



RAD 3911

Bacheloroppgave:

## **fMRI i diagnostisering av ADHD**

Eli Åse S. Storsveen og Ingvild Rydland Brekke

Høgskolen i Gjøvik, avdeling for helse, omsorg og sykepleie, seksjon for radiografi og

Helseteknologi.

Mai 2013

Ord: 8871

## SAMMENDRAG

Tittel:	fMRI i diagnostisering av ADHD	Dato : 16.05.13
Deltaker(e)/	Eli Åse S. Storsveen Ingvild Rydland Brekke	
Veileder(e):	Astrid Berntsen	
Stikkord/nøkkelord (3-5 stk)	ADHD, fMRI, diagnostikk	
Antall sider/ord: 41/8871	Antall vedlegg: 1	Publiseringsavtale inngått: ja/nei
Kort beskrivelse av master/bacheloroppgaven:		
<b>Problemstilling:</b> fMRI i diagnostisering av ADHD: hvor langt har forskningen kommet?		
<b>Hensikt:</b> Sammenfatte noe av den litteraturen som eksisterer om temaet, for å prøve å skape en oversikt over hvor langt utviklingen på området har kommet.		
<b>Metode:</b> Kvalitativ metode i form av et litteraturstudium. Analyse av et utvalg artikler ved hjelp av forskningsspørsmål.		
<b>Resultater:</b> Våre resultater viser at fMRI foreløpig kun benyttes i forskningssammenheng i forbindelse med ADHD. Forskningen har ikke kommet langt nok i å demonstrere konsekvente nevropatologiske funn for ADHD ved bruk av fMRI. fMRI har hittil bidratt til å avdekke viktige forskjeller i hjernefunksjoner hos de med ADHD sammenliknet med friske kontrollgrupper. Det er sannsynlig at fMRI vil kunne fungere som et supplement til klinisk undersøkelse i fremtiden.		
<b>Konklusjon:</b> For å kunne integrere fMRI i diagnostisering av ADHD trengs mer forskning.		

## ABSTRACT

Title:	fMRI in diagnostics of ADHD	
Participants/	Eli Åse S. Storsveen Ingvild Rydland Brekke	
Supervisor(s)	Astrid Berntsen	
Keywords (3-5)	fMRI, ADHD, diagnostics,	
Number of pages/words: 41/8871	Number of appendix: 1	Availability (open/confidential):
Short description of the bachelor thesis:		
<p><b>Topic/issue:</b> fMRI in diagnostics of ADHD: What has research revealed?</p> <p><b>Purpose:</b> Summarize some of the literature available on the subject in order to provide an overview of the current findings and development on the area.</p> <p><b>Method:</b> A qualitative method; literature review and analysis of a set of articles based on research questions.</p> <p><b>Results:</b> Our results demonstrate that fMRI in connection with ADHD is currently only being used in the research arena. The research has so far not been able to demonstrate consistent findings related to the neuropathology of ADHD by the use of fMRI. fMRI has contributed in revealing important differences in brain function between patients with ADHD and healthy controls. It is likely that fMRI in the future will function as a supplement in clinical diagnostics.</p> <p><b>Conclusion:</b> More research is needed in order to be able to integrate fMRI in diagnostics of ADHD.</p>		

## Innhold

SAMMENDRAG .....	2
ABSTRACT .....	3
1.0 Innledning.....	6
2.0 Teori .....	8
2.1 Om ADHD.....	8
2.1.1 Diagnostisering av ADHD i dag .....	8
2.1.2 ADHD og komorbiditet .....	10
2.1.3 Mulige årsaker til ADHD.....	10
2.2 fMRI .....	11
2.3 Hovedfunn i hjernestudier av ADHD gjort med fMRI.....	12
2.4 fMRI og ADHD i Norge.....	13
3.0 Metode.....	14
3.1 Databasesøk .....	14
3.1.1 Begrunnelse for valg av søkeord.....	15
3.2 Inklusjon og eksklusjon av artikler.....	16
3.2.1 Utvelgelse av artikler .....	16
3.2.1 Utgivelsesår.....	16
3.2.2 Språk .....	17
3.2.3 Kvalitetssikring .....	17
3.3 Andre kilder.....	17
3.4 Analyse av artikler.....	18
4.0 Resultater.....	19
4.1 Artikkel 1 .....	19
4.2 Artikkel 2.....	19
4.3 Artikkel 3 .....	19
4.4 Artikkel 4.....	20

4.5	Artikkel 5 .....	20
4.6	Artikkel 6 .....	21
4.7	Tabeller med resultater .....	22
1.	Hva brukes fMRI til i dag i forbindelse med ADHD? .....	22
2.	Kan fMRI erstatte kliniske undersøkelser ved ADHD? .....	24
3.	Bidrar fMRI til en biologisering av ADHD? .....	25
4.	Hva kan fMRI bidra med til ADHD-diagnosedifferensiering? .....	26
5.	Hva kan fMRI potensielt bidra med diagnostisk i utredning av ADHD? .....	27
5.0	Diskusjon .....	30
1.	Hva brukes fMRI til i dag i forbindelse med ADHD? .....	30
2.	Kan fMRI erstatte kliniske undersøkelser ved ADHD? .....	31
3.	Bidrar fMRI til en biologisering av ADHD? .....	31
4.	Hva kan fMRI bidra med til ADHD-diagnosedifferensiering? .....	32
5.	Hva kan fMRI potensielt bidra med diagnostisk i utredning av ADHD? .....	33
5.1	Metodekritikk .....	36
6.0	Konklusjon .....	37
7.0	Litteraturliste .....	38
8.0	Vedlegg .....	1
8.1	Oversikt over type artikkel og metode for innhenting av data .....	1

Antall ord: 8871

## 1.0 Innledning

Tema for denne oppgaven er funksjonell magnetresonans avbildning (fMRI) i utredning av Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).

ADHD er i dag den diagnosen som oftest stilles innen barne- og ungdomspsykiatrien, og antallet pasienter som mediseres mot lidelsen har økt kraftig de siste årene. Enkelte i fagmiljøet har advart mot utvikling i denne retningen og mener at det kan være fare for overdiagnostisering (Idås og Våpenstad 2009).

Vår forforståelse var at diagnostisering av ADHD er en tidkrevende og omfattende prosess, i tillegg hadde vi inntrykk av at ADHD var en diagnose som ble stilt hyppig både i Norge og internasjonalt. Vi hadde ingen kunnskap om hvordan fMRI stod i tilknytning til diagnostisering av ADHD før vi startet arbeidet med oppgaven.

Vi syntes det ville være interessant å se på koblingen mellom psykiatri/atferdsundersøkelser innen ADHD og fMRI, nærmere bestemt visualisering av hjerneaktivitet. Vi ville også undersøke om forskning viser at bruk av fMRI vil kunne bidra i diagnostiseringen av ADHD, slik at man eventuelt kan få stilt en mer korrekt diagnose og dermed kunne gi mer målrettet behandling.

De første studiene knyttet til fMRI ble utgitt tidlig på 1990-tallet (Huettel, Song og McCarthy 2009). fMRI og forskning på psykiatriske lidelser er et forholdsvis nytt forskningsområde. I løpet av de siste 20 årene har fMRI hatt en hurtig utvikling. Fra å være en eksperimentell avbildningsmetode kun tilgjengelig ved få laboratorier, har fMRI utviklet seg til å bli en mye mer tilgjengelig og mye anvendt metode for å studere kognitiv og klinisk nevrovitenskap i internasjonal forskningssammenheng (Bullmore 2012).

Temaet vi har valgt innebærer at vi beveger oss i et nytt og relativt ukjent terreng, hvor det foreligger få etablerte sannheter. Vi vil prøve å finne og sammenfatte noe av den litteraturen som eksisterer om temaet, for å prøve å skape en oversikt over hvor langt utviklingen på området har kommet.

Vi mener at temaet vi har valgt for oppgaven er radiograffaglig relevant. Det er svært sannsynlig at metoden vil utvikles mer og mer, og dermed er sjansen stor for at den etter hvert også vil bli mer vanlig i Norge. Radiografer vil være en del av det medisinske teamet som

utfører denne typen undersøkelser. Derfor vil det være nyttig for oss som radiografer å kunne noe om emnet.

Problemstilling for oppgaven er som følger:

fMRI i diagnostisering av ADHD: Hvor langt har forskningen kommet?

For å bedre kunne vurdere informasjon som er interessant for vår problemstilling i de ulike artiklene, laget vi et sett med forskningsspørsmål. Forskningsspørsmålene blir brukt under gjennomgang av hver artikkel og relevant informasjon vil bli sammenfattet i tabeller i resultatkapittelet. Fremgangsmåten for analyse av artikler ved hjelp av forskningsspørsmålene vil bli presentert i metodekapittelet.

Forskingsspørsmålene er som følger:

1. Hva brukes fMRI til i dag i forbindelse med ADHD?
2. Kan fMRI erstatte kliniske undersøkelser ved ADHD?
3. Bidrar fMRI til en biologisering av ADHD?
4. Hva kan fMRI bidra med til ADHD-diagnosedifferensiering?
5. Hva kan fMRI potensielt bidra med diagnostisk i utredning av ADHD?

Avgrensninger:

Det finnes andre både strukturelle og funksjonelle avbildningsmetoder, som benyttes i forskning innen ADHD, men vi har i denne oppgaven valgt å se utelukkende på fMRI. Dette valget har vi gjort på bakgrunn av at fMRI er den nyeste modaliteten på området (Bush 2008).

BOLD-teknikken er den teknikken som har vært mest brukt i forbindelse med hjerneavbildning (Paloyelis et al. 2007), og vi har derfor valgt å si litt om denne i oppgaven, men har valgt å utelukke Arterial Spin Labelling, som er en metode som hittil har vært mindre brukt.

## 2.0 Teori

I dette kapittelet vil vi presentere teorigrunnlaget for vår oppgave.

### 2.1 Om ADHD

#### 2.1.1 Diagnostisering av ADHD i dag

Normalt vil en ADHD-utredning starte med en vurdering hos lege eller PP Tjenesten, da en medisinskfaglig vurdering alltid skal være et ledd i utredningen. Skoleferdighetene hos barn og unge vil bli som regel bli kartlagt, og da ved hjelp av psykologiske og pedagogiske undersøkelser (Helsedirektoratet 2007). Ifølge samme kilde vil en nevropsykologisk undersøkelse kunne være til god hjelp når graden av kognitiv funksjonssvikt skal bedømmes. Dette gjelder spesielt i forhold til oppmerksomhet, eksekutive funksjoner og hukommelse.

Ved en nevropsykologisk undersøkelse blir funksjonene i hjernen systematisk undersøkt. Denne typen undersøkelse vil blant annet kunne gi en indikasjon på hvordan vedkommende som undersøkes vil kunne fungere i det daglige. Standardiserte og normerte tester benyttes i kartleggingen. Funksjonene som undersøkes vil typisk være funksjoner som har sammenheng med motorikk, persepsjon og kognitive funksjoner av forskjellig art, f.eks. oppmerksomhet/konsentrasjon, evnen til å lære og hukommelse (Anderson 2011)

Det vil også bli gjennomført en samtale med pasienten. I noen tilfeller blir det brukt et spørreskjema som pasienten fyller ut. Resultatet av dette skjemaet vil si noe om pasientens egen opplevelse av sin situasjon (ibid.)

Undersøkelsen gjennomføres videre ved hjelp av ulike tester og oppgaver. Pasienten skal svare på spørsmål og løse noen oppgaver ved hjelp av blyant og papir, og noen ved hjelp av PC. Enkelte oppgaver får de begrenset tid til å løse, andre ikke (ibid.).

Mange med ADHD viser ikke eksekutive (utøvende) funksjonsvansker i strukturerte testsituasjoner, mens de i hverdagslivet allikevel kan ha store problemer med dette. Hverdagslivet krever mer komplekse beslutningsprosesser og aktiverer følelsescentre i hjernen på en helt annen måte (Fladby, Andersson og Gjerstad 2012).

Diagnostisering av ADHD er i dag en vanskelig og langvarig prosess. Gjennomsnittlig diagnostiseringstid sies å være fire år fra lidelsen blir oppdaget til barnet får stilt en diagnose.



Kardinaltegnene vil typisk være konsentrasjonsvansker og problemer med å beholde fokus over tid, impulsivitet og hyperaktivitet (helsenorge.no 2012).

Tegn på konsentrasjonsvansker/problemer med å beholde fokus vil typisk være vanskeligheter med å ta imot beskjeder og få med seg ulike signaler fra omgivelsene. Videre er problemer med å ta imot informasjon og dermed ha vanskelig for å utføre oppgaver, følge instruksjoner som gis og klare å strukturere sin egen tid, også typiske tegn. Personer med ADHD gjør ofte ting halvferdig, siden de har problemer med å være konsentrert over tid. Det er også ofte lett å distrahere dem, de er glemske og mister ofte saker (ibid).

I forhold til hyperaktivitet vil typiske tegn være motorisk uro, dvs.de har vanskelig for å holde armer og bein i ro, problemer med å sitte stille over tid, høylydt /bråkete lek og overdreven bruk av kroppen. Personer med ADHD prater i tillegg ofte når det er upassende og har problemer med å tilpasse seg ulike situasjoner (ibid).

Impulsivitet kommer gjerne til uttrykk i form av at personer med ADHD ikke tenker seg om før de handler, svarer gjerne før et spørsmål er ferdigstilt, avbryter og har ikke tålmodighet til å vente på at det blir deres tur (ibid).

Hvor ofte diagnosen ADHD stilles hos barn varierer ut ifra hvilket system som benyttes for å stille en diagnose og geografiske forhold for gruppen som undersøkes. Prevalensen av ADHD blant alle barn i skolealder i Canada og Nord-Amerika, hvor diagnosesystemet Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders versjon (DSM IV) brukes, er 3-7 %. I en del europeiske land, f.eks. Danmark, Tyskland og Storbritannia, diagnostiseres ADHD ved hjelp av International Classification of Diseases versjon 10 (ICD-10). Forekomsten i disse landene er 1-3 % hos barn i skolealder (Hansen og Sneum 2008).

I Norge har man sett at prevalensen av ADHD blant barn i skolealder er ca 3-5 % i forskjellige normalpopulasjoner. Ved diagnostisering av ADHD i Norge i dag benyttes både ICD-10 og DSM-IV-TR (Helsedirektoratet 2007). DSM-IV er en amerikansk diagnosemanual, og DSM-IV-TR er en tekstrevisjon som ble gjort av denne manualen i 2000. En ny revisjon av DSM-manualen, DSM-5, er under utarbeiding og vil bli utgitt i mai 2013 (American Psychiatric Association 2013). ICD-10 er en tilsvarende manual utformet av World Health Organization (WHO) (WHO 2012). Norske retningslinjer, nærmere bestemt Veileder for diagnostisering og behandling av AD/HD, forventes også utgitt i revidert utgave i løpet av dette året (Helsedirektoratet 2013).

I USA blir diagnosen oftere stilt enn i Norge, og i Norge stilles den oftere enn i Sverige og Danmark. Årsaken kan være ulike krav til diagnose i de forskjellige landene. Det hersker uenighet om hvorvidt diagnosen stilles for ofte eller for sjelden. Medisinering i forbindelse med ADHD har i alle år vært høyere i Norge enn i Danmark, Sverige og Finland, men i de senere år har man også sett økning i bruk av medisiner i de øvrige nordiske landene (helsenorge.no).

Det pågår for tiden et internasjonalt ADHD-prosjekt som ble påbegynt i 2004, og varer frem til 2026. Prosjektet har som mål å komme frem til økt kunnskap om ADHD ved se på risikofaktorer og etiologi ved lidelsen. "Prosjektet tar sikte på å bygge opp en nasjonal biobank med blodprøver/spyttprøver fra personer med ADHD og kontrollpersoner. Samt informasjon om andre forhold" (ADHD-prosjektet 2013).

### **2.1.2 ADHD og komorbiditet**

"Komorbiditet er når to eller flere utviklingsforstyrrelser eller sykdommer opptrer samtidig" (Løvdok 2011). ADHD ofte er assosiert med andre tilstander som for eksempel trassyndrom (ODD), atferdsforstyrrelse (CD), angst, depresjoner, mani, autisme, Tourettes Syndrom og Tvangssyndrom (OCD)(ibid).

### **2.1.3 Mulige årsaker til ADHD**

Ifølge Helsedirektoratet (2007) spiller arvelige faktorer en stor rolle i forbindelse med utvikling av lidelsen. Andre årsaker som kan påvirke risikoen for ADHD er problemer i forbindelse med svangerskap og fødsel. Det er for eksempel påvist større hyppighet av ADHD blant prematur-barn kontra barn fra fullgatte svangerskap. I tillegg er det studier som tilsier at risikoen for å utvikle ADHD øker dersom fosteret utsettes for alkohol eller andre rusmidler (ibid).

Årsaken til ADHD er biologisk betinget, men sosiale og psykososiale forhold er av avgjørende betydning for forløpet (ibid).

## 2.2 fMRI

fMRI er basert på de samme prinsipper som vanlig strukturell magnet ressonans (MR). Ved vanlig MR av hjernen registrerer man hydrogenprotoners relaksasjonstid. Hjernens består i stor del av hydrogenatomer. MR registrerer bevegelsene til protonet i kjernen av hydrogenatom under påvirkning av et sterkt magnetfelt og under påvirkning av radiofrekvenser.

Radiofrekvenser sendes inn i magnetfeltet og dette får protonene til å forandre sin bevegelse. Tiden det tar for protonene å komme tilbake til sin opprinnelige bevegelse etter radiofrekvensen opphører, kalles for relaksasjonstiden, og er en viktig faktor ved MR målinger (Fladby, Andersson og Gjerstad 2012).

fMRI baserer seg på forskjeller i magnetiske egenskaper hos oksygenert og deoksygenert blod. I hjernen foregår det hele tiden prosesser i ulike nevroner. Endringer i nerveaktivitet og oksygenopptak kan måles i en MR-maskin. Hvilke nevroner som dominerer er avhengig av hvilke oppgaver hjernen jobber med. Nevronene må motta oksygen fra blodet for å fungere. Teknikken hvor man ser på nevronenes opptak av oksygenert blod, kalles BOLD-respons og står for Blood-oxygenation-level-dependent. Det er denne teknikken som pr. i dag er mest utbredt ved fMRI-undersøkelser i forbindelse med ADHD og andre psykiatriske lidelser (Fladby, Andersson og Gjerstad 2012).

Ved fMRI får man altså dannet bilder på bakgrunn av fysiologiske forandringer i hjernen som henger sammen med nevronal aktivitet. Når nevroner i hjernen prosesserer informasjon øker deres stoffomsetning. Blodet bringer med seg glukose og oksygen som energikilder til nevronene. Oksygenet er bundet i hemoglobinmolekyler (Huettel, Song og McCarthy 2009).

For å forstå prinsippene bak BOLD-fMRI, må man vite litt om hemoglobinmolekyler. Et hemoglobinmolekyl inneholder fire hem-grupper med et jernatom ( $\text{Fe}^{2+}$ ) i hver gruppe. Hvert jernatom kan binde et  $\text{O}_2$  molekyl (to  $\text{O}^-$ ). Et hemoglobinmolekyl kan derfor binde til seg fire oksygenmolekyler. Når hemoglobinet har fire oksygenmolekyler bundet til seg har det ingen frie elektronpar ( $\text{Fe}^{2+}$ ), og har ikke noe magnetisk moment. Hvis hemoglobinmolekylet mangler et eller flere  $\text{O}_2$  molekyler, får man eksponert frie elektronpar og hemoglobinet får et magnetisk moment (Toverud et al. 2006).

Dette magnetiske momentet påvirker presesjonsfrekvensen til nærliggende protoner. Man får et raskere bortfall av den transverselle magnetiseringen etter en tilført radiofrekvens hvis deoksygenert hemoglobin er til stede. En MR-sekvens vil derfor gi mer signal hvis blodet er

godt oksygenert og mindre signal hvis blodet er dårligere oksygenert. Forskjellen i relaksasjonstid mellom oksygenert og deoksygenert blod øker med økt styrke på hovedmagnetfeltet. Det kreves et magnetfelt på 1,5 Tesla eller høyere for å få fremstilt gode fMRI bilder (Huettel, Song og McCarthy 2009).

Ved fMRI-undersøkelser av hjernen er man interessert i å studere hvordan nevroner fungerer under kognitiv belastning. Dette kan innebære at pasienten utsettes for ulike kognitive oppgaver eller stimuli mens han/hun ligger i MR-maskinen, samtidig som man gjør spesielle MR-opptak (Fladby, Andersson og Gjerstad 2012).

I nyere tid har det også blitt gjennomført endel fMRI-forsøk i såkalt resting-state. Ved resting-state gjøres fMRI-undersøkelsen uten at pasienten må delta aktivt. Denne typen undersøkelse kan innebære at pasienten som undersøkes ikke er bevisst sanseinntrykk som han/hun utsettes for, for eksempel hvis pasienten er i koma eller sedert. Man kan på denne måten sammenlikne hjernerrespons på ulike stimuli hos sederte/komatøse pasienter, med hjernerrespons hos bevisste pasienter eller kontrollpersoner (Fladby, Andersson og Gjerstad 2012).

### **2.3 Hovedfunn i hjernestudier av ADHD gjort med fMRI**

Tidligere funksjonelle studier som er gjort har fokusert på å demonstrere funksjoner i ulike deler av hjernen hos de med ADHD. En oppsummering av de hovedfunn som er gjort med fMRI viser at det er sett flest forskjeller i hjerneaktivering i to bestemte områder i hjernen: prefrontal cortex og cerebellum. Det er observert lavere aktivitet i både cerebellum og prefrontal cortex hos pasienter med ADHD, sammenliknet med friske kontrollgrupper (Agarwal et al. 2010).

Prefrontal cortex er overordnet ansvarlig for sosial adferd, avgjørende for vår personlighet, selvoppfattelse, sosiale og emosjonelle adferd samt initiativ og motivasjon. Den prefrontale cortex er viktig i planlegging og målrettet adferd. Skader i prefrontal cortex fører ofte til endret personlighet, initiativløshet og mangel på målrettet adferd (Bjarkham 2007).

Cerebellum har stor betydning for motorisk koordinasjon, muskeltonus og likevektsreflekser (ibid.).

## 2.4 fMRI og ADHD i Norge

I følge personlig mail fra professor Tom Eichele<sup>1</sup> ved KG Jebsen senter for forskning på nevropsykiatriske lidelser i Bergen, brukes ikke MR eller fMRI i diagnostisering av ADHD (og de fleste andre psykiatriske lidelser) i dag. Det er sjelden at barn og unge som blir utredet for ADHD blir henvist til MR. Dersom det er snakk om mer komplekse sykehistorier med psykisk utviklingshemming, nevrologiske utfall og anfall gjøres strukturell MR for å se etter misdannelser eller andre defekter, mens fMRI ikke har vært brukt på dette området.

Strukturell MR blir oftere brukt i voksenpsykiatrien for å utelukke patologiske årsaker til akutt psykotisk lidelse, men fMRI benyttes ikke i denne sammenheng.

I forskning hvor fMRI benyttes er det mye fokus på å finne biologiske markører for psykiske lidelser, og det er gjort en del meget spennende funn. De aller fleste resultater viser forskjell i aktivering på gruppenivå, men har ikke tilstrekkelig sensitivitet/spesifisitet til å kunne brukes for diagnostisering på individnivå. Det finnes godt validerte kliniske instrumenter, som er enkle å administrere og mye billigere i bruk, slik at klinikerne stort sett ikke ser behovet for fMRI.

---

<sup>1</sup> T. Eichele 20.03.13

### 3.0 Metode

For å besvare forskningsspørsmålene har vi valgt litteraturstudium, som er en form for kvalitativ metode. Ifølge Forsberg og Wengström 2008 kan formålet med et allment litteraturstudie være å beskrive en bakgrunn som motiverer til videre forskning, eller å beskrive kunnskapsnivået innenfor et gitt område.

Vi vil ta for oss et antall artikler for å få en oversikt over området som gjelder bruk av fMRI i utredning av ADHD. I dette kapittelet vil vi gjøre rede for hvordan utvelgelsesprosessen av artikler til oppgaven har blitt gjennomført, og forklare hva som har blitt vektlagt ved valg av litteratur.

### 3.1 Databasesøk

Vi har gjort både systematiske søk i databaser og usystematiske søk ved å gå igjennom litteraturlistene til artikler som ble funnet ved databasesøk og ved hjelp av siteringsfunksjon i ulike databaser.

Tabell 1: Oversikt over søk

Søkeord	Begrensninger	Database	Kombinasjoner	Antall treff
1. ADHD 2. fMRI 3. diagnose	Publication dates: 2002-2013  Article types: review	PubMed	1 AND 2 AND 3	114
1. ADHD 2. fMRI	Bare Peer reviewed	SveMed+	1 AND 2	1
1. ADHD 2. fMRI 3. diagnos* 4. review	Laugage: english  Date published:	SpringerLink	1 AND 2 AND 3 AND 4 AND (1 OR 2)	282

	2002-2013			
	Exclude: Preview only content			
1. ADHD 2. fMRI 3. diagnos*	Date published: 2002- to present  Limit to: All journals, review article	ScienceDirect	1 AND 3 (in all fields)AND 2 (in title, abstract, keyword)	60

### 3.1.1 Begrunnelse for valg av søkeord

Vi valgte å bruke forkortelsen ADHD. For å forsikre oss om at vi ikke gikk glipp av noen artikler grunnet valg av søkeord, testet vi om andre skrivemåter for ADHD ga utslag i antall treff. Skrivemåtene som ble testet ut var AD/HD, attention-deficit/hyperactivity disorder og attention deficit hyperatctivity disorder. Alle varianter ga samme antall treff.

Det samme ble gjort for å teste om fMRI ga samme antall treff som functional magnetic resonance imaging. Det ble bekreftet.

Diagnose/diagnos\*- med dette søkeordet ønsket vi å få sortert ut artikler knyttet til fMRI og diagnostisering av ADHD. Grunnen til at vi ikke har brukt diagnos\* i PubMed er at dette ga oss mindre treff enn når vi brukte diagnose. Vi fikk en advarsel fra PubMed om at vi burde skrive ordet fullt ut.

Review- i SpringerLink var det ingen søkefunksjon som tillot å sortere ut review-artikler, så for å sikre at vi fikk med oss oversiktsartikler på temaet valgte vi å inkludere review.

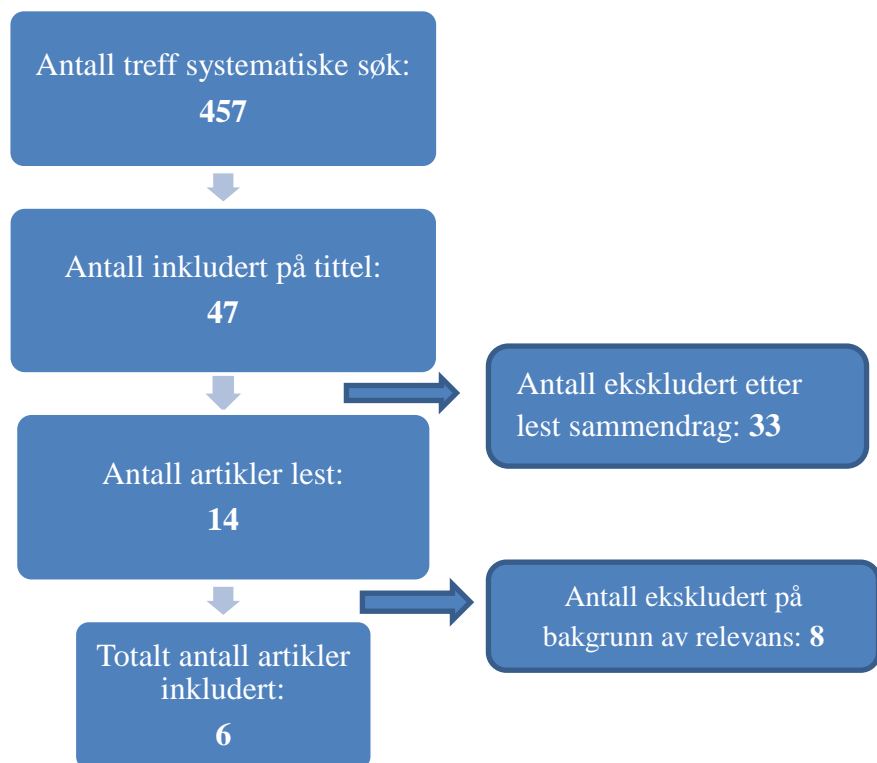
I SveMed+ ga kombinasjon med alle søkeordene sammen ingen treff. Vi brukte derfor kun ADHD og fMRI, da dette var den eneste kombinasjonen og skrivemåten som ga oss treff.

## 3.2 Inklusjon og eksklusjon av artikler

### 3.2.1 Utvelgelse av artikler

Vi gikk grundig igjennom treffene vi fikk ved de ulike søkene. Artiklene ble i første omgang valgt ut på bakgrunn av tittelens relevans i forhold til vår problemstilling. Videre leste vi igjennom abstraktene til de utvalgte artiklene og ekskluderte de som ikke virket relevante for oppgaven. Vi foretok så en fullstendig gjennomlesning av de resterende artiklene, og ekskluderte et antall artikler, som ikke inneholdt den rette kombinasjonen i forhold til ADHD og fMRI som vi var ute etter.

Relevans for oss innebærer at en artikkel inneholder informasjon om hvordan fMRI kan bli og har blitt benyttet i sammenheng med ADHD.



Figur 1.0. Oversikt over utvelgelsesprosessen av artikler.

### 3.2.1 Utgivelsesår

Vi har begrenset søkene våre til å inkludere artikler utgitt etter 2002. Vi valgte et såpass bredt tidsvindu for å redusere sjansen for å gå glipp av relevante artikler. Vi valgte å gå ti år tilbake i tid fra 2012, da vi startet arbeidet med oppgaven. Vi valgte å beholde 2002 når vi fortsatte



med nye søk i 2013. Forskning knyttet til fMRI og ADHD er som nevnt tidligere en prosess under stadig utvikling (Bullmore 2012). Vår oppgave tar sikte på å gi en oversikt over hvor langt forskningen har kommet hittil. For å gi et representativt bilde av dette følte vi at tidsvinduet 2002 til 2013 var passende.

### **3.2.2 Språk**

Vi har benyttet artikler utgitt på engelsk. Vi gjorde et søk i SveMed+, for å se om vi fant noen relevante artikler utgitt i Skandinavia. Dette søket resulterte i 1 treff, noe som indikerer at tilgangen på artikler om vårt tema på et skandinavisk språk er svært begrenset. Vi valgte derfor å konsentrere søkene om artikler utgitt på engelsk, da det meste av forskningen på området er publisert på dette språket.

### **3.2.3 Kvalitetssikring**

Vi har søkt i databaser og huket av for sortering av kun fagfelleverderte artikler der søkemotorene har tillatt dette. I de tilfeller dette ikke har vært mulig har vi gått inn på hvert tidsskrift og undersøkt hvorvidt de fagfellevurderer artikler som publiseres. Vi tillegg sett på hvert tidsskrift og gjort en vurdering basert på de aktuelle tidsskriftenes impact-factor ved hjelp internett. Søk har blitt gjort på følgende måte i google: «Tidsskrifttittel» impact-factor. Impact-factor sier noe om hvor ofte artikler fra tidsskriftet siteres i andre artikler i løpet av et gitt år eller en periode. Jo oftere artikler i tidsskriftet siteres, desto høyere impact-factor vil tidsskriftet få (Thomson Reuters 2013). Vi har benyttet artikler som alle er utgitt i tidsskrifter med impact-factor over 2.

## **3.3 Andre kilder**

For å få kartlagt hvor fMRI står i forhold til utredning av ADHD i Norge i dag, kontaktet vi ADHD-prosjektet ved KG Jebsen senter for forskning på nevropsykiatriske lidelser i Bergen. I teoridelen av oppgaven har brukt det vi anser som pålitelig litteratur, både i form av bøker vi har fått tilgang til via biblioteket ved Høgskolen i Gjøvik og internettkilder. Bøkene vi har brukt er beregnet for helsepersonell, og vi anser disse derfor som seriøse kilder.

Internettkildene vi har benyttet, er i hovedsak tilknyttet offentlige instanser eller andre nettbaserte oppslagsverk.

### **3.4 Analyse av artikler**

Vi har analysert artiklene ved hjelp av våre forskningsspørsmål. For å få svar på forskningsspørsmålene, tok vi for oss hver artikkel enkeltvis og hentet ut relevante data for hvert forskningsspørsmål. Vi sammenfattet deretter denne informasjonen i tabeller for lettere å kunne sammenlikne data. Tabellene presenteres i resultatkapittelet.

## 4.0 Resultater

I dette kapitlet vil vi presentere et sammendrag av de ulike hovedartiklene og vise hvordan de besvarer våre forskningsspørsmål. Der vi anså det som hensiktsmessig å utdype forskningsspørsmål laget vi underkategorier. Dette ble gjort for å kunne gi en oversiktlig fremstilling av ulike argumenter, eller for å spesifisere forskningsspørsmålet ytterligere. Alle data i resultatkapitlet presenteres i tabeller. Vi har benyttet seks hovedartikler. Disse er:

### 4.1 Artikkel 1

#### **Bullmore, E. (2012). The future of functional MRI in clinical medicine**

Dette er en oversiktsartikkel som tar for seg hvordan utviklingen av fMRI har vært de siste 20 årene. Artikkelen nevner den påvirkningen fMRI studier har hatt for vår forståelse av hjernefenotyper ved ulike nevrologiske og psykiatriske lidelser og utvikling av nye medikamenter. Forfatteren presenterer sin personlige oppfatning av hvordan utviklingen av fMRI har vært frem til i dag, og ser på potensielle nye veier for fMRI i fremtiden.

### 4.2 Artikkel 2

#### **Paloyelis, Y. et al. (2007). Functional MRI in ADHD: A systematic literature review**

Denne oversiktsartikkelen forklarer hvordan tolking av funn ved fMRI-undersøkelser av ADHD kan gjøres. I tillegg presenteres ulike typer studiedesign som har blitt brukt for å studere ADHD med fMRI. Artikkelen nevner i tillegg områder det kan forskes mer på i fremtiden. Et eksempel er ADHD og komorbide lidelser, og bruken av fMRI for å studere terapeutiske effekter. Det beskrives hvordan man kan se for seg at fMRI kan benyttes i klinisk sammenheng, og hva som må til for å kunne gjøre dette mulig.

### 4.3 Artikkel 3

#### **Bush, G. (2008). Neuroimaging of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Can New Imaging Findings Be Integrated in Clinical Practice?**

Dette er en oversiktsartikkel som setter fMRI i en klinisk sammenheng for å forstå potensialet av metoden i fremtiden. Artikkelen diskuterer forholdet mellom klinisk diagnostikk og bildediagnostisk forskning. Det presenteres en kort oversikt over de viktigste avbildningsteknikkene som benyttes for å studere ADHD og viktige nylige fremskritt innen forskningen på området. Det nevnes hvilke utfordringer forskningen står ovenfor både bildediagnostiske og lidelsesrelaterte til ADHD. Det foreslås retningslinjer for mulig fremtidig bruk av avbildningsteknikker ved ADHD. Artikkelen er ikke ment som en omfattende oppsummering av all litteratur på området, men som en guide for å hjelpe klinikere og ADHD-forskere som ikke benytter avbildning som metode. Artikkelen kan være en hjelp for å forstå relevante aspekter ved hjerneavbildning av ADHD, og gi en oversikt over mulige fremtidige anvendelsesområder i klinisk praksis.

#### 4.4 Artikkel 4

##### **Bush G., E. M. Valera og L. J. Seidman (2005). Functional Neuroimaging of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Review and Suggested Future Directions**

Oversiktsartikkel som gir en innføring i de viktigste avbildningsteknikkene som brukes for å studere ADHD. De relative styrker og svakheter ved de ulike modalitetene blir diskutert og den belyser hvordan de ulike modalitetene kan komplimentere hverandre. Artikkelen belyser hvordan fMRI-undersøkelser er bygget på tidligere strukturelle funn med MR, og hvordan fMRI nå benyttes til å teste hypoteser vedrørende den nevrobiologiske bakgrunnen for ADHD. Artikkelen foreslår også videre retningslinjer for å gjøre fremtidige funksjonelle avbildningsstudier enda bedre. Det nevnes at det pr. i dag ikke er noen aksept for bruk av funksjonell avbildning til å diagnostisere ADHD, men artikkelen nevner fremtidige mulige anvendelsesområder for avbildning.

#### 4.5 Artikkel 5

##### **Cortese S. og F. X. Castellanos (2012). Neuroimaging of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Current Neuroscience-Informed Perspectives for Clinicians**

En oversiktsartikkel som tar sikte på å gi en kritisk oppsummering av nylig publiserte nevroavbildningsstudier med fokus på klinisk relevans. Forfatterne nevner at de har foretatt omfattende søk i ulike databaser og funnet 41 artikler publisert fra januar 2011 til april 2012, og mener denne litteraturen bidrar til å forsterke oppfatningen om at patofysiologien bak ADHD gjenspeiler abnormale koblingsmønstre i hjernen. Tross det lovende potensialet til klinisk bruk av nevroavbildning, finnes det pr. i dag ikke noen validerte anvendelsesområder for nevroavbildning i klinisk praksis. Det advares i tillegg mot upassende kommersiell misbruk av bildeteknikker ved ADHD.

## 4.6 Artikkel 6

### **Agarwal N. et al. (2010). Update on the Use of MR for Assessment and Diagnosis of Psychiatric Diseases**

Artikkelen oppsummerer viktige funn som er gjort med ulike MR-teknikker innen ulike psykiatriske lidelser, der i blant ADHD. Hensikten med artikkelen er å vise hvor lovende MR-teknikker ser ut til å være i forbindelse med både å avdekke det neurobiologiske grunnlaget for psykiatriske lidelser og for å øke vår forståelse av normal menneskelig adferd. Mange radiologer er skeptiske til den diagnostiske verdien av MR i forbindelse med psykiatriske lidelser. Mengden usammenlignbare og inkonsekvente rapporter i litteraturen bidrar ytterligere til å øke denne skepsisen. Formålet med denne artikkelen er blant annet å informere radiologer om den potensielle rollen MR-avbildning kan spille i psykiatrisk forskning. Det diskuteres ulike skjulte faktorer ved design, som kan påvirke tolkning av funn ved MR-avbildning i psykiatri. Forfatterne spekulerer også i om MR-avbildning kan benyttes som et verktøy i diagnostisering og behandling av psykiatriske lidelser i fremtiden. fMRI er en av de MR-teknikkene som nevnes i artikkelen.

For informasjon om type artikkel og metode for innhenting av data, se vedlegg 8.1.

## 4.7 Tabeller med resultater

### 1. Hva brukes fMRI til i dag i forbindelse med ADHD?

Tabell 2: Viser hvordan de ulike artiklene besvarer det aktuelle forskningsspørsmålet.

Artikkel	Forskning eller klinisk sammenheng?	Type forskning
Bullmore 2012	I forskning*	Forskning for å forstå hjernefenotyper knyttet til nevrologiske og psykiatriske lidelser og utvikling av nye medikamenter <sup>2</sup> samt for å finne ut mer om den nevrologiske bakgrunnen for kognitive funksjoner, menneskelig adferd og bevissthet.
Paloyelis et al. 2007	I forskning	Forskning har søkt å fremstille nevronale mekanismer som ligger bak adferd og prestasjonssvikt, responsheining, eksekutive funksjoner og belønningsbearbeiding knyttet til ADHD.  fMRI brukes også til å forske på ADHD og komorbide lidelser.
Bush 2008	I forskning	fMRI brukt til å forske på patofysiologien ved ADHD og biologiske effekter av medisiner. Forskning som dette kan videre være med på å redusere stigmatisering i forhold til at pasienten bare er «lat» eller umotivert.
Bush, Valera og Seidman 2005	I forskning	Blitt brukt mest i funksjonelle kognitive studier. fMRI har blitt den dominerende avbildningsmodaliteten blant eksperter på

<sup>2</sup> Bullmore 2012 tar for seg psykiatriske lidelser generelt og ser ikke isolert på ADHD.

		kognitiv nevrovitenskap generelt, i tillegg til forskere som bruker funksjonell avbildning til i psykiatrien.
Cortese og Castellanos 2012	I forskning	fMRI brukes i forskning til kartlegging av patofysiologiske årsaker til ADHD og farmakologisk responsfremstilling.
Agrawal et al. 2010	I forskning	<p>Forskning med MR-avbildning i psykiatrien har gitt objektive bevis for at psykiatriske lidelser har en nevropatologisk basis.</p> <p>fMRI brukes til å påvise effekt av psykiatrisk behandling.</p> <p>Forskning med MR i psykiatri har spilt en viktig rolle for å minske sosial stigmatisering av psykiatriske lidelser generelt ved å dokumentere objektive, strukturelle og funksjonelle forskjeller i hjernen hos psykiatriske pasienter.</p>

## 2. Kan fMRI erstatte kliniske undersøkelser ved ADHD?

Tabell 3: Viser hvordan de ulike artiklene besvarer det aktuelle forskningsspørsmålet.

Artikkel	Erstatte kliniske undersøkelser?	Supplere kliniske undersøkelser?
Bullmore 2012	Nei	fMRI kan i fremtiden tenkes å være til hjelp for å støtte opp under kliniske avgjørelser i forbindelse med behandling av pasienter med psykiatiske lidelser.
Paloyelis et al. 2007	Nei	fMRI kan tenkes å få en rolle som supplement i diagnostisering av ADHD.
Bush 2008	Nei	En avbildningstest vil eventuelt kunne brukes i tillegg til klinisk undersøkelse, og med nok testing en dag ha mulighet for å kunne bli opphøyet til «gull-standard».
Bush, Valera og Seidman 2005	Nei	Funksjonelle undersøkelser vil trolig ikke kunne erstatte klinisk vurdering, men heller bli brukt som et supplement i en omfattende klinisk vurdering.
Cortese og Castellanos 2012	Nei	Dersom utviklingen fortsetter vil avbildningsteknikker snart kunne være til støtte i den kliniske prosessen, særlig til å tolke de mest utfordrende tilfellene.
Agrawal et al. 2010	Nei	Nevner at det kan tenkes at fMRI kan bli brukt som hjelp i diagnostisering av ADHD.



### 3. Bidrar fMRI til en biologisering av ADHD?

Tabell 4: viser hvordan de ulike artiklene besvarer det aktuelle forskningsspørsmålet.

Artikkel	
Bullmore 2012	-
Paloyelis et al. 2007	<p>Hvert fMRI-studie som er gjort ser ut til å vise ulike aktiveringsmønstre hos individer med ADHD, sammenliknet med friske kontrollindivider.</p> <p>Det har det blitt vist signifikante forskjeller i hjerneaktivering mellom friske kontrollgrupper og pasienter med ADHD i de fleste forsøk som har blitt gjort med fMRI, uavhengig av studiedesign.</p>
Bush 2008	-
Bush, Valera og Seidman 2005	fMRI kan hjelpe til med å etablere patofysiologi.
Cortese og Castellanos 2012	Funn ved fMRI kan være med å kartlegge patofysiologien bak ADHD.
Agrawal et al. 2010	<p>Forskning med MR avbildning i psykiatrien har gitt objektive bevis for at psykiatriske lidelser har en klar nevropatologisk basis.</p> <p>Man ser for seg at man kan relatere bildefunn til spesifikke symptomatiske mønstre som psykose, depresjon eller konsentrasjons problemer, og ideelt sett utvikle spesifikke MR-markører for hver psykiatriske lidelse.</p>

#### 4. Hva kan fMRI bidra med til ADHD-diagnosedifferensiering?

Tabell 5: viser hvordan de ulike artiklene besvarer det aktuelle forskningsspørsmålet

Artikkel	
Bullmore 2012	-
Paloyelis et al. 2007	-
Bush 2008	<p>Avbildning av ADHD vil indirekte kunne bidra til å forstå andre lidelser som også involverer konsentrasjons-/oppmerksomhetsproblemer (schizofreni, depresjon og lærevansker) og kunne forbedre klinisk behandling og forskning på pasienter med komplekse tilstander som involverer komorbide lidelser, som f.eks. ADHD sammen med bipolar lidelse eller lærevansker.</p> <p>fMRI kan hjelpe klinikerne til å finne andre medisinske eller nevrologiske lidelser som har liknende symptomer som ADHD.</p>
Bush, Valera og Seidman 2005	fMRI kan potensielt bidra til å få etablert funksjonelle biomarkører som indikerer ADHD eller undertyper og se etter overlapp og interaksjoner mellom ulike psykiatriske lidelser.
Cortese og Castellanos 2012	-
Agrawal et al. 2010	Forfatterne nevner at det ikke er mulig å stille differensialdiagnoser for psykiatriske lidelser vha. avbildning.

## 5. Hva kan fMRI potensielt bidra med diagnostisk i utredning av ADHD?

Tabell 6: viser hvordan de ulike artiklene besvarer det aktuelle forskningsspørsmålet.

Artikkel	Nytte av fMRI i diagnostikk	Utfordringer ved bruk av fMRI i diagnostikk
Bullmore 2012	Potensiell bruk av fMRI til å måle hjernealder eller modning av funksjonelle hjernesystemer, som kan støtte tiltak for utdanning, juridiske og medisinske beslutninger hos barn med atferdsproblemer og lærevansker.	Kostbar og tidkrevende prosess for å utvikle egnede fMRI-systemer for klinisk bruk.
Paloyelis et al. 2007	-	
Bush 2008	Kan tenkes å kunne bidra til å redusere over- og underdiagnostisering. Overdiagnostisering kan føre til: unødig medisiner og tidkrevende atferdsbehandling. Underdiagnostisering kan føre til: økt funksjonell, sosial og yrkesmessig hemming og økning i sykdom og død.  En bilde-bekreftet diagnose ville identifisere de som trenger behandling og muligens være til hjelp for klinikerne i å overvåke behandlingsrespons samt bidra til å finjustere behandlingsopplegget for undertyper av ADHD.	Bruk av fMRI utenfor forskningsarenaen er ikke etisk forsvarlig. Det påpekes at å beskytte pasientene mot ikke-utprøvde metoder er like viktig som iveren etter å tvinge teknologien fremover.  Prosessen for å få utviklet diagnostisk nyttige tester til bruk på individnivå vil kreve mye tid, energi og penger.  De tekniske aspektene ved hjerneavbildning kan føre til mistolkninger eller enda verre – direkte misbruk og bevisst utnyttning.
Bush, Valera og Seidman 2005	Om det brukes klokt bør funksjonell avbildning kunne bli et av de sterkeste verktøyene som	Enkelte ser ikke nødvendigheten av et avbildningsbasert diagnostisk

	<p>er tilgjengelig for å kunne avdekke mysteriene i nevrobiologien til ADHD.</p> <p>En grundig validert avbildningstest vil kunne hjelpe til med å etablere patofysiologi og redusere overdiagnostisering.</p> <p>fMRI er en non-invasiv metode og medfører ikke at pasientene utsettes for ioniserende stråling. Pasienter kan derfor scannes gjentatte ganger.</p> <p>Med tanke på hvor lenge pasienter normalt behandles med medikamenter og den økende anerkjennelsen av at ADHD vedvarer inn i voksenlivet, ville det være i den ansvarlige klinikers interesse å ta i bruk alle tilgjengelige hjelpemidler for å få bekreftet diagnosen og optimalisert behandlingen.</p>	<p>hjelpemiddel og er usikre på om det gir tilleggsverdi som overgår klinisk vurdering.</p> <p>fMRI er kostbart.</p> <p>I iveren etter å dytte teknologien fremover må man huske å beskytte pasienter og forskningsobjekter. Riktig bruk av avbildning må defineres og det må sikres at disse teknikkene er godt integrert med klinisk vurdering.</p>
Cortese og Castellanos 2012		<p>Klinisk bruk av avbildningsbaserte teknikker er premature og det er for øyeblikket uforsvarlig å bruke dem i diagnostisering av ADHD eller til å lage behandlingsplaner.</p>

<p>Agarwal et al. 2010</p>	<p>fMRI kan tenkes å bli brukt som hjelp i diagnostisering av enkeltpasienter, gitt at det en dag etableres sterke nok MR-baserte bevis for hver enkelt psykiatrisk lidelse, som er sterke nok.</p> <p>MR-avbildning er et lovende verktøy for å overvåke effekten av medikamenter på struktur, funksjon og kjemisk oppbygning i hjernen, og kan potensielt bidra i videreutvikling av medikamenter.</p>	<p>Tidligere studier som er gjort med fMRI og psykiatriske lidelser er inkonsekvente og usammenliknbare.</p> <p>Det er utfordrende å studere psykiatriske lidelser med fMRI generelt, siden en rekke påvirkende faktorer relatert til pasientutvalg er involvert: utvalget kan variere i kjønn, medikamentstatus, IQ, sosial status, alder ved frembrudd av sykdom, familiehistorie, stoffavhengighet og mulig tilstedeværelse av komorbide lidelser. Alle disse faktorene kan gjøre tolking av resultater ved fMRI svært utfordrende.</p>
----------------------------	--	--

## 5.0 Diskusjon

I dette kapitlet vil vi se på resultatene forskningsspørsmålene har gitt oss fra hver artikkel. Funn blir summert og diskutert under hvert forskningsspørsmål.

### 1. Hva brukes fMRI til i dag i forbindelse med ADHD?

I samtlige av våre artikler nevnes det at fMRI kun brukes i forskningssammenheng. Utviklingen har ikke kommet til det stadiet hvor man har solide nok forskningsfunn til å kunne benytte fMRI i diagnostisering av ADHD. Vi ser at våre resultater viser at forskning med fMRI har fokusert på kognitiv funksjon, nevropatologi, patofysiologi og komorbiditet for ADHD (Bullmore 2012, Paloyelis et al. 2007, Bush 2008, Bush, Valera og Seidman 2005, Cortese og Castellanos 2012, Agarwal et al. 2010). I tillegg har det vært fokus på å avdekke hvordan fMRI kan bidra til å kartlegge medikamentrespons og til å utvikle nye medikamenter (Bullmore 2012, Cortese og Castellanos 2012, Bush 2008, Agarwal et al. 2010). Resultatene viser også at forskningen med fMRI i tilknytning til psykiatriske lidelser kan ha bidratt til å redusere stigmatisering av psykiatriske pasienter ved å dokumentere, objektive, strukturelle og funksjonelle forskjeller i hjernen (Agarwal et al. 2010).

Det er tydelig at forskningen med fMRI ikke har kommet langt nok i å avdekke sikre nok sammenhenger mellom hjernefunksjon og ADHD. Det er så langt vi har kunnet finne ikke gjort noen studier som utelukkende har hatt som mål å kartlegge den kliniske nytten av fMRI i diagnostiseringen av ADHD. Hovedfokus i tidligere studier har med ulik tilnærming søkt å kartlegge den nevrobiologiske og patofysiologiske bakgrunnen for ADHD. Det kommer frem av flere av oversiktsartiklene at studier som er gjort, har inkludert heterogene grupper med ADHD (Agarwal et al. 2010). Dette i tillegg til varierende gjennomføring av studiene, gjør det vanskelig å trekke generelle konklusjoner på bakgrunn av funn i de ulike studiene.

## **2. Kan fMRI erstatte kliniske undersøkelser ved ADHD?**

Det ser ut til å være bred enighet om at fMRI ikke vil kunne erstatte kliniske undersøkelser, men fungere som et supplement (Bullmore 2012, Paloyelis et al. 2007, Bush 2008, Bush, Valera og Seidman 2005 og Cortese og Castellanos 2012, Agarwal et al. 2012).

Årsaken til den generelle oppfatningen om at fMRI ikke vil kunne erstatte kliniske undersøkelser, ser ut til å være knyttet til utfordringen med å etablere fMRI-tester som er sensitive og spesifikke nok til å kunne stille en diagnose på individnivå (Paloyelis et al. 2007, Bush 2008). Så langt har også inkonsekvens i forhold til blant annet studiedesign, heterogeniteten til og størrelsen på gruppen pasienter som testes, samt utvalget som utgjør kontrollgruppen, medført at det ikke har vært mulig å trekke generelle konklusjoner som kan gjelde for enkeltindivider i diagnostiseringssammenheng (Bush, Valera og Seidman 2005, Agarwal et al. 2012).

Vi ser på bakgrunn av dette at det er lite sannsynlig at fMRI vil kunne erstatte kliniske undersøkelser. Det er desto mer sannsynlig at fMRI vil få en større rolle i diagnostiseringsprosessen av ADHD, enn hva som er tilfellet i dag.

Det fulle potensialet for bruk av fMRI i klinisk sammenheng har ennå ikke blitt avdekket. Studiene som er gjort har fokusert på å avdekke forskjeller i hjerneaktivering hos pasienter med ADHD sammenliknet med friske kontrollgrupper. For å kunne gjøre klinisk nytte av fMRI, kreves ytterligere forskning med mest mulig homogene grupper, og bruk av standardiserte forsøksmaler. På denne måten vil man muligens kunne se hvilke mønstre av hjerneaktivering som kan være karakteristiske for pasienter med ADHD. En slik tilnærming er et bra utgangspunkt for å starte utviklingen av tilpassede fMRI- tester som målrettet søker etter karakteristiske aktiveringsmønstrene hos pasienter under utredning for ADHD. Vi mener at eventuelle funn med fMRI vil kunne bidra til at klinikerne kan stille sikrere diagnoser enn ved symptomatisk diagnostisering alene.

## **3. Bidrar fMRI til en biologisering av ADHD?**

Med biologisering av ADHD mener vi kartleggingen av de konkrete, nevropatologiske prosessene i hjernen som kan være knyttet til ADHD. I følge Paloyelis et al. (2007) har det

blitt vist signifikante forskjeller i hjerneaktivering mellom friske kontrollgrupper og pasienter med ADHD i de fleste forsøk som har blitt gjort med fMRI, uavhengig av studiedesign. Resultatene viser også at biologiske korrelater, kartlegging av patofysiologien bak ADHD, samt objektive bevis for en klar nevropatologisk basis for psykiatriske lidelser generelt, har blitt avdekket ved hjelp av fMRI (Agarwal et al. 2010, Cortese og Castellanos 2012). Diagnoser i psykiatrien kun basert på atferdsmessige og ikke biologiske kriterier. At fMRI nå bidrar til å gi bevis for en biologisk årsak til ADHD, kan være med på å gjøre det lettere å avgjøre hvem som faktisk har ADHD, velge den mest egnede behandlingen for den enkelte pasient, og dermed unngå unødig medisinerings (Bush, Valera og Seidman 2005, Bush 2008).

Vi mener summen av disse resultatene viser at fMRI i høy grad bidrar til en biologisering av ADHD.

#### **4. Hva kan fMRI bidra med til ADHD-diagnosedifferensiering?**

Vi mener våre funn viser at det kan se ut som fMRI potensielt kan komme til å bli et nyttig verktøy i forhold til diagnosedifferensiering ved ADHD. Teori viser at ADHD ofte er assosiert med en rekke andre lidelser (Bush 2008, Løvdok 2011, Helsedirektoratet 2012, Folkehelseinstituttet 2012). I følge Bush, Valera og Seidman (2005), kan fMRI potensielt bidra til å få etablert biomarkører som indikerer ADHD eller undertyper. Agarwal et al. (2010) mener at det ikke er mulig å stille differensialdiagnoser for psykiatriske lidelser ved hjelp av avbildning foreløpig, og sier på den måten implisitt at muligheten likevel kan være tilstede i fremtiden.

I følge Bush, Valera og Seidman (2005), kan fMRI i tillegg bidra til å skille mellom lidelser som har like symptomer, og til å vise interaksjoner/koblinger mellom ulike psykiatriske lidelser.

Kartlegging av typiske hjerneaktiveringstrekk ved ADHD under bestemte stimuli, sett i forhold til typiske hjerneaktiveringstrekk for andre psykiatriske lidelser, vil kunne gjøre differensiering lettere. Vi mener dette viser at fMRI kan komme til å bli et nyttig verktøy i forhold til å avdekke undertyper av ADHD, og vi ser at dette i sin tur kan bidra til mer målrettet behandling for den enkelte pasient.



## 5. Hva kan fMRI potensielt bidra med diagnostisk i utredning av ADHD?

Av resultatene ser vi at det ikke er særlig uenighet blant artikkelforfatterne i forhold til hvilke potensielle anvendelsesområder fMRI kan tenkes å bli brukt på i diagnostiseringsprosessen av ADHD. Gjennomgående for de fleste av våre artikler er at teknikken kan bidra til kartlegging av nevropatologien som ligger til grunn for lidelsen, og være et supplement for klinikerne i diagnostiseringsprosessen. Troen på at fMRI som eneste undersøkelse i diagnostiseringsprosessen er imidlertid liten.

Et spørsmål som dukker opp når man ser på våre resultater er om nytten av å inkludere fMRI i diagnostisering av ADHD vil være større enn de ulike utfordringene denne inkluderingen fører med seg. For å besvare dette spørsmålet føler vi at vi må se på noe av det vi mener er svakheter ved dagens diagnostisering av ADHD. I teoridelen av oppgaven beskriver vi hvordan ADHD diagnostiseres. I Norge benyttes DSM-IV og ICD-10 til å diagnostisere ADHD. Vi mener at denne diagnostiseringsmetoden i likhet med diagnostiseringsmetoder for psykiatriske lidelser generelt gir rom for både over og underdiagnostisering. Vi ser blant annet at Bush, Valera og Seidman (2005) og Bush (2008) mener at fMRI kan tenkes å redusere over og underdiagnostisering ved å gi konkrete bildebevis for nevropatologi hos de med ADHD, og dermed redusere risiko for at pasienter feilbehandles og de følger det eventuelt bringer med seg.

En annen svakhet ved dagens diagnostiseringsmetoder er at de ofte fører til medikamentell behandling som utelukkende er basert på symptomer hos pasientene, og ikke tar hensyn til de mulige nevropatologiske årsakene i hjernen. Flere av artiklene nevner at fMRI kan bidra til videreutvikling av medikamenter (Bullmore 2012, Agarwal et al. 2010). Ved hjelp av fMRI vil man i følge Paloyelis et al. (2007) og Agarwal et al. (2010) kunne vise effekt av medikamentell behandling i hjernen. Vi mener at en slik direkte fremstilling av medikamentrespons er svært nyttig for å kunne gi pasienter med ADHD riktig behandling. I tillegg vil man eventuelt kunne få demonstrert om de medikamenter som benyttes til å medisinerer pasienter med ADHD i dag har den effekten på hjernen som man ønsker. Ved å kartlegge ulike medikamenters effekt på hjernen vil man kunne justere medisinerer etter ønsket virkning. Metoden kan i tillegg bidra som en motivasjonsfaktor for pasienter under

medikamentell behandling ved å demonstrere effekter av medikamenter i hjernen (Bush 2008).

Et annet trekk ved fMRI som vil være positivt i en diagnostiseringsprosess, er at modaliteten er non-invasiv og ikke-ioniserende (Bush, Valera og Seidman 2005). Det å supplere en ADHD-utredning med fMRI vil derfor ikke medføre at pasienten utsettes for noen skadelig stråling eller risikoer forbundet med invasive metoder. Pasienter kan derfor også scannes flere ganger før og underveis i behandling. Bullmore (2012) sier at fMRI kan benyttes til å måle hjernealder eller modning av hjernen hos barn. Resultater fra denne typen målinger vil kunne hjelpe til å tilrettelegge skolegang samt i medisinske og juridiske beslutninger i forhold til barnets utvikling.

Vi vet at diagnostisering av ADHD i dag er en langvarig prosess. Dersom fMRI i framtiden tas i bruk i diagnostisk sammenheng, vil det kunne medføre at pasienter spares for både tid og lidelse. Vi ser at dette vil kunne lette prosessen for både den som utredes, og pårørende, betraktelig.

Det faktum at det fremdeles er vanskelig å bevise psykiatrisk sykdom fysisk, gjør at det er en mulighet for at mennesker med psykiatriske lidelser som ADHD i større grad enn de med fysiske lidelser møtes med skepsis hos befolkningen forøvrig. Vi mener at all forskning som gjøres på området kan føre med seg økt kunnskap om hjernemekanismer ved ADHD, og dermed bidra til å redusere stigmatisering av psykiatriske lidelser.

Ved hjelp av fMRI vil man kanskje kunne skreddersy medisinsk behandling for den individuelle pasient ved å tilpasse medisinerer etter type funksjonssvikt i hjernen. Ved å få kartlagt medikamenters direkte fysiologiske effekt på hjernen ved hjelp av fMRI, vil man kunne bevise målrettet og korrekt behandling.

Ifølge Bush (2008) kan fMRI bidra til å bedre forstå ADHD og komorbide lidelser. Dette er svært utfordrende ved hjelp av dagens diagnostiseringsmetoder. Ulike lidelser kan ha svært mange lignende symptomer og det er derfor en viss fare for at ADHD-diagnosen blir en sekkebetegnelse for flere av disse. Ved å få klarhet i ulike psykiatriske lidelsers nevrobiologiske bakgrunn, vil man lettere kunne skille de ulike fra hverandre. Vi tror på bakgrunn av dette at fMRI vil kunne få en viktig funksjon i denne forbindelse.

I tillegg til den nytten man ser at fMRI kan bidra med i diagnostiseringsprosessen er det også utfordringer knyttet til metoden.

Prosessen for å integrere fMRI i klinisk sammenheng vil være ressurskrevende, både i forhold til bruk av tid, penger og arbeid (Bullmore 2012, Bush 2008). Erfaringer fra vår praksis ved ulike sykehus tilsier at det er utfordrende og tidkrevende å få endret allerede godt innarbeidede rutiner og praksis. Vi tenker at dette ikke er unikt for vårt fagfelt, men også mest sannsynlig gjelder i andre fagmiljøer, som psykiatri. Agarwal et al. (2010) nevner i tillegg at det er en skepsis blant radiologer for klinisk bruk av fMRI.

Bush, Valera og Seidmann (2005) nevner at det blant enkelte i det psykiatriske miljøet hersker tvil om hvorvidt et avbildningsbasert diagnostisk hjelpemiddel er nødvendig, og de er usikre på om det gir tilleggsverdi som overgår klinisk vurdering. På bakgrunn av de resultatene vi har fått, mener vi at det i forhold til pasientene absolutt vil være verdt å ta i bruk fMRI i diagnostisering av ADHD. For oss er det vanskelig å spekulere i eventuelle kostnader etc. som må til for å få inkludert fMRI i ADHD-diagnostisering, men vi ser at fMRI som diagnostiseringsverktøy må være godt validert før det blir aktuelt for diagnostisk bruk.

Andre utfordringer som kommer til syne i våre resultater, er at det vil det være minst like viktig å beskytte pasienter mot metoder som er umodne for klinisk bruk, som å forsøke å tvinge teknologien fremover (Bush 2008). Agarwal et al. (2010) sier at det er utfordrende å studere psykiatriske lidelser med fMRI generelt, siden en rekke faktorer relatert til pasientutvalg er involvert: utvalget kan variere i kjønn, medikamentstatus, IQ, sosial status, alder ved frembrudd av sykdom, familiehistorie, stoffavhengighet og mulig tilstedeværelse av komorbide lidelser. Alle disse faktorene kan påvirke resultatene, og gjøre tolking av dataene svært utfordrende.

Dette kan tyde på at prosessen med å få integrert fMRI som et diagnostiseringsverktøy kan bli lang og utfordrende.

## 5.1 Metodekritikk

Vi mener at utvalget artikler vi fikk ved søk i de ulike databasene ga oss et godt litteraturgrunnlag for oppgaven. Begrensninger denne oppgaven gir, både i forhold til tid og omfang, setter en naturlig grense for mengden litteratur som kan gjennomgås.

Vi har i hovedsak benyttet oversiktsartikler, som er en sekundærkilde, noe som kan ha medført en viss fare for at vi har fått en feilaktig fremstilling av primærkildene. For vår oppgave mente vi allikevel at det var riktig å benytte oversiktsartikler for å få et overblikk over fagområdet. Vi lyktes ikke i å finne primærkilder direkte knyttet til vår problemstilling.

Som nevnt har vi benyttet oss av litteratur utgitt på engelsk. Dette gjør at det er en viss mulighet for at vi kan ha gjort noen språklige feiltolkninger. I tillegg til engelsk søkte vi etter artikler på skandinavisk, og utelukket andre språk. En faktor ved å begrense søket til i hovedsak å gjelde artikler publisert på engelsk, kan ha ført til at vi har gått glipp av relevante artikler utgitt på andre språk. Vi viser igjen til oppgavens omfang og i tillegg de kostnader det ville ha medført å få artiklene oversatt.

Metoden for oppgaven er litteraturstudie. Et litteraturstudie får kun tak i det som er beskrevet i litteraturen. En publiseringsprosess kan ta flere år, og av den grunn kan man gå glipp av den nyeste kunnskapen innen et fagområde. Dette er alltid en faktor man bør være klar over når man gjør litteraturstudier. En alternativ tilnærming til oppgaven kunne vært å ta kontakt med flere aktuelle forskningsmiljøer direkte, også i utlandet, for å høre hvor langt forskningen har kommet.

Våre resultater er veldig entydige. Vi ser at det kan være en viss fare for at vi kan ha blitt farget av synspunkter i de ulike artiklene underveis og dermed ikke lest artiklene på en objektiv måte.

Artiklene vi har brukt er alle utgitt i ulike tidsskrifter. Vi håper at dette kan ha bidratt til å gi oss en nyansert fremstilling av temaet, da forfatterne henvender seg til ulike fagmiljøer. Eksempelvis er en av våre artikler publisert i *Radiology*: Agarwal et al. (2010), mens en annen er publisert i *Current Psychiatry Report*: Cortese og Castellanos (2012). Agarwal et al. 2010 henvender seg først og fremst til radiologer mens Cortese og Castellanos 2012 henvender seg til psykiatere.

## 6.0 Konklusjon

Fagområdet fMRI i diagnostisering av ADHD er som tidligere nevnt et relativt nytt forskningsområde. Mengden litteratur som direkte omhandler temaet er begrenset, men vi mener vi har klart å få svar på våre forskningsspørsmål på bakgrunn av den litteraturen vi fant.

Vårt hovedinntrykk etter denne litteraturgjennomgangen er at forskning som hittil er gjort, ikke har vært konsekvent og spesifisert nok til å kunne danne grunnlag for klinisk bruk av fMRI i diagnostisering av ADHD hos enkeltindivider. Det er imidlertid tydelig at forskningen i stor grad har bidratt til å avdekke nevrofysiologiske forskjeller i hjernen hos friske og de med ADHD.

Konklusjonen vår er at forskningen pr. i dag ikke har kommet dit hen at fMRI er modent for klinisk bruk i ADHD-diagnostikk. Det er nødvendig å gjennomføre flere store, sammenlignbare studier rundt ADHD, som er sensitive og spesifikke nok, til at de resultatene som disse studiene gir, kan danne grunnlag for å trekke generelle konklusjoner for diagnostisk anvendelse av fMRI i forbindelse med ADHD.

Det kunne også være av interesse om det ble gjennomført egne studier som har til hensikt å kartlegge nettopp hva fMRI potensielt kan bidra med i diagnostisering av ADHD, siden denne typen studier så langt ikke har blitt gjennomført.

## 7.0 Litteraturliste

ADHD-prosjektet. (2013) *Om prosjektet*. Bergen: Universitetet i Bergen. [online]. URL: [www.ADHDprosjektet.b.uib.no](http://www.ADHDprosjektet.b.uib.no) (20.03.13)

Agarwal N. et al. (2010). Update on the Use of MR for Assessment and Diagnosis of Psychiatric Diseases.I: *Radiology*, 255 (1) april, 23-41.

American Psychiatric Association (2012) *DSM-IV-TR* [online]. URL: <http://www.psychiatry.org/practice/dsm/dsm-iv-tr> (06.12.2012)

Andersson, Stein (22.03.2011) *Nevropsykologisk undersøkelse* [online]. URL: <http://www.oslo-universitetssykehus.no/pasient/undersokelser/Sider/nevropsykologisk%20unders%C3%B8kelse.aspx> (08.11.2012)

Bjarkam, Carsten Reidies (2007) *Neuroanatomi*. København: Munksgaard Danmark.

Bullmore, E. (2012). The future of functional MRI in clinical medicine: *NeuroImage*, 2012(62), 1267-1271.

Bush, G. (2008). Neuroimaging of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Can New Imaging Findings Be Integrated in Clinical Practice: *Child And Adolescent Psychiatric Clinics Of North America*, 2008(17), 385-404.

Bush G., E. M. Valera og L. J. Seidman (2005). Functional Neuroimaging of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Review and Suggested Future Directions: *Biol Psychiatry*, 2005(57), januar, 1273-1284.

Cortese S. og F. X. Castellanos (2012). Neuroimaging of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Current Neuroscience-Informed Perspectives for Clinicians: *Current Psychiatry Report*, 14, August, 568-578.

Fladby, T., S. Andersson og L. Gjerstad (2012) *Nevropsykiatri: Metoder og kliniske perspektiver*. Oslo: Gyldendal akademisk.

Folkehelseinstituttet (22.02.12) *Fakta om ADHD/ADHD-faktaark* [online]. URL: [http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft\\_5648&MainArea\\_5661=5648:0:15,2917:1:0:0:::0:0&MainLeft\\_5648=5544:60586::1:5647:2:::0:0](http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5648&MainArea_5661=5648:0:15,2917:1:0:0:::0:0&MainLeft_5648=5544:60586::1:5647:2:::0:0) (07.11.2012)

- Forsberg, C. og Y. Wengström (2008) *Att göra systematiska litteraturstudier*. 2.utg. Stockholm: Författarna och Bokförlaget Natur och Kultur.
- Helsedirektoratet (15.10.2007) *Veileder i diagnostikk og behandling av AD/HD* [online]. URL:<http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/veileder-for-diagnostisering-og-behandling-av-ADHD/Sider/default.aspx> (07.11.2012)
- helsenorge.no (2012) *AD/HD hos barn og unge* [online]. URL: <http://helsenorge.no/Sykdomogbehandling/Sider/ADHD/Om-ADHD.aspx> (08.11.2012)
- Huettel, S. A., A. W. Song og G. McCarthy (2009) *Functional magnetic resonance imaging*. Sunderland, Mass.: Sinauer Associates.
- Idås, E. og E.V. Våpenstad (2009) Er vi best i klassen eller skaper vi tragedie? I: *Tidskrift for Norsk Psykologforening* [online]. 46(9) 878-881. URL: [http://www.psykologtidsskriftet.no/?seks\\_id=91395&a=4](http://www.psykologtidsskriftet.no/?seks_id=91395&a=4)(30.04.13)
- Løvdok, Trond (2011) *Hva er ADHD? Historisk bilde av diagnose av hyperkinetiske forstyrrelser/ADHD og symptomer, frem til i dag* [online]. ADHD Norge. URL: <http://www.adhdnorge.no/index.asp?id=26083> (20.04.13)
- Moos,T og M. Møller (2006) *Basal neuroanatomy*. Århus: FADL's forlag.
- Paloyelis, Y. et al. (2007). Functional MRI in ADHD:A systematic literature review: *Future drugs LTD*, 7(10), 1337-1356.
- Skre, Ingunn B. (04.02.2012) *ADHD* [online]. URL: <http://snl.no/ADHD> (07.11.2012)
- Statped (12.09.2011) *Utredning og pedagogisk kartlegging* [online]. URL: <http://www.statped.no/Tema/Nevrobiologiske-vansker/ADHD/Utredning-og-pedagogisk-kartlegging/> (07.11.2012)
- Thomson Reuters (2013) *The Thomson Reuters impact factor* [online]. URL: [http://thomsonreuters.com/products\\_services/science/free/essays/impact\\_factor/](http://thomsonreuters.com/products_services/science/free/essays/impact_factor/) (02.05.13)
- Toverud, K et al.(2006) *Menneskekroppen:Fysiologi og Anatomi* . Oslo: Gyldendal akademisk

World Health Organization (2012) *Classifications/International Classification of Diseases (ICD)* [online]. URL: <http://www.who.int/classifications/icd/en/> (06.12.2012)



## 8.0 Vedlegg

### 8.1 Oversikt over type artikkel og metode for innhenting av data

Tabell 7: Oversikt over type artikkel og metode for innhenting av data

Artikkel	Type artikkel	Metode for innhenting av data
Bullmore 2012	Oversiktsartikkel	Beskrives ikke
Paloyelis et al. 2007	Systematisk litteraturstudie	Systematiske litteratursøk i PubMed og Web of knowledge  Nøstede søk i litteraturlister
Bush 2008	Oversiktsartikkel	Beskrives ikke
Bush, Valera og Seidman 2005	Oversiktsartikkel	Beskrives ikke
Cortese og Castellanos 2012	Oversiktsartikkel	Stort antall søk i PubMed, Psycinfo, Ovid Medine, EMBASE+EMBASE classic, Web of knowledge, ERIC og CINAHAL plus
Agrawal et al. 2010	Oversiktsartikkel	Beskrives ikke