEN, G. M., & SNEUM, M. M. (2008). *ADHD – fra barndom til voksenalder*. København: Frydenlund.

- JENSEN, P. S., ARNOLD, L. E., SWANSON, J. M., VITIELLO, B. ABIKOFF, H. B., GREENHILL, L. L. et al. (2007). 3-year follow-up of the NIMH MTA study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 46, 989-1002.
- JENSEN, U. J. (1986). *Sygdomsbegreber i praksis (2nd ed.)*. København: Munksgaard.
- LEVY F., & SWANSON, J. M. (2001). Timing, space and ADHD: The dopamine theory revisited. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 35, 504-11.
- LIJFFIJT, M., KENEMANS, J. L., VERBATEN, M. N., & VAN ENGELAND, H. (2005). A meta-analytic review of stopping performance in attention-deficit/hyperactivity disorder: deficient inhibitory motor control? *Journal of Abnormal Psychology*, 114, 216-22.
- LOGAN, G. D., COWAN, W. B. & DAVIS, K. A. (1984). On the ability to inhibit simple and choice reaction time responses: a model and a method. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception & Performance*, 10, 276-91.
- MAKRIS, N., BIEDERMAN, J., VALERA, E. M., BUSH, G., KAISER, J., KENNEDY, D. N. et al. (2007). Cortical thinning of the attention and executive function networks in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Cerebral Cortex* 17, 1364-75.
- MOSTOFSKY, S. H., COOPER, K. L., KATES, W. R., DENCKLA, M. B. & KAUFMANN, W. E. (2002). Smaller prefrontal and premotor volumes in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 52, 785-94.
- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE (2008). *NICE Clinical Guideline 72. Attention deficit hyperactivity disorder. Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults*. www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG072NiceGuidelinev4.pdf
- NEALE, B. M., MEDLAND, S. E., RIPKE, S., ASHERSON, P., FRANKE, B., LESCH, K. P. et al. (2010). Meta-analysis of genome-wide association studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49, 884-97.
- NIGG, J. T. (2005). Neuropsychologic theory and findings in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: The state of the field and salient challenges for the coming decade. *Biological Psychiatry*, 57, 1424-35.
- PAULSON, O. B., GJERRIS, F. & SØRENSEN, P. S. (2004). *Klinisk neurologi og neurokirurgi (4. udg.)*. København: FADL's forlag.
- PLISZKA, S. R. (2005). The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 57, 1385-90.
- PLISZKA, S. R. (2007). Pharmacologic treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: efficacy, safety and mechanisms of action. *Neuropsychological Review*, 17, 61-72.
- POSNER, M. I., & PETERSEN, S. (1990). The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*, 13, 25-43.
- ROLLS, E. T. (2000). The orbitofrontal cortex and reward. *Cerebral Cortex*, 10, 284-94.
- SAMEROFF, A. (2009). The transactional model. In A. Sameroff (Ed.), *The transactional model of development. How children and contexts shape each other* (pp. 3-21). Washington, DC: American Psychological Association.
- SEARIGHT, H. R., & MCLAREN, A. L. (1998). Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: The medicalization of misbehaviour. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings*, 5, 467-95.
- SEIDMAN, L. J., VALERA, E. M., & MAKRIS, N. (2005). Structural brain imaging of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 57, 1263-72.
- SEMRUD-CLIKEMAN, M., PLISZKA, S. R., LANCASTER, J., & LIOTTI, M. (2006). Volumetric MRI differences in treatment-naive vs chronically treated children with ADHD. *Neurology*, 67, 1023-27.
- SERGEANT, J. A. (2005). Modeling Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A critical appraisal of the cognitive-energetic model. *Biological Psychiatry*, 57, 1248-55.

- SHAW, P., ECKSTRAND, K., SHARP, W., BLUMENTHAL, J., LERCH, J. P., GREENSTEIN, D. et al. (2007). Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 104, 19649–54.
- SHAW, P., LERCH, J., GREENSTEIN, D., SHARP, W., CLASEN, L., EVANS, A et al. (2006). Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 63, 540-49.
- SOLANTO, M. V. (2002). Dopamine dysfunction in AD/HD: integrating clinical and basic neuroscience research. *Behavioral Brain Research*, 130, 65-71.
- SONUGA-BARKE, E. J. (1998). Categorical models of childhood disorder: a conceptual and empirical analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and allied disciplines*, 39, 115-133.
- SONUGA-BARKE, E. J. (2003). The dual pathway model of AD/HD: an elaboration of neuro-developmental characteristics. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 27, 593–604.
- SONUGA-BARKE, E. J. (2005). Causal models of ADHD: from common simple deficits to multiple developmental pathways. *Biological Psychiatry*, 57, 1231-38.
- SPRICH, S., BIEDERMAN, J., CRAWFORD, M. H., MUNDY, E., & FARAONE, S.V. (2000). Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39, 1432–37.
- STEFANATOS, G. A., & BARON, I. S. (2007). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A neuropsychological perspective towards DSM-V. *Neuropsychological Review*, 17, 5-38.
- STOODLEY, C. J., & SCHMAHMANN, J. D. (2009). Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage*, 44, 489–501.
- STUSS, D. T., & ALEXANDER, M. P. (2000). Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychological Research*, 63, 289-98.
- TIMIMI, S., & TAYLOR, E. (2004). ADHD is best understood as a cultural construct. *British Journal of Psychiatry*, 184, 8-9.
- VALERA, E. M., FARAONE, S. V., MURRAY, K. E., & SEIDMAN, L. J. (2007). Meta-analysis of structural imaging findings in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 61, 1361-69.
- WILLCUTT, E. G., DOYLE, A. E., NIGG, J. T., FARAONE, S. V. & PENNINGTON, B. F. (2005). Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biological Psychiatry*, 57, 1336-46.
- WILLIAMS, N. M., ZAHARIEVA, I., MARTIN, A., LANGLEY, K., MANTRIPRAGADA, K., FOSSDAL, R. et al. (2010). Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: a genome-wide analysis. *Lancet*, September 30 [Epub ahead of print].
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (1992). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders*. Geneva: World Health Organization.
- ZAMETKIN, A. J., NORDAHL, T. E., GROSS, M., KING, A. C., SEMPLE, W. E., RUMSEY, J. et al. (1990). Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *New England Journal of Medicine*, 20, 1361-66.