

En sammenligning av effekten av Ritalin, Dexedrine og placebo hos et utvalg barn og unge med diagnosen ADHD.

Elisabeth Røinås Breivik

**Lvert som hovedoppgave ved
Psykologisk institutt
Universitetet i Oslo, 2007**

INNLEDNING

Oppgavens struktur

Innledningsvis vil jeg si litt om bakgrunn for valg av tema. Begrepet ADHD vil bli omhandlet og diskutert samt en oversikt over hva tidligere forskning har funnet som har sammenlignet Dexedrine og Ritalin i forhold til placebo. Jeg vil si litt om hensikten med oppgaven før problemstillinger blir presentert. Etter en innledningsdel vil jeg i metoddelen beskrive design, utvalg, måleinstrument og prosedyre. Deretter følger et resultatkapittel, hvor resultatene fra undersøkelsen presenteres. I diskusjonsdelen til slutt vil jeg si litt om styrker og svakheter ved studien for deretter å konkludere.

Bakgrunn for valg av tema

I den senere tid er det blitt rettet mye fokus på medisinerings av Attention Deficit/Hyperactivity Disorder- ADHD. Kritikken har gått på at det har vært altfor lett å sette ADHD-diagnosen på barn og medisinerer deretter. Er det blitt slik i dag at alle barn skal være rolige? Er det menneskene rundt barnet, f.eks lærere og foreldre som ønsker medisinerings? I den siste tiden har det også vært et hyppig tema for media. Fokus har vært at barn får langvarig medikasjon som kan ha alvorlige bivirkninger. Det som ikke har kommet klart nok frem er at i dag er det veldokumentert at mange av disse barna, ut fra de rette indikasjonene, kan ha meget god effekt av sentralstimulerende medikamenter (www. ADHD-foreningen, Barkley, 2006, Adelman, 2001). I tillegg kan positiv virkning på uro, konsentrasjon og impulsivitet føre til økt selvfølelse hos barnet. Barnet kan få en opplevelse av å kunne fungere som andre barn (Åsheim et al., 2001) De fleste barn er aktive, og det er normalt. Det er når atferden blir klart ekstrem for deres alder at barnet bør sjekkes i forhold til oppmerksomhet, aktivitet og impulsivitet.

Det er endel lærere og fagfolk som mener at forekomsten av barn som sliter med konsentrasjon- og oppmerksomhetsvansker i dagens samfunn er økende. Andersson, Ose og Sitter (2005) har gjennomført en undersøkelse i 2003/2004 som viste at i Norge hadde det den siste fireårsperioden vært en økning fra 7% til 16% av barn og ungdom som ble henvist til Barne- og ungdomspsykiatriske poliklinikker (BUPP) for hyperaktivitet/konsentrasjonsvansker. Forekomsten av barn/ungdom i populasjonen med oppmerksomhetssvikt og konsentrasjonsproblemer- med og uten hyperaktivitet synes å ligge

på mellom 3 og 5 % i vestlige land (Øgrim & Gjørsum, 2002). Dette tyder på at det kan finnes 30000-50000 barn med denne type lidelse i landet. De samme prevalensetallene har man også funnet i USA (Barkley, 2006; Adesman, 2001). Men det som er av betydning er hvordan man definerer denne tilstanden. Forskjeller i prevalenstall kan komme av kulturelle forskjeller og at det benyttes forskjellige diagnose- og vurderingsmål (Adesman, 2001). Aase (2007) refererer til studier som har funnet at ADHD også eksisterer i ikke-vestlige land. F.eks i Sør-Afrika ble det funnet en prevalens på 5.5 % blant barn i alderen 6-16 år og i Brasil en gjennomsnitt prevalens på 5.8 % blant barn i aldersgruppen 6-15 år. Yang et al. (2004) har gjort et studie på DSM-IV subtyper blant kinesiske barn. De fant forskjeller i alder, komorbiditet og sosial fungering . Flere studier på dette området burde gjøres. Data fra USA viser også at lidelsen er noe mer vanlig i middel-og lavere-middel klasse (Barkley, 2006). Det er en overhyppighet av gutter med ADHD. Forholdet mellom gutter og jenter er 4:1 i epidemiologiske utvalg og 7:1 i utvalg henvist til poliklinisk behandling (Åsheim et al., 2001.; Biederman et al., 2006) Det er altså betydelig flere gutter som blir diagnostisert med denne tilstanden. Det kan foreligge en underdiagnostisering når det gjelder jenter med ADHD fordi deres problemer kan arte seg forskjellig fra gutters problematikk, f.eks er de ofte uoppmerksomme og glemsomme uten å ha hyperaktiviteten, de kan lett bli oppfattet som ”dag-drømmere” (Nadeau et al., 1999). Kanskje burde ”cutoffs” ligge lavere for jenter enn for gutter når det gjelder Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-IV kriteriene. ADHD-inattentiv type (uten hyperaktivitet) oppfyller ofte ikke kravet om start før 7 års alder for å stille diagnose. Denne typen er også oftere assosiert med lesevansker og mindre risiko for komorbiditet av andre tilstander (Barkley, 2006). I de senere år har man blitt mer oppmerksomme på jenter med denne problematikken, og det kan være grunnen til at andelen av ADHD er høyest hos jenter i gruppen 6-7 år. Hovedvekten av gutter er i aldersgruppen 8-13 år (Åsheim et al., 2001). Minst 75 % vil fortsatt ha ADHD etter de har blitt voksne, og da er andelen kvinner som har denne tilstanden økt (Sagvolden & Sergeant, 1998; Barkley, 2006; Adesman, 2001).

I dag blir flere barn diagnostisert med denne problematikken, selv om man må regne med at det til alle tider har vært personer som har hatt denne lidelsen i såpass omfang at det har virket inn på dem i hverdagen. Det er også mange voksne i dagens samfunn som sliter med disse problemene og blir utredet for ADHD i voksen alder. Barn med ADHD kan slite med problemer på flere områder, som f.eks skole, venner og fritidsaktiviteter. Det bør derfor være

en multimodal, dvs. en sammensatt behandling. I denne behandlingen bør det i tillegg til medisinerer være et tilbud om foreldreveiledning (PMT) og skoletiltak (www.ADHD foreningen; Barkley, 2006; Barkley, 1995; Øgrim & Gjørum, 2002) Stikkord som ansvarsgrupper og individuell opplæringsplan (IOP) er nyttige i et samarbeid. Ved trass og ulydighet hjemme er PMT et godt tilbud.

Jeg skal i denne oppgaven fokusere på den medisinske behandlingen av ADHD, selv om det ikke utelukker annen behandling. I det kliniske miljøet i dag regnes medisinerer som en trygg behandling med få bivirkninger for de fleste barn. Preparatene som er aktuelle er ikke vanedannende i de anbefalte doseområdene (Sosial- og helsedirektoratet, 2005; Barkley, 2006). Funn har ennå ikke vist at ikke-farmakologisk behandling er mer effektiv enn medisinerer ved behandling av ADHD-symptomer. Derimot er f.eks veiledning og informasjon til foreldre og lærere et verdifullt tillegg som er med på å styrke behandlingen (Brown et al., 2005; Adelman, 2001; Greenhill et al., 1996). I The Multimodal Treatment Study of Attention- Deficit Hyperactivity Disorder (MTA studien) fra USA ble det fordelt 579 barn i alderen 7-10 år med ADHD i 4 grupper. En medisingruppe, hovedsakelig Ritalin, en atferdsmodifiserende gruppe med hjelp til familie og skole, en gruppe som kombinerte disse to og til slutt en gruppe som fortsatte som ”vanlig”, som regel med noe sentralstimulerende medikament og noe rådgivning til foreldre (Zeiner, 2004; Brown et al., 2005) Det man fant etter 14 måneder var at de som viste størst bedring var de som hadde fått Ritalin etter systematisk doseringsregime alene, eller sammen med atferdsmodifiserende behandling. Det var heller ingen tegn på at effekten forsvant over tid. Også når det gjaldt sosiale ferdigheter viste det seg at Ritalin hadde positiv effekt på barnet.

Hva er ADHD?

På 1950-tallet oppstod begrepet MBD, Minimal Brain Damage. Dette fordi man antok at hyperaktivitet skyldtes hjerneskade. Men på 1960 og 70-tallet fikk man mer kunnskap om MBD, om årsaker og behandlingsformer. I dag ansees dette begrepet som alt for vidt og upresist da det rommer forskjellige funksjonsproblemer hos barn (Zeiner, 2004).

DAMP (Deficits in Attention, Motor control and Perceptions) er også en betegnelse som ble innført på 1980-tallet av professor Gilberg i Sverige. Disse barna kjennetegnes ved at de har flere problemer samtidig, men i dag blir begrepet lite brukt internasjonalt. Det man ser i dag er at mange av barna med konsentrasjons- og oppmerksomhetsvansker har problemer med

motorikk, noe DAMP-begrepet fanget mer opp enn diagnosebegrepene i dag gjør (Barkley, 2006). Det er også en økt risiko for at barn med ADHD også har DCD (Developmental Coordination Disorder), på norsk koordineringsforstyrrelser. DCD innebærer at barna sliter med motorikk og koordinasjon (Barkley, 2006). Det ble etter hvert fokusert mer på at disse barna hadde svikt i evnen til vedvarende oppmerksomhet og impulsivitet og at hyperaktiviteten var sekundær (Gjærum & Ellertsen, 2002). Dette viste seg da DSM-diagnosene ble revurdert i 1980 og tilstanden skiftet navn fra "Hyperkinetic reaction of childhood" i DSM-II 1968 til "Attention Deficit Disorder" som vektla oppmerksomhetsproblemene og impulsiviteten som hovedproblemene. Hyperaktivitet kan sees ved mange forskjellige lidelser og kan være veldig situasjonsavhengig.

I DSM-IV som blir brukt i dag kalles diagnosen "Attention Deficit/ Hyperactivity Disorder". Her fremkommer det også at mange kan ha oppmerksomhetsproblemer uten å være hyperaktive. Det er derfor blitt tre undergrupper: "Predominantly Hyperactive/Impulsive Type"- disse barna er hovedsakelig hyperaktive og impulsive, "Predominantly Inattentive Type" hvor de i første rekke sliter med konsentrasjonsproblemer, og kombinasjonen av de to "Combined Type". Også på dette området er det delte oppfatninger. Barkley (2006) mener at det bør være flere subtyper enn det DSM-IV nå har. "Combined type" mener han bør deles inn i med og uten atferdslidelse (CD). Hyperaktiv-impulsiv type bør deles inn i kombinert type, førskole-type med bare trasslidelse (ODD) og de som blir værende som såkalt "sub-threshold combined types". Han foreslår også at en uoppmerksom-type bør deles inn i "tidligere kombinert type", "sub-threshold kombinert type" og "sluggish-kognitiv tempo". Dette for å differensiere bedre (Barkley, 2006). Fremtiden vil vise om dette er noe som vil bli en del av diagnose-manualen.

The International Statistical Classification of Diseases (ICD-10) er det offisielle diagnosesystemet i Norge, selv om det i fagmiljøene er ADHD betegnelsen som blir mest brukt. I ICD-10 blir betegnelsen hyperkinetisk forstyrrelse brukt (WHO, ICD-10, 1992). Symptomene er også her impulsivitet, oppmerksomhetsvansker og hyperaktivitet. Symptomene må, både etter DSM-IV og ICD-10, være oppstått før 7 års alder (i ICD-10 før 5 år) og være tilstede i minst to sammenhenger, f.eks på skole og hjemme. Vanskene skal skape problemer for barnet og/eller omgivelsene for at diagnosen skal kunne settes (Gjærum & Ellertsen, 2002). DSM-IV differensierer bedre enn ICD-10 når det gjelder undergrupper. Barn

som ikke har hyperaktiviteten, men oppmerksomhetsproblemer og impulsivitet blir etter ICD-10 klassifisert under ” Andre spesifiserte atferdsforstyrrelser og følelsesmessige forstyrrelser som vanligvis oppstår i barne- og ungdomsalder” (WHO,ICD-10, 1992). Flere får ADHD diagnose med DSM-IV, ca.3-5%, enn hyperkinetisk diagnose med ICD-10, ca.2%, (Barkley, 2006).

Det kan være mange forskjellige måter lidelsen viser seg på hos barn, og komorbiditeten er høy. Opp mot 84% av barn som blir henvist med ADHD har sannsynlig trasslidelse (ODD) (Barkley, 2006), noe som kan vanskeliggjøre behandlingen. Tilleggsviser som atferdsproblemer, emosjonelle problemer og lærevansker er ikke uvanlig. Barn med ADHD sliter ofte på skolen fordi de ikke klarer å konsentrere seg om en ting. De ”faller” ofte ut og må fanges opp av læreren. I tillegg kan de være impulsive, og buse ut med svar eller si ting som ikke passer i situasjonen. Å vente på tur er ofte et stort problem for dem. Ofte skifter de fra aktivitet til aktivitet fordi de ikke klarer å holde fokus over litt tid. Denne atferden kan igjen føre til sosiale problemer som å skaffe seg venner fordi de ikke klarer å lese de sosiale tegnene godt nok. Ofte føler andre seg ”overkjørt”. I tillegg kan disse barna ha en ganske aggressiv atferd, noe som kan være en medvirkende årsak til at vennskap blir kortvarige. Motorisk ”klomsethet” kan medføre at de ufrivillig snubler i andres ting eller at ting blir ødelagt og kan medvirke til å forsterke synet på disse barna som ”bråkmakere”. Særlig gjelder dette gutter med ADHD (Barkley, 1990).

I noen sammenhenger kan disse barna bli sett på som morsomme og litt ”gale” , de kan finne på ting som f.eks å balansere på en høy kant eller klatre opp på taket. De kan fort bli klassens ”klovn”. Er det noe som interesserer dem og fanger deres interesse kan de sitte rolig lenge om gangen. De kan f.eks klare å konsentrere seg om et dataspill eller lego. Disse barna som gruppe ligger noe lavere når det gjelder IQ som snitt. Det er imidlertid store forskjeller, mange er ofte oppvakte oppvakte barn, men har problemer med bl.a å strukturere seg (Gjærum & Ellertsen, 2002).

Årsaker

Opp gjennom årene har det vært diskutert mye når det gjelder hva som kan være årsaken til at barn får ADHD. Ennå har man ikke klart å finne et klart svar, og det er vanskelig å si utifra det enkelte barnet hvorfor det har utviklet ADHD. Sannsynligvis er det flere faktorer som

virker sammen (Øgrim & Gjærum, 2002) Jeg vil her kort nevne at det er funnet to hovedgrupper (Gjærum & Ellertsen, 2002): kognitive modeller som vektlegger avvikende informasjonsprosessering, og nevrobiologiske modeller som vektlegger genetiske faktorer og deres innvirkning på strukturelle og biokjemiske forhold i hjernen. Barkley er et fremtredende navn i ADHD forskningen, og hans teori (som hører innunder gruppen av kognitive modeller) går ut på at disse barna har svikt i inhibisjon, noe som igjen fører til svikt i personens eksekutivfunksjoner (Gjærum & Ellertsen, 2002; Barkley, 1990). Eksekutivfunksjoner omfatter bl.a planlegging, problemløsning, impuls kontroll, vurdering av konsekvenser, fleksibilitet, atferdsendring ut ifra tilbakemelding, abstraksjon o.l (Lezak, 2004). Det er de frontale områdene som viser seg å være viktige når det handler om eksekutivfunksjoner. Barn med påviselige skader i de prefrontale områdene av hjernen vil få en atferd som kjennetegnes av vansker med oppmerksomhet, dårlig impuls kontroll og problemer med regulering av emosjoner og motivasjon. De vil også ha problemer med å planlegge og organisere. Disse impulsive barna sliter ofte med å kunne bruke tidligere erfaringer til å handle i nye situasjoner, de har f.eks vansker med å huske avtaler og tid. Når det gjelder sentralstimulerende medikament vil det primært være nevrobiologiske teorier man vektlegger, slik som i studiet til Sagvolden et al. (1998).

Det er flere risikofaktorer som spiller inn. Feilernæring kan føre til at barn utvikler problematferd (Jianghong & Raine, 2006). I utviklingsland som Afrika lider ca 1/3 av barna av feilernæring. Dyrestudier har vist at feilernæring kan føre til svekkelse av nevropsykologisk fungering og øker nevrotoksitet som igjen predisponerer for eksternaliserende atferd (Jianghong & Raine, 2006). Tillegg i kosten som vitaminer og proteiner har vist seg å kunne forbedre problematferd hos barn. F.eks foregår det mye forskning rundt omega-3 fettsyrer som synes å virke positivt på negativ atferd, men foreløpig er ikke funnene entydige (Stevens et al., 1996). Forskjeller i forekomst av ADHD geografisk kan ha flere årsaker. Det man har funnet er at misbruk av stoffer som kokain og amfetamin som er dopaminagonister fører til en nedjustering av dopaminsyntesen, og dette vil vedvare noen uker etter man har sluttet å innta stoffet (Sagvolden & Sergeant, 1998). F.eks vet man at i sør-amerikanske land som Columbia er det mye blandingsmisbruk, og et spørsmål blir da om disse barna som adopteres fra dette landet har flere ADHD-lignende problemer enn barn adoptert fra f.eks Kina? Ofte har man få opplysninger om moren og svangerskaphistorien når barnet kommer f.eks fra Columbia. Kjente risikofaktorer i svangerskapet er mors røyking,

alkoholmisbruk, fødselskomplikasjoner og prematur fødsel (Barkley, 2006). Forurensning er også en risikofaktor for å utvikle problematferd og økt aktivitet hos barn, som f.eks PCB. Ved hjelp av rottestudier viser Sagvolden & Sergeant (1998) til funn som støtter dette. Blyforgiftning i førskolealder (0-3 år) er også funnet å ha sammenheng med utvikling av ADHD-symptomer. Andre risikofaktorer er hodetraume, hjernehypoksi, tumor og infeksjoner i de første leveår (Barkley, 2006). Det er liten uenighet om at genetiske og nevrologiske faktorer spiller den største rollen når det gjelder ADHD (Barkley, 2006; Adesman, 2001; Sagvolden & Sergeant, 1998).

Det man også har funnet når det gjelder barn med ADHD er at opptil 15-20% av mødre og 20-30% av fedre kan ha ADHD samtidig som deres barn. Søskene til barn med ADHD er også utsatt for større risiko, ca 26% (Barkley, 1995; Adesman, 2001). Foreldre med ADHD har ofte ikke samme forutsetninger som andre til å være stabile omsorgspersoner. I tillegg til at det å ha barn med ADHD kan være en konfliktkilde i seg selv (Barkley, 2006). Det har vist seg at forhold rundt barnet påvirker utviklingen av ADHD og komorbide tilstander (Øgrim & Gjærum, 2002). F.eks det å ha ustabile omsorgspersoner. Når man gjør et anslag over tvillingsstudier som er gjort på området synes det å være et rimelig arvelighetsestimat på rundt 70% for symptomer hos norske tvillinger (Øgrim & Gjærum, 2002). Av naturlige grunner er det små utvalg når det gjelder tvillingstudier her i landet, men de tilsvarende tall er funnet i relativt store studier i andre land. F.eks i studiet til Nadder et al. (1998) hvor de hadde et utvalg på 900 tvillingpar fra Virginia Twin Study of Adolescent Behavioral Development (VTSABD). Funn fra denne og lignende studier viser at ADHD i veldig stor grad er påvirket av gener og det er vanlig å finne et arvelighetsestimat på 70-80% i tvillingsstudier (Barkley, 2006; Nadder et al., 1998; Martin et al., 2002).

Nyere tids forskning (Clarke et al., 2002) som benytter seg av electroencefalografi (EEG) viser at barn med ADHD i motsetning til "normale" har økt theta-aktivitet i frontale områder, økt posterior delta og senket alpha og beta-aktivitet i posteriore områder. Man snakker om en såkalt theta/beta ratio, økt theta-aktivitet og senket beta-aktivitet hos barn med ADHD (Barkley, 2006). Ennå er det ikke forsket nok på dette, men biofeedback programmer som behandlingsform kan hjelpe barn med ADHD. De kan selv lære seg å kontrollere hjernebølgene til normale nivåer vha dataprogram. I dag er det sentralstimulerende medikasjon som i hovedsak blir benyttet og studier har vist at opp mot 80% av pasienter med

ADHD har klinisk signifikant nytte av medikasjon (Clarke et al., 2002; Barkley, 2006; Adelman, 2001). Forskning på evoked response mønster (ERP) har funnet at barn med ADHD responderer under terskelnivå på stimuleringen når det gjelder vedvarende oppmerksomhet og inhibering. Medisiner har vist seg å kunne korrigere dette (Barkley, 2006).

Sentralstimulerende medikamenter

Dekstroamfetamin (Dexedrine) og metylfenidat (Ritalin) er blant de mest brukte sentralstimulerende midler i USA (Barkley, 1990; Barkley, 2006). Metamina og Dexamin er også medikamenter som inneholder dekstroamfetamin, men i denne oppgaven vil jeg forholde meg til Dexedrine. Concerta er også et metylfenidatpreparat, men i denne studien er det Ritalin som er benyttet, og som vil bli omtalt. Historisk var amfetamin det første sentralstimulerende medikamentet som ble brukt til hyperaktive barn. Amfetamin ble gitt til barn for å motvirke hodepine etter røntgenundersøkelse av hjernen som ble gjennomført av Bradley og medarbeidere i 1937. Disse barna hadde lærevansker og konsentrasjonsproblemer, og dette medikamentet reduserte tydelig disse symptomene (Zeiner & Broch, 2002). Metylfenidat ble introdusert på 60-tallet (Sund & Zeiner, 2002). Andre aktuelle medikamenter ved ADHD er atomoxetin (Strattera), trisykliske antidepressiva (Tofranil) og klonidin (Catapressan). Disse er ikke sentralstimulerende medikamenter (Zeiner, 2004). I Norge er det Ritalin som er det "ledende" midlet innen ADHD-behandling i dag. Dexedrine har ikke generell markedsføringstillatelse i Norge, det er et uregistrert legemiddel slik at legen må søke om godkjenning for dette middelet. I dag heter det at Ritalin skal være prøvd ut før et annet medikament prøves, som f.eks Dexedrine. Det heter at ved utilstrekkelig effekt av metylfenidat kan amfetamin forsøkes. Begge disse medikamentene virker direkte på kjernesymptomene ved ADHD-, konsentrasjonsproblemer, hyperaktivitet og impulsivitet (Zeiner, 2004). Virkestoffet i Ritalin er metylfenidat og i Dexedrine er det dekstroamfetamin, disse stoffene er svært like i forhold til virkning og bivirkninger. Ritalin virker hovedsakelig ved å blokkere dopamintransporten, og Dexedrine ved å øke dopaminfrigjøringen. (Zeiner, 2004; Sagvolden et al., 1988; Barkley, 2006). Metylfenidat (Ritalin) er noe mindre potent enn dekstroamfetamin (Dexedrine), og derfor lettere å justere dosestørrelse og dermed normalisere redusert dopaminerg fungering (Sagvolden & Sergeant, 1998). Man regner en 1:2 ratio for disse medikamentene, dvs. at dekstroamfetamin kan bli administrert som halvparten av metylfenidatdose (Adelman, 2001). Primært virker de ved å øke aktiveringen av dopamin og noradrenalin. Disse finnes i hele hjernen, men har høyest konsentrasjon i de frontale områder,

i de såkalte fronto-striatale baner, som tidligere nevnt ansees som det området barn med ADHD avviker fra normale. Medikamentene fører til økning av tilgjengeligheten av disse stoffene som igjen fører til at barnet klarer å hemme atferd og konsentrere seg om en oppgave. Sannsynligvis virker de først og fremst gjennom påvirkning av signaloverføringen i de fronto-striatale områder (Zeiner, 2004; Sagvolden & Sergeant, 1998; Barkley, 2006). Dopamin og noradrenalin synes å være viktig for akkurat det å "hemme" atferd. Dette igjen fører til at barnet lettere kan tilegne seg kunnskap og holde oppmerksomheten over tid. Det har vist seg at disse stoffene øker prestasjoner i forhold til vigilanssmål (evne til fokusert oppmerksomhet over tid), impuls kontroll, finmotorikk og reaksjonstid (Barkley 1995; Zeiner, 2004) Det er også funnet at barn med ADHD har genetisk hypofunksjonelt dopaminsystem som igjen fører til at de profiterer på forsterkning som følger kort tid etter en handling. Sentralstimulerende medikamenter forlenger "delay-of-reinforcement" gradienten (Sagvolden et al., 1988). Kort "utsettelses-gradient" og svekket "utslukking" kan forårsake impulsivitet og hyperaktivitet. Dette kommer sannsynlig av et dysfunksjonelt mesolimbisk system. Signalstoffet dopamin gir nervecellene beskjed om at det er en forandring som det er verdt å lagre/lære. Derfor er det viktig med umiddelbar forsterker fordi "utsettelses-gradienten" er brattere og kortere for ADHD barn enn for normale barn (Sagvolden et al., 1988). Barna reagerer mer på den aller siste forsterkeren og det er atferden som kommer umiddelbart før som blir forsterket. Siden disse barna har et utslukkingssystem som virker tregere eller mer variabelt så kan dette føre til at dysfunksjonell atferd ikke vil bli borte og de får en mer variabel atferd. F.eks har disse barna ofte problemer med tester av typen go/no go (De skal trykke ved et symbol, og ikke et annet). Dette tyder på problemer med vedvarende oppmerksomhet. (Sagvolden et al., 1998; Aase & Sagvolden, 2006). Et viktig prinsipp når det gjelder barn med ADHD er nettopp at de trenger umiddelbar belønning. Medikamenter som Ritalin og Dexedrine forandrer ikke de genetiske komponentene og effekten har vist seg å ikke være vedvarende (Sagvolden & Sergeant, 1998). I en studie med rotter som fikk sentralstimulerende medikamenter (Ritalin, Dexedrine) ble det funnet at dosestørrelse påvirket responsraten. På lav og medium dose Ritalin (opp til 9mg/kg) økte antall hull rottene gikk til for å oppnå belønning, men sank når de fikk høye doser metylfenidat. Rottene viste da mer stereotypisk og perseverende atferd. Dette er også funnet ved høye doser av amfetamin (Sagvolden et al., 1988).

Medisinene forbedrer ikke intelligensen, men i noen tilfeller kan barna vise forbedring av deres kort-tids hukommelse (Barkley, 1995; Gjærum & Ellertsen, 2002). Det som også har

vist seg i de samme studiene er at barna klarer å benytte det de allerede har lært bedre og at de klarer å organisere stoffet de lærer mer effektivt. Akkurat som barn med diabetes bruker insulin, må barn med ADHD bruke medikament som øker aktiviteten i hjerneområdet som er underaktivt. For begge medikament er effekten temporær slik at barna ofte må ta det over lengre tid. Et annet tema som har vært aktuelt i debatten om sentralstimulerende medikamenter og ADHD er risiko for misbruk. Det har vist seg at behandling med sentralstimulerende medikamenter faktisk reduserer risikoen for misbruk, og ikke omvendt som mange tidligere har trodd . Tilleggsproblemer som aggressivitet og opposisjonell atferd ser man også ofte blir redusert (Barkley, 2006; Gjørnum & Ellertsen, 2002; Adesman, 2001). Det har i den siste tiden vært diskutert, bl.a i media om sentralstimulerende medikament som gis til barn med ADHD øker risikoen for hjerteproblemer og plutselig død. Dette er ikke funnet å være tilfelle (Wilens et al., 2006). Det er ikke funnet at det er en forhøyet risiko for plutselig død hos barn som får sentralstimulerende medikamenter sammenlignet med den generelle populasjon (Wilens et al., 2006).

Det bør nevnes at det er positivt at det blir satt søkelys på virkning og bivirkning av sentralstimulerende medikamenter og ADHD. Barn med ADHD er ikke en homogen gruppe som alle vil ha effekt av en type behandlingsform. Noen profiterer bra på medisiner, men optimal effekt vil de antagelig ha større sjans for å oppnå med en kombinasjonsbehandling, som f.eks tilrettelegging hjemme og på skole i tillegg til medisiner. Som tidligere nevnt kan medisiner være med på å hjelpe barn med oppmerksomhets-og konsentrasjonsproblemer og få frem det positive de ofte har i seg. Men flere kan ha tilleggsproblematikk som angst, depresjoner etc som også trenger å behandles. Det er selvfølgelig ikke alle barn som har positiv effekt av medisiner, og det er viktig å være klar over at det finnes mange forskjellige behandlingsmetoder i dag, men dette vil gå ut over rammene for min oppgave. Jeg vil nå komme inn på tidligere studier som har tatt for seg sammenligning av Ritalin og Dexedrin.

Tidligere forskning som sammenligner Ritalin og Dexedrine

Få studier har sammenlignet effekten av Ritalin (metylfenidat) og Dexedrine (dekstroamfetamin). Fordelen ved at barn prøves ut på 2 forskjellige medikament er at sjansen for å finne et preparat som barnet har effekt av er større og med færre bivirkninger. Studier viser at opp mot 80 % av barna som blir prøvd ut på begge medikament responderer enten på Dexedrine eller Ritalin, eventuelt begge (Efron et al., 1997 ; Elia et al., 1990; Barkley, 2006) I

studiet til Elia et al. (1990) viste det en 98 % forbedring i oppmerksomhet og motorisk rastløshet fra baseline når begge medikament ble utprøvd. Dette var et såkalt ”inpatient” program med ”vide” dosestørrelser. Teamet i dette studiet hadde også kunnskaper nok til å skille atferdsendringer fra bivirkninger da de hadde både psykologisk og medisinsk erfaringsbakgrunn. Ofte har antatte ikke-respondere endret atferd (negativt) pga bivirkninger, det kan være vanskelig å skille ikke-respondere fra de som har bivirkninger (Elia et al., 1990).

I Norge i dag er vanlig rutine ved medisintprøving ved ADHD-diagnose at barnet først prøves ut på Ritalin, og hvis ikke dette fungerer blir det prøvd ut på et annet medikament. På denne måten kan utprøvsperioden bli unødvendig lang. Tidligere studier har funnet at det er flere barn med ADHD som ikke responderer på Dexedrine, men som responderer på Ritalin og omvendt (Elia et al., 1990; Manos et al., 1999; Barkley, 2006). Dette viser nyttigheten av et utprøvsdesign hvor begge medikamentene blir prøvd ut. På denne måten kan barna få en mer effektiv utprøving og større sjanse for å finne riktig medikament. I tillegg hender det jo at barn kan få flere og plagsomme bivirkninger på ett medikament, men ikke nødvendigvis på et annet. I studien til Efron et al. (1997), som er det første studiet som viser forskjellig virkning av Dexedrine og Ritalin, viste særlig lærerversjonen (Conners teacher rating scale) forskjeller, særlig for Ritalin. Denne tendensen viste seg også på foreldre versjonen, men ikke så markant. 10% flere foreldre foretrakk Ritalin fremfor Dexedrine. I følge foreldre var det 70.4% av barna som hadde forbedret oppmerksomhet på Dexedrin og 74.2% av barna på Ritalin. Hvis barna ikke responderte på Dexedrine, viste det seg at mellom 50% og 82% responderte på Ritalin, og mellom 39% og 79.4% som ikke responderte på Ritalin responderte på Dexedrine. Bare 1 av 125 responderte verken på Dexedrine eller Ritalin. De med alvorligst symptomer ved baseline viste også størst forandring med behandling. Dette er også funn som er blitt bekreftet i andre studier. Elia et al. (1990) fant at 46 av 48 barn responderte på minst et medikament. 79% responderte på Dexedrine og 88% på Ritalin. Det ble heller ikke her funnet signifikante gruppeforskjeller mellom de to medikamentene.

Når det gjelder bivirkninger ble det i en studie (Efron et al., 1997) funnet at Dexedrine gav mer problem med innsovning, irritabilitet, engstelighet og tristhet enn Ritalin. Dårlig matlyst var et problem både ved Dexedrine og Ritalin. I denne studien fant de også at Dexedrine slo noe høyere ut når det gjaldt alvorlighet enn Ritalin, selv om forskjellene ikke var store. I dette

studiet ble Barkley Side Effect Rating Scale (SERS) benyttet. Det man også fant var at inadekvat dose var den mest sannsynlige grunnen for opprinnelig henvisning for såkalte ikke-respondere, da 7 av 8 "ikke-respondere" på metylfenidat kunne utskrives på en høyere dose (Efron et al., 1997). I et annet studie (Elia et al., 1990) fant de at søvnproblemer og problemer med appetitt var vanlig på begge medikament, og at 3 av 48 barn fikk alvorlige bivirkninger på Dexedrine og 4 av 48 på Ritalin vurdert på Subject Treatment Emergent Symptom scale (STESS) og Children's Psychiatric Rating Scale (CPRS).

I en studie ønsket de å se på resultatene av en serie med lese- og matte-evner gjennom et dobbelt-blind kryss-over studie som sammenlignet metylfenidat, dekstroamfetamin og placebo (Elia et al., 1993). 2 timer etter medisinerings (kl 11) hver dag fikk de administrert spesifikke lese- og matteoppgaver. Fem minutter på hver oppgave. Læreren vurderte den daglige atferden ved å bruke Conners 10-item Abbreviated Teacher Rating Scale (ABTRS). Oppmerksomheten ble målt ved Continuous Performance Test (CPT). I denne studien ble barna fordelt ved randomisering til hvilket medikament de skulle få etter en 2 ukers baseline periode. De fant at bare dekstroamfetamin ble funnet å være signifikant bedre enn placebo. Barna gjorde flere forsøk på dekstroamfetamin enn på metylfenidat på matteprøvene, selv om også metylfenidat var bedre enn placebo. Når det gjaldt lesing gjorde barna det bedre både på dekstroamfetamin og metylfenidat. Igjen viser det seg at barna gjør flere forsøk på medisin enn placebo, de gir ikke så lett opp. Denne studien gikk over bare 12 uker, så det er behov for studier som går over lengre tid og ser på virkelige prestasjoner i klasserommet. Dette er i overensstemmelse med rottestudiet til Sagvolden et al. (1988), hvor det ble funnet at rottene gjorde flere forsøk for å oppnå belønning når de fikk sentralstimulerende medikamenter, men ikke for høye doser (gjaldt både metylfenidat og amfetamin).

En annen problemstilling som har blitt reist er om barns vekst påvirkes av sentralstimulerende medikamenter, og om det er forskjeller på disse medikamentene. Gross (1976) fant at det for de første tre årene synes det å være en viss nedgang i vekt sammenlignet med forventede normer, men senere år viser en reversert tendens. Både for metylfenidat og dekstroamfetamin var det et signifikant nedgang i vekt, men bare for det første året. Ved de siste målingene var det signifikant økning av vekt. For høyde var det ikke tilsvarende nedgang når man ser på høyde i de første 3 år, men ved siste målinger var det signifikant økning. Dette tilsvarer en ca økning på 3.5 kg og 2.1 cm over forventede normer. Resultatene viste også en tendens at eldre

barn viste større vekt og høyde økning enn yngre. Den største nedgangen i vekt var hos overvektige barn, altså en fordel. Både på metylfenidat og dekstroamfetamin kunne man se en tendens til en nedgang like etter medikamentstart, men som stabiliserte seg i ungdomsårene. Dette var i hovedsak et retrospektivt studie (de så på høyde og vekt hos barn de tidligere hadde behandlet) hvor de studerte barn med hyperkinetisk syndrom fra barndom og inn i ungdomsårene (60 på metylfenidat og 24 på dekstroamfetamin). Gjennomsnittlig varighet var 5.8 år for metylfenidat, og 6.8 år for dekstroamfetamin. Dette tilsvarer funn som er gjort av nyere dato. Sund og Zeiner (2002) fant at noen få barn som begynte på sentralstimulerende medikament har redusert vektøkning det første året, men at dette hentes igjen over tid. Dette var også hyppigere på amfetamin. I denne studien ble 68 hyperaktive gutter behandlet med amfetamin og 23 med metylfenidat. Disse var mellom 3-10 år, og ble behandlet i minimum 1 år med medikament (Sund & Zeiner, 2002).

Et nyere studie har funnet forskjeller i EEG-mønster mellom såkalte gode respondere av metylfenidat og dekstroamfetamin. De som responderte bra på metylfenidat hadde en større theta/beta ratio og mindre relativ delta over alle hjerneområder, enn de som responderte bra på dekstroamfetamin. Dette tyder på at de to kan ha gruppene har forskjellig underliggende elektrofysiologiske abnormaliteter (Clarke et al., 2002). En annen studie som støtter forskjeller i effekt av disse medikamentene er gjort på pasienter som har utviklet ADHD symptomatologi som et resultat fra prenatal alkohol eksponering, såkalt føtalt alkohol syndrom (FAS). Av 23 pasienter responderte 22% på metylfenidat, og av 19 pasienter responderte 79% på dekstroamfetamin. Dette kan reflektere den forskjellige virkningen disse har på det mesolimbiske-dopaminerge system (O'Malley et al., 2000).

Hensikten med oppgaven

Siden det er gjort få studier som sammenligner Dexedrine og Ritalin hadde jeg et ønske om å se nærmere på dette i min oppgave. I dag er det vanlig at barna først skal prøves ut på Ritalin (www.helsetilsynet.no; Øgrim & Gjørum, 2002), men det har vært flere tilbakemeldinger om at barna har blitt opplevd som mer tilbaketrukkne og ”mistet seg selv”. I tillegg er det flere som bare responderer på Dexedrine (Sund & Zeiner, 2002). Selve utprøvningsperioden blir ofte også unødvendig lang når barnet prøves ut på ett og ett medikament om gangen. Det er få studier som direkte sammenligner effekten av Ritalin og Dexedrine, men studier som er gjort peker mot at ved å prøve ut begge medikamentene øker man sannsynligheten for positiv

effekt og reduserer antallet som får bivirkninger. Dette er hovedsakelig studier utført i USA og generaliserbarheten til norske forhold kan være et problem. Kulturforskjeller kan påvirke, f.eks kan rutiner for utredning, diagnosefastsettelse og behandling av ADHD være annerledes i USA enn i Norge. I tillegg til at skolesystemet er organisert annerledes. Derfor blir det viktig og se på norske forhold. Dette hadde jeg lyst til å gjøre i min oppgave. Er det slik at barn i Norge, slik som det har vist seg f.eks i USA, kan få et bedre tilbud hvis både Ritalin og Dexedrine blir en del av utprøvningsdesignet her i landet? Behandling med sentralstimulerende medisiner er dokumentert å være den mest effektive behandlingen ved ADHD (Zeiner, 2004; Brown et al., 2005; Barkley, 2006). I Norge benyttes Ritalin i stor grad og Dexedrine i svært liten grad. Mange steder er det slik at man ikke prøver ut Dexedrine hvis det viser seg at Ritalin ikke har effekt eller medfører bivirkninger. Det er også slik at en del fortsetter Ritalinbehandling selv om effekten ikke er optimal eller det oppstår bivirkninger. Design og metode for utprøving varierer mye, og det er behov for mer kunnskap om hva slags design og hvilke metoder som er best egnet for å fange opp virkning og bivirkning ved medikamentell behandling. Siden få studier tidligere er blitt gjort på dette området, særlig i Norge, var det også interessant for meg å se om det var forskjell på hvilket preparat barna responderte på og om bivirkningene var forskjellige ved de to preparatene slik tidligere studier har funnet (Elia et al., 1990; Efron et al., 1997).

Problemstillinger

- 1) Bekrefter denne studien tidligere funn som viser at Dexedrine og Ritalin bidrar til å bedre oppmerksomhet, redusere impulsivitet og hyperaktivitet og å bedre sosial atferd sammenlignet med placebo?
- 2) I hvilken grad fører Dexedrine og Ritalin til bivirkninger sammenlignet med placebo, og gir disse behandlingene forskjellige bivirkninger?
- 3) Er det slik at de av barna som responderer på Dexedrine også responderer på Ritalin? Er det en differensiell effekt mellom medikamentene?
- 4) I hvilken grad samsvarer testdata og atferdsdata når det gjelder å måle medisinrespons?

I hvilken grad samsvarer foreldrevurderinger og lærervurderinger når det gjelder å måle medisinsrespons?

5) Hvilke testmål er mest sensitive for medisineffekt? Er det læringseffekt av testene?

De tre første problemstillingene kan kalles effektproblemer da de skal undersøke effekten eller virkningen av behandlingen. De to siste problemstillingene tar for seg hvilke tester og atferdsobservasjoner som benyttes og validiteten av disse, såkalte målingsproblemer.

METODE

Nevroteamet

Nevroteamet BUP Østfold har spesialistkompetanse på utredning og behandling av barn og unge som har vansker av overveiende nevropsykiatrisk karakter. Det er et fylkesdekkende team, og BUPP`ene i Østfold kan henvise saker hvor de trenger supplerende nevropsykiatrisk utredning. Barn med oppmerksomhetsproblemer er en gruppe som ofte henvises for bl.a nevropsykologisk testing. Siden mai 2004 har BUPP`ene i Østfold hatt mulighet til å henvise barn og unge til såkalt "Qb-test pakke" til nevroteamet. Denne testpakken blir ofte benyttet som ledd i en medisintprøving eller som hjelp i en utredning. Denne testen er en form for CPT (continuous performance test), men i tillegg til å måle oppmerksomhet og impulsivitet måler den aktivitet/uro. Jeg vil senere komme mer inn på selve Qb-testen. I denne "pakken" ligger også testene Stroop og Grooved Pegboard som jeg også vil komme tilbake til.

Utvalg

Barna er i alderen fra 9.0 år til og med 13.6 år. De skal ha fått diagnosen ADHD etter utredning ved den barnepsykiatriske poliklinikk som barnet tilhører, og de har ikke tidligere blitt prøvd ut på sentralstimulerende medikamenter. Komorbiditeten hos de som har ADHD diagnose er høy, men det utelukker ikke deltagelse i prosjektet så fremt de ikke fyller ett eller flere av eksklusjonskriteriene. Disse er: a)mental retardasjon, b)psykose, c)påviste hjerneskader, d)sansedefekter og/eller motoriske forstyrrelser som gjør vedkommende uegnet for de aktuelle testene, e)epilepsi, f)barnet har tidligere vært utprøvd på sentralstimulerende medisiner eller er under behandling med slike medisiner, g)barnet pendler mellom foresatte eller det foreligger andre årsaker som i betydelig grad reduserer muligheten for å få pålitelige observasjoner fra foresatte (se appendix A).

Diagnosefastsettelse blir gjort av de lokale BUPP`ene. I oppgaven er utredningene av barna og diagnosefastsettelsen gjort av forskjellige terapeuter ved ulike BUPP`er. Utvalget vil således representere gruppen barn som får ADHD diagnose innenfor barne-og ungdomspsykiatrien. Samtidig er det en reel mulighet for at det diagnostiske arbeidet i klinisk praksis utøves forskjellig hos de ulike fagpersonene. Alle må imidlertid forholde seg til DSM-IV kriteriene. Diagnosefastsettelsen skal basere seg på utviklingshistorien, symptomer i ulike situasjoner og grad av funksjonsnedsettelse. I dette arbeidet benytter man intervjukjemaer, normerte sjekklister og tester. (www.adhd-behandlingslinje.no) I tillegg til at fastlege og PPT sender informasjon.

Det er DSM IV kriteriene som blir benyttet selv om man i det norske helsevesen er forpliktet til å benytte ICD-10. ICD 10 har strengere kriterier. Slik at færre barn vil da passe inn under diagnosen hyperkinetisk forstyrrelse, ICD 10 har heller ikke med oppmerksomhetsforstyrrelse uten impulsivitet som en spesifikk diagnose slik som i DSM IV der det er en egen diagnose for ADHD overveiende oppmerksomhetssviktstype. ICD-10 krever at kriteriene for alle tre områdene skal være oppfylt for å få diagnosen, mens DSM-IV ser hyperaktivitet og impulsivitet mer under ett, noe som gjør at en person lettere vil oppfylle kriteriene. For å tilfredstille kriteriene for hyperkinetisk forstyrrelse etter ICD-10 må altså både kriteriene for oppmerksomhetsvansker og hyperaktivitet/impulsivitet være oppfylt. I DSM IV skiller de altså mellom ADHD med og uten hyperaktivitet. Diagnosen ADHD-C (combined) innebærer at minst seks eller flere av kriteriene for både uoppmerksomhet og hyperaktivitet/impulsivitet må være tilfredstilt. Seks eller flere av kriteriene for hyperaktivitet/impulsivitet og færre enn seks kriterier for uoppmerksomhet må være oppfylt for å tilfredstille diagnosen ADHD-H (Hyperactiv). For å få diagnosen ADHD-I (inattentiv) må seks eller flere av kriteriene for uoppmerksomhet være oppfylt, og færre enn seks kriterier for hyperaktivitet/impulsivitet (APA, 1994). Disse symptomene skal ha vedvart i minst seks måneder i en grad som er maladaptiv og ikke i overensstemmelse med utviklingsnivået. Symptomene må også ha vært tilstede før barnet har fylt syv år. (DSM-IV, 1994; www.adhd-behandlingslinje.no) I dag er kriteriene i DSM IV og ICD 10 nå svært nær hverandre, etter revisjonene av disse som baserer seg på forskningsresultater (Aanonsen, 2000). Jeg kommer til å benytte ADHD betegnelsen videre i denne oppgaven da det er denne betegnelsen som hovedsakelig blir benyttet i de kliniske miljøene. I denne studien velges DSM-IV fordi hovedtyngden av forskning baseres på DSM-IV, og også de viktigste hjelpemidlene som Conners Rating Scale og Child Behavior Checklist (CBCL) baseres på DSM-IV kriteriene.

Symptomer på oppmerksomhetssvikt:

- a) svekket evne til oppmerksomhet på detaljer i skolearbeid, jobb eller andre aktiviteter.
- b) Har ofte vansker med å holde på oppmerksomheten i oppgaver og lek
- c) Synes ofte ikke å lytte når de tilsnakkes direkte
- d) Følger ofte ikke instruksjoner og mislykkes i å gjennomføre skolearbeid, husarbeid eller andre oppgaver (uten at det skyldes trass eller manglende forståelse)
- e) Har ofte vansker med å organisere oppgaver og aktiviteter

- f) Unnviker ofte, misliker eller er uvillig til å utføre oppgaver som krever vedvarende mental anstrengelse (f.eks skolearbeid eller oppgaver i hjemmet)
- g) Mister ofte ting som er nødvendige for oppgaver og aktiviteter (f.eks leketøy, skoleoppgaver, blyanter, bøker eller verktøy)
- h) Blir ofte distraheret av tilfeldige stimuli
- i) Er ofte glemsk i dagliglivet

Symptomer på hyperaktivitet:

- a) har ofte vansker med å sitte stille eller å holde hender eller føtter i ro
- b) går ofte fra plassen sin i klasserommet eller i andre situasjoner hvor det forventes at man skal sitte i ro
- c) springer ofte omkring eller klatrer ekstra mye i situasjoner der det ikke passer inn (hos ungdom kan dette begrense seg til en subjektiv følelse av rastløshet)
- d) har ofte vansker med å leke eller å gjøre fritidssysler på en rolig måte
- e) er som oftest på ”farten” eller oppfører seg som de var ”drevet av en indre motor”
- f) snakker i et kjø

symptomer på impulsivitet:

- g) buser ofte ut med svar før spørsmålene er ferdig stilt
- h) har ofte vansker med å vente på sin tur
- i) avbryter eller trenger seg på andre (f.eks buser inn i andres samtale eller lek)

Måleinstrumenter

Før barnet blir henvist skal det ha vært testet på Wisc-III, foreldre og lærer skal ha fylt ut CBCL (child behavior checklist) som er en normert sjekklister for barns atferd og symptomer på en rekke psykiske lidelser (Achenbach, 1997). Denne viser barns grad av problemer og på hvilke områder barnet viser symptomer sammenlignet med barn på samme alder. Conners Rating Scale er en standard sjekklister for barns symptomer knyttet opp mot ADHD og atferdsvansker som også lærer og foreldre fyller ut (Conners, 1999) (se appendix B og C). BRIEF (Behavior Rating Inventory for Executive Functions) (Gioia et al., 2000; Anderson et al., 2002) kartlegger styringsfunksjoner/ eksekutivfunksjoner hjemme og på skole hvor de kliniske skalaer danner 2 større indekser: atferdsregulering og metakognisjon. Det måler atferdsaspekter når det gjelder eksekutiv funksjonene hos barn. BRIEF skal også fylles ut før

oppstart, men siden det er få av BUPP`ene i Østfold som har rutine på dette ble BRIEF som regel gitt til foreldre og lærer på informasjonsmøte til utfylling (se appendix D og E). I tillegg fylte de ut et skjema om holdninger og forventninger til medikamentell behandling. Hjemme og på skolen skulle også foreldre og lærer fylle ut atferdssjekklistene disse seks ukene, dette er vanlig klinisk arbeid ved medisintprøving (se appendix F). I tillegg skulle foreldre fylle ut bivirkningsskjema hver fredag (se appendix G) og barnet skulle fylle ut skjema for sine egne opplevelser av virkninger og bivirkninger på slutten av hver uke (se appendix H).

Stroop test

Stroop er en test som krever prosesseringshastighet og hemning av automatiske prosesser.

Den går ut på at barnet skal gjennom tre deler: lesehastighet (word), fargebenevnelse (color) og ord-fargebenevnelse (color-word). På color-word delen blir de bedt om å benevne fargen på ordet og ikke ordet som står der. Ord og farge stemmer ikke overens. F.eks kan rødt være skrevet i grønn farge. I min oppgave er det color-word delen som jeg har tatt resultatet fra da det er her den såkalte "stroop" effekten kommer inn, om barnet klarer å hemme den automatiske prosessen ved å lese ordet.. Barnet får 45 sekunder og skal lese flest mulig av de 100 ordene på listen (eller fargeordene) Normgrunlaget er barn mellom 5-14 år (Golden, 2003).

Grooved pegboard

Grooved pegboard er en test som krever finmotorikk og koordinasjon. Barnet blir testet både for dominant og ikke-dominant hånd. De skal "putte" 25 små nøkler ned i hull på kortest mulig tid. De begynner med dominant-hånd. Normgrunlaget er 5-25 år (Knights & Moule, 1968)

"Quantitativ Behavior test" -Qb-test

Qb-test er en data-test som måler aktivitet, oppmerksomhet og impulsivitet (se appendix I). Bruken av testen skjer i samarbeid med det svenske firmaet Qbtech som har utviklet den (www.qbtech.se). Qbtech får oversendt testresultatene elektronisk og skårer resultatene for oss. Resultatene på Qb-test fra denne undersøkelsen vil også inngå i Qbtechs database som innbefatter mange hundre barn. Databasen brukes til å normere og utvikle testen. Qbtech vil utelukkende få tilgang til resultatene og ikke barnas navn. Testen er en CPT test av typen go/no go og går ut på at det vises en sirkel på skjermen med eller uten kryss over, og de skal

trykke når det ikke er kryss over sirkelen. På denne måten får man målt oppmerksomhet og impulsivitet. I tillegg til at et kamera måler aktiviteten deres ved hjelp av et infrarødt målesystem hvor barnet sitter ca en meter fra kameraet og 0.4 meter under kameraet som fanger opp bevegelsene fra et pannebånd med en bevegelsesmontør barnet har på seg. Figurene kommer på dataskjermen i en tilfeldig rekkefølge og vist med 100 ms i mellom. Totalt antall stimuli er 450 med likt antall target og non-target, intervallet er på 2 sekunder. Testen tar 15 minutter og er normert for barn av begge kjønn mellom 6-13 år (www.qbtech.se).

Score

Den siste testen er en auditiv oppmerksomhetstest, Score, hvor barnet skal telle antall lyder de hører. Den er en del av testbatteriet test of everyday attention for children (TEA-Ch). Testen er normert for begge kjønn mellom 6 til 16 år (Manly et al., 1999). I vårt studie viste det seg at denne testen gav lite utslag, slik at den er det ikke lagt vekt på i tolkning av resultatene.

Design

Studien gikk over 6 uker, 2 uker på hver medisinbetingelse. Dette er en dobbel-blind placebo kontrollert studie slik at verken foreldre, barnet eller den som tester vet hvilket medikament barnet får ved de forskjellige testsekvensene. Dette gjøres for å redusere kilder til påvirkning og feilvarians. Testsituasjonen bør gjøres mest mulig lik med samme testperson og instruksjoner som blir gitt. Betingelsene er randomiserte slik at det er tilfeldig hvilken medikamentrekkefølge barnet får. Dette er en måte å redusere carry-over effekter, såkalt "counter balancing". Dette er et såkalt "within-subjects design". Data er aidentifisert og bearbeidet statistisk som gruppedata ved hjelp av SPSS. Hver deltaker er blitt gitt en tallkode som identifikasjonsnummer som er benyttet på datafilen. Navn og data holdes på denne måten atskilt.

I vår studie hadde vi såkalte randomiserte betingelser, dvs at hvilken rekkefølge testene ble administrert på en type medisin var den samme, men medisinrekkefølge varierte fra person til person (se appendix J). På hver medisinbetingelse ble de testet i en "høydose" uke, d.v.s at barna trappet gradvis opp medisindosen over to uker. For Ritalin var dosene i uke 2 15 mg morgen og til lunsj, og 10 mg ved middagstid. For Dexedrine var dosene fordelt på 10mg morgen og 10 mg ved middagstid. På skolen fikk barna placebo slik at ukene skulle være like

for hver betingelse. På placebobetingelsen fikk barna også medisin 3 ganger daglig slik at det ble likt for alle tre betingelsene. Morgendose ble gitt ved 8-tiden, lunsj-dose ved 11-tiden og middagsdose ved 15-tiden. Ritalin når vanligvis toppkonsentrasjon etter 1,5-2 timer, og Dexedrine etter 2-3 timer (Zeiner, 2004). Testene som ble brukt inngår i det ordinære arbeidet i forbindelse med utredning. Barnet gikk heller aldri direkte fra et medikament til et annet. Det ble alltid lagt inn minst en uke med placebo mellom medisinbetingelsene for å få en ”wash out” av medikamentet.

Prosedyre

Barnet ble henvist til nevroteamet på bakgrunn av at de oppfylte kriteriene i studiet. Samtykke måtte underskrives av foresatte. Deretter ble foresatte, lærer og barnet innkallt til et informasjonsmøte hvor de fikk informasjon om hva som skulle skje gjennom de seks ukene, og fikk utdelt skjemaer og medisiner. Det som bl.a er spesielt med Dexedrine i forhold til Ritalin, som nevnt tidligere, er at det ikke har generell markedsføringstillatelse i Norge, og det må søkes om såkalt ”godkjenningsfritak” (www.legemiddelsiden.no). Legen ved nevroteamet, som er pediater, har gjort dette for deltakerne i prosjektet. En annen ulempe er at det i dag er et foreløpig lite benyttet medikament i Norge og derfor lite markedsført. Dette fører til at det kan være ventetid ved apotekene for å få tak i Dexedrine. Barnet fikk også på slutten av møtet informasjon hva som skulle skje og at det skulle være tre testsekvenser i løpet av de seks ukene. Foresatte, lærer og barnet selv fikk også muligheten til å komme med spørsmål og eventuelle tanker i dette møtet. Etter de seks ukene møtte jeg foreldre, lærer og barnet til et oppsummeringsmøte hvor resultatene fra tester og skjemaer ble gjennomgått. På forhånd hadde jeg konferert med lege og psykologspesialist ved nevroteamet. Foreldre og lærer samt barnet kunne også i dette møtet få pratet om ting som ikke skjemaene fanger opp, f.eks atferd som barnet tidligere ikke har hatt men som har vist seg i test-perioden. Etter oppsummeringsmøtet skrev jeg en rapport til den lokale BUPP`en om resultatene og videre anbefalinger. Saken ble deretter avsluttet hos nevroteamet.

Statistiske analyser

Ved samtlige statistiske analyser er SPSS for Windows, versjon 14.0 brukt. Studien har et within-subject design. Fordelen med et within-subject design er at det trengs færre subjekter

enn hvis man sammenligner flere grupper. Det er også tids-, økonomi- og materialbesparende (mer sannsynlig å finne en effekt av den uavhengige variabelen). En ulempe kan være at det krever mer av personene som er med. De må bruke mer tid enn om det hadde vært flere grupper. Ved å benytte flere grupper hadde barna kunne blitt delt inn i en gruppe som fikk Dexedrine, en gruppe som fikk Ritalin og en gruppe som fikk placebo. Disse gruppene kunne sammenlignes. Dette designet ville krevd et mye større utvalg. Ved å benytte within-subject design blir personen ”sammenlignet” med seg selv. De blir testet i hver betingelse i tillegg til at observasjoner gjennomføres hjemme og på skole hver uke, dette kan oppleves mer ressurskrevende for barnet, f.eks må de ta fri fra skolen til møter og tester. For barna kan det også føles krevende å ta de samme testene flere ganger, og de kan miste noe av motivasjonen. Det ble derfor satset på korte testsekvenser som ikke var for tidkrevende. Men siden det var bare 18 barn med i denne studien ville det blitt enda vanskeligere å finne tendenser hvis vi hadde valgt et between-subject design. Barna vil også være såpass forskjellige da de fleste bl.a har tilleggsdiagnoser som kan medvirke til at det vil være vanskelig å vite hvilke faktorer som påvirker resultatene. Når personens karakteristikk påvirker i stor grad den avhengige variabelen, kan en måte å redusere feilvariansen som påvirkes av disse karakteristikkene være å benytte within-subject design (Bordens & Abbott, 2002). Derfor er det lettere å oppdage effekter når man bruker et within-subject design. Det blir også ekstra viktig å ikke gjøre feil med prosedyrene slik at situasjonen blir sammenlignbar.

I et within-subject design kan såkalte ”carry-over” effekter oppstå, f.eks kan en tidligere behandling gjøre ”forandringer” hos personen som den personen kan føre med seg i videre behandling (Bordens & Abbott, 2002, s.265). I denne studien var betingelsene randomiserte slik at det var tilfeldig hvilken medikamentrekkefølge barnet fikk. Dette kan være med på å redusere ”carry-over”effekt, da ikke alle barna hadde samme betingelse først og sist. Personene blir utsatt for betingelsene i forskjellig rekkefølge- såkalt counterbalancing.

Det ble benyttet paired sample t-test for å finne ut om testene som ble brukt viste ”læringseffekter”. Dette er en test som benyttes når man har en gruppe subjekter slik som her (Pallant, 2005). Resultatene ved 1.gangs testing ble sammenlignet med resultatene ved 3.gangs testing. Signifikansnivå mindre enn 0,05 blir vurdert som signifikant forskjell mellom betingelsene. Paired-sample t-test ble også benyttet for å se effekten av Dexedrine og Ritalin på ADHD-symptomer sammenlignet med placebo. For å finne ut i hvilken grad prestasjon på

tester og vurderinger på observasjonsskjemaer samsvarte ble det benyttet korrelasjonskoeffisient (Pearson), som også blir benyttet for å måle interrater enighet og som mål på styrken på relasjonen mellom to kontinuerlige variabler.

Vurdering av individuell effekt av Ritalin og Dexedrine er beskrevet i et eget vedlegg (appendix K). Utgangspunkt er at det for hver person er kalkulert med % endring mellom placebobetingelse og medisinbetingelse (høydoseuke) for atferdsobservasjonene. Barnet ble vurdert som en god responder hvis det var over 20% bedring i forhold til placebo. Tilsvarende vurdering er benyttet i andre studier, som i Elia et al. (1990).

RESULTATER

For å vurdere i hvilken grad Dexedrine og Ritalin bidrar til å bedre oppmerksomhet, redusere impulsivitet og hyperaktivitet og å bedre sosial atferd sammenlignet med placebo er det benyttet paired-samples t-test. I tabell 1 er hvert parameter presentert med gjennomsnitt, standaravvik og p-verdi. På Qb-test vil dårlig prestasjon på aktivitet, impuls kontroll og uoppmerksomhet uttrykkes med høy T-skåre (www.qb-tech.se). Det samme gjelder for atferdssjekklistene.

Tabell 1. Oversikt over i hvilken grad Dexedrine og Ritalin bedrer ADHD-symptomer.

Forandring Qb-oppmerksomhet				Forandring Qb-impulsivitet				Forandring Qb-aktivitet			
	Ritalin	Dexedrine	Placebo		Ritalin	Dexedrine	Placebo		Ritalin	Dexedrine	Placebo
Gj.snitt	1,54	1,22	2,04	Gj.snitt	-0,05	-0,68	-0,19	Gj.snitt	0,31	0,08	1,04
SD	1,77	2,2	1,47	SD	1,7	1,2	1,2	SD	1,7	1,8	1,3
p-verdi	←-p=	0,53→		p-verdi	←-p=	0,18→		p-verdi	←-p=	0,47--→	
	←-----	←---- p= -- p=0,08	0,08-→		←-----	←----p= p=0,76	0,20-→		←-----	←----p= -p=0,01-	0,04→
		--→									

p= signifikansnivået mellom to betingelser. Under 0,05 (2-halet) er det en signifikant forskjell. Pilene viser hvilke 2 betingelser som sammenlignes.

Forandring Skjema foresatte				Forandring Skjema lærer			
	Ritalin	Dexedrine	Placebo		Ritalin	Dexedrine	Placebo
Gj.snitt	23,2	19,7	26,3	Gj.snitt	13,9	14,8	18,8
SD	16,3	13,2	13,4	SD	11,3	8,7	9,7
p-verdi	←-p=	0,36→		p-verdi	←-p=	0,74--→	
	←-----	←----p= -p=0,36-	0,04-→		←-----	←----p= p=0,06-	0,06-→
		-----→					-----→

p= signifikansnivået mellom to betingelser. Under 0,05 (2-halet) er det en signifikant forskjell. Pilene viser hvilke 2 betingelser som sammenlignes.

Det var ingen signifikante forskjeller mellom Dexedrine og Ritalin. På Qb-test oppmerksomhetsmålet var p=0,08 mellom Ritalin og placebo. Det samme gjelder for Dexedrine og placebo. Med et større utvalg ville det vært lettere å oppnå signifikante forhold. På aktivitetsmålet på Qb-test var det signifikant forskjell både på placebo og Dexedrine, og placebo og Ritalin. Dette synes å være det målet som er mest sensitiv for medisineffekt. Skjema for foresatte viste signifikant forskjell mellom Dexedrine og placebo. På lærerskjema var det ingen resultater som tilfredstiller den konvensjonelle signifikansgrensen ($p < 0,05$), men tendensen går mot lavere skårer på medisinbehandlingen enn placebo, altså færre opplevde

symptomer. Tendensen går i retning av en signifikant forskjell med et nivå på 0,06 for lærerskjemaene.

Tabell 2. Bivirkninger

Bivirkninger	Placebo	Dexedrine	Ritalin
Søvnvansker	6 (3.8)	10 (4.7)	7 (4)
Mareritt	1 (1)	1 (1)	1 (2)
Fjern	7 (1.6)	4 (1.5)	4 (1.5)
snakker mindre	3 (3)	4 (1.6)	3 (4)
mindre interesse for andre	2 (4)	6 (1.3)	2 (4)
Mister matlyst	8 (3.1)	10 (4,5)	9 (4.1)
Irritabel	13 (4.2)	6 (4)	7 (3,2)
Magesmerter	4 (1.8)	2 (2.5)	4 (2,8)
Hodepine	3 (2)	2 (3)	3 (3)
trøtt/søvnig	6 (4.1)	6 (2.3)	5 (2.6)
trist/lei seg	5 (3.2)	5 (2)	4 (2.6)
Gråter lett	4 (2.5)	4 (2.8)	7 (4.6)
Engstelig	4 (2.3)	6 (2)	4 (5.5)
oppstemt/glad	4 (2)	7 (2)	3 (2.3)
Svimmel	3 (2.3)	3 (2)	1 (1)
Tics	1 (4)	1 (5)	1 (7)
Kvalme	3 (2.3)	5 (2.8)	4 (4)

Tallene som er oppgitt er antall personer som har registrert bivirkningen. I parentes angis gjennomsnitt

Det var ingen signifikante forskjeller mellom medisinbehandlingene og placebo når det gjelder bivirkninger (paired sample t-test ble benyttet). Det var 12 stykker som registrerte bivirkninger på Dexedrine og placebo og 11 stykker på Ritalin. Gjennomsnitt for "symptom"-trykk var for Ritalin 20,2 og for Dexedrine 18.0. Placebo lå på 16.90 i gjennomsnitt.

Søvnvansker, mister matlyst og irritabilitet ble registrert på alle tre betingelsene. Det var flest på Dexedrine (10stk) som hadde problem med søvnvansker. Flere ble opplevd som irritabel på placebo (13stk). Antallet som hadde blitt opplevd som trøtt/søvnig på de tre behandlingene var likt for Dexedrine og Placebo (6stk), 4 på Ritalin, men "alvorlighetsgraden" var høyest på placebo, dvs. at flere hadde krysset av på høyere skårer. For Ritalin var det flere som hadde krysset av for gråter lett (7stk) enn på Dexedrine og placebo (4stk). Det var 7 stykker som ble opplevd som mer oppstemte og glade på Dexedrine enn på Ritalin (3stk) og placebo (4stk).

Det var et barn som fikk tics-lignende symptomer (gjentakelse av lyder) på Dexedrine. Etter justering av dose forbedret dette seg. Et barn hadde ADHD og Tourettes syndrom. Pårørende opplevde at ticsene ble forverret på Ritalin, men ikke på Dexedrine.

Tabell 3 viser en oversikt over hvilket medikament barna responderte best på, evt. om de responderte på begge. Det er en kolonne for hver parameter. (Se vedlegg appendix K). Det var 18 barn med, 3 jenter og 15 gutter. Gjennomsnittsalder var 11,6 år.

Tabell 3. Vurdering av individuell effekt av Ritalin og Dexedrine.

ID	Qb-imp	Qb-oppm	Qb-akt	Skjema foreldre R-P	Skjema lærer R-P	Skjema foreldre D-P	Skjema lærer D-P	Bivirkninger	Medisineffekt
1	3SD Rit -	2SDDex+ 1.5SDRit+		Ingen effekt	Pos effekt	Neg effekt	Pos effekt	Rit-bivirkn Dex-ikke	Dex :Mild pos effekt
2				Ingen effekt	Neg effekt	Pos effekt	Pos effekt	Rit-ikke Dex-ikke	Dex: Klar pos effekt (Rit: Neg effekt)
3	1SDRit+			Pos effekt	Ingen effekt	Pos effekt	Ingen effekt	Rit-ikke Dex-ikke	Rit: Mild pos effekt (Dex:Mild pos effekt)
4				Ingen effekt	Neg effekt	Pos effekt	Pos effekt	Rit-bivirkn Dex-ikke	Dex: Klar pos effekt (Rit: Neg effekt)
5			1SDDex+	Pos effekt	Pos effekt	Ingen effekt	Ingen effekt	Rit-ikke Dex- sannsynlig	Rit: Klar pos effekt
6	2,5SDDex+ 2SDRit+	2SDDex+ 2SDRit+	2,5SDDex+ 1SDRit+	Neg effekt	Pos effekt	Pos effekt	Ingen effekt	Rit-ikke Dex-ikke	Dex: Klar pos effekt (Rit: Mild pos effekt)
7		1SDDex+ 1SDRit+	1SDDex+ 1SDRit+	Ingen effekt	Ingen effekt	Ingen effekt	Ingen effekt	Rit-ikke Dex-bivirkn	Rit: Mild pos effekt
8			1SDRit+ 1SDDex-	Neg effekt	Pos effekt	Ingen effekt	Neg effekt	Rit-ikke Dex- sannsynlige	Rit: Mild pos effekt (Dex: Neg effekt)
9			2SDDex- 1SDRit+	Pos effekt	Pos effekt	Pos effekt	Pos effekt	Rit-ikke Dex-ikke	Rit: Klar pos effekt (Dex: Mild pos effekt)
10		1SDRit- 1,5SDDex+	1SDRit-	Ingen effekt	Pos effekt	Ingen effekt	Ingen effekt	Rit-ikke Dex-ikke	Dex: Mild pos effekt
11	1SDRit+ 1,5SDDex+			Ingen effekt	Pos effekt	Pos effekt	Pos effekt	Rit-bivirkn Dex-ikke	Dex: Klar pos effekt (Rit: Mild pos effekt)
12	1SDRit+ 1,5SDDex+	1SDDex+	1SDRit- 1,5SDDex+	Neg effekt	Ingen effekt	Pos effekt	Pos effekt	Rit-ikke Dex-ikke	Dex: Klar pos effekt (Rit: Mild pos effekt)
13	2SDDex+	1,5SDRit+ 1SDDex+	1SDRit+ 2SDDex+	Ingen effekt	Ingen effekt	Ingen effekt	Ingen effekt	Rit-ikke Dex-ikke	Dex: Mild pos effekt (Rit: Mild pos effekt)
14	1,5SDDex+ 2,5SDRit-	4SDDex+	3SDRit+ 3SDDex+	Ingen effekt	Pos effekt	Pos effekt	Pos effekt	Rit-bivirkn Dex-bivirkn (flere bivirk Dex)	Rit: Mild pos effekt (Dex: Mild positiv effekt)

ID	Qb-imp	Qb-oppm	Qb-akt	Skjema foreldre R-P	Skjema lærer R-P	Skjema foreldre D-P	Skjema lærer D-P	Bivirkninger	Medisineffekt
15	1,5SDDex+	1SDRit-	1,5SDRit+ 1SDDex+	Pos effekt	Ingen effekt	Pos effekt	Pos effekt	Rit-bivirkn Dex-bivirkn	Dex: Mild positiv effekt
16	1SDDex-		1SDRit+ 1SDDex+	Pos effekt	Ingen effekt	Pos effekt	Neg effekt	Rit-ikke Dex-bivirkn	Rit: Mild positiv effekt (Dex: Neg effekt)
17				Neg effekt	Pos effekt	Pos effekt	Pos effekt	Rit- bivirkninger Dex-ikke	Dex: Klar positiv effekt (Rit: Neg effekt)
18	3,5SDRit+ 1SDDex+	2,5SDRit+ 1,5SDDex+	1SDRit+	Pos effekt	Pos effekt	Pos effekt	Pos effekt	Rit-ikke Dex-ikke	Dex og Rit: Klar positiv effekt

SD= Standard deviation, Rit=Ritalin, Dex= Dexedrine I de feltene det ikke er fylt ut noe for målene ved Qb-test er det under 1SD endring. Regnes da som ikke signifikant bedring/forverring.

10 barn responderte best på Dexedrine

8 barn responderte best på Ritalin (2 valgte ikke fortsette på medisin da de synes det var liten effekt).

3 barn hadde positiv effekt på Dexedrine og negativ effekt på Ritalin, og 2 hadde positiv effekt på Ritalin og negativ effekt på Dexedrine.

Det var også flere barn som hadde klar effekt på Dexedrine (7 stykker) enn på Ritalin (3stk). En gutt hadde klar positiv effekt både på Ritalin og Dexedrine, men ut fra en samlet vurdering synes han å fungere noe bedre på Ritalin.

Tabell 4. Korrelasjonsmatrise som viser i hvilken grad testdata samsvarer med atferdsdata når det gjelder å måle medisinsrespons

Pearsons produkt-moment korrelasjon

Placebo	Qb-test oppm	Qb-test imp	Qb-test akt.	Skjema barn	Skjema foresatte	Skjema lærer
Qb-test oppm		0.40	0.51*	0.31	0.12	-0.01
Qb-test imp.	0.40		0.25	0.34	0.09	-0.16
Qb-test akt.	0.51*	0.25		0.14	0.04	0.37
Skjema barn	0.31	0.34	0.14		0.25	-0.26
Skjema foresatte	0.12	0.09	0.04	0.25		-0.02
Skjema lærer	-0.01	-0.16	0.37	-0.26	-0.02	
Dexdrine	Qb-test oppm	Qb-test imp	Qb-test akt.	Skjema barn	Skjema foresatte	Skjema lærer
Qb-test oppm		.066**	0.82**	-0.07	0.42	0.26
Qb-test imp.	0.66**		0.72**	0.12	0.57*	0.42
Qb-test akt.	0.82**	0.72**		-0.11	0.54*	0.32
Skjema barn	-0.07	0.12	-0.11		0.32	-0.15
Skjema foresatte	0.42	0.57*	0.54*	0.32		0.20
Skjema lærer	0.26	0.42	0.32	-0.15	0.20	
Ritalin	Qb-test oppm	Qb-test imp	Qb-test akt.	Skjema barn	Skjema foresatte	Skjema lærer
Qb-test oppm		0.42	0.63**	0.16	0.33	-0.17
Qb-test imp.	0.42		0.26	0.11	0.17	-0.17
Qb-test akt.	0.63**	0.26		0.24	0.38	0.17
Skjema barn	0.16	0.11	0.24		0.54*	0.08
Skjema foresatte	0.33	0.17	0.38	0.54*		-0.09
Skjema lærer	-0.17	-0.17	0.17	0.08	-0.09	

Qb-test oppm.=Qb-test oppmerksomhetsmål, Qb-test imp=Qb-test impulsivitetsmål, Qb- akt.=Qb-test aktivitetsmål, skjema barn=selvobservasjoner av barnet, skjema foresatte= atferdsvurderinger gjort av foresatte, skjema lærer= atferdsvurderinger gjort av lærer.

*p<.05 **p<.01

I korrelasjonsanalysen er Qb-test benyttet som mål på testprestasjon da det var den eneste testen som ikke viste "læringseffekter". Ved å benytte Pearson korrelasjonskoeffisient viste analysen på placebobehandlingen ingen signifikant korrelasjon mellom atferdsvurderinger og resultat på Qb-test. Det var en signifikant korrelasjon på 0,05 nivå mellom aktivitetsmålet på Qb-test og oppmerksomhetsmålet. På Dexdrinebehandlingen var det en signifikant korrelasjon på 0,05 nivå mellom foreldrevurderinger og impulsivitetsmålet og aktivitetsmålet på Qb-test. Det var ingen signifikante korrelasjoner mellom lærervurderinger og testresultater. På Dexdrinebehandlingen var det også signifikant korrelasjon mellom Qb-test målene oppmerksomhet og aktivitet og mellom aktivitet og impulsivitet . Det var også en signifikant korrelasjon mellom impulsivitetsmålet og oppmerksomhetsmålet på Qb-test. På Ritalinbetingelsen var det ingen signifikante korrelasjoner mellom foreldrevurderinger, lærervurderinger og testprestasjoner. På Qb-test var det en signifikant korrelasjon mellom aktivitetsmålet og oppmerksomhetsmålet på Ritalinbetingelsen. Det ble også funnet en

signifikant korrelasjon på 0,05 nivå mellom selvvurderinger hos barna og atferdsvurderinger av foresatte.

Tabell 5. Analyse av testmålene

	Stroop test 1-3 gang	Pegs 1-3 gang	Qb –oppm 1-3 gang	Qb-aktiv 1-3 gang	Qb-imp 1-3 gang
Gjennomsnitt	-11,43	-9,44	-0,05	0,09	0,99
SD	8,53	11,4	1,39	1,54	1,14
p-verdi	0,000	0,004	0,89	0,82	0,009

1-3: Forandring fra første til siste periode. P-verdi viser signifikansnivået. (2-halet)- dette er sannsynlighetsverdien. Verdier under 0,05 viser at det er en signifikant forskjell fra gang 1. til 3.

Paired samplet t-test viste at det var signifikant forbedring fra 1 til 3.gangs testing på Stroop test og Grooved Pegboard uavhengig av medikamentrekkefølge. Læring er en kilde til "carry-over"effekt (Bordens & Abbott, 2002) Dette fant man ikke når paired-samples t-test ble benyttet for Qb-test. Her viste Qb-test best resultat for medikament behandlingene, unntatt på impulsivitetsmålet som var signifikant, men lite utvalg kan virke inn her. Barna gjorde det gjennomsnittlig dårligere på placebo enn når de hadde fått medisin, uavhengig av rekkefølge.

DISKUSJON

Her følger en diskusjon av funnene presentert ovenfor. Hver problemstilling vil bli diskutert for seg. Etter dette følger en presentasjon av sterke og svake sider ved undersøkelsen før jeg avslutter med en konklusjon.

Bekrefter denne studien tidligere funn som viser at Dexedrine og Ritalin bidrar til å bedre oppmerksomhet, redusere impulsivitet og hyperaktivitet og å bedre sosial atferd sammenlignet med placebo?

I denne studien ble det funnet at Dexedrine på Qb-test førte til at barna skåret bedre på de tre målene (oppmerksomhet, impulsivitet og aktivitet) enn på placebo (Tabell 1). Barna gjorde det bedre på målene oppmerksomhet og aktivitet på Ritalin enn placebo, men ikke på impulsivitetsmålet. Barna skåret faktisk gjennomsnittlig litt bedre på Qb-test impulsivitetsmål på placebo enn på Ritalin. Signifikante resultater ble funnet på aktivitetsmålet. Noen av de andre målene nærmet seg også signifikans. Manglende signifikans her kan skyldes at denne studien har relativt få deltakere. Det er gjort omfattende forskning som viser at CPT er den mest reliable psykologiske testen for å skille mellom barn med og uten ADHD. I tillegg er CPT også sensitiv ved sentralstimulerende medikasjon (Barkley, 2006). Det som er interessant er at på en vanlig CPT test har man ikke aktivitetsmålet, der er det målene impulsivitet og oppmerksomhet som blir vurdert (Conners, 1995; Barkley, 2006). I dag er det CPT-testen som er mest populær og benyttet. (Det er flere versjoner av denne, både visuelle og auditive, men prinsippet er det samme) I denne studien var det altså aktivitetsmålet som viste seg å være mest sensitivt for medisineffekt. Utvalget i denne studien er for lite til at resultatene bør benyttes til å endre klinisk praksis i dag, men resultatene kan ha implikasjoner for hvilke tester som bør benyttes ved medisnutprøving i fremtiden. Funn i dag tyder på at medisiner fører til tregere reaksjonstid og redusert reaksjonstidvariabilitet ved bruk av CPT (Epstein et al., 2006). I min studie ble det også målt aktivitetsgrad, noe som ikke CPT gjør. Å måle aktivitetsgrad i tillegg kan bedre evalueringen og føre til mer reliable resultater. Det har vist seg at CPT kan gi mange falske positive som kan begrense validiteten til CPT i visse kliniske settinger. Studier som har sammenlignet CPT med andre mål, som foreldre og lærerobservasjoner, har funnet svake sammenhenger (Barkley, 2006).

Det er blitt utarbeidet ny teknologi som skal kunne måle aktivitetsnivået til barnet. Aktigraf er laget som en ”klokke” barnet skal ha på seg for å måle aktivitet gjennom en dag. Den skilte bra (91%) mellom dem med ADHD og dem uten, men skilte dårlig mellom ADHD-gruppen og barn som hadde andre psykiatriske lidelser (Barkley, 2006). Igjen ser vi betydningen av at tester må suppleres med observasjoner hjemme og på skole.

Det er funnet at barn med ADHD har kortere ”utsettelses-gradient” enn normalt, og at sentralstimulerende medikamenter kan forlenge denne (Sagvolden et al., 1988; Aase & Sagvolden, 2006). Funnene i min studie kan tyde på at barna fikk en mindre hyperaktiv og impulsiv svarstil med medisiner fordi ”utsettelses-gradienten” ble forlenget. I studien til Aase og Sagvolden (2006) er hyperaktivitet blitt definert som en høy-frekvent svarstil, ved bruk av Qb-test defineres aktivitet utfra bevegelsesmønster hos barnet. Barn som responderer hyppig vil få mange ”commissions”, dvs at de trykker når de ikke skal, og dette er definert under impulsivitetsmålet på Qb-test. Impulsivitetsmålet viste i min studie at barna gjorde det bedre med medisin enn uten, men bare for Dexedrine. I studier med objektive mål og atferdsvurderinger av hyperaktivitet er det vanskelig å finne at hyperaktivitet former en separat faktor uavhengig av impulsivitet (Barkley, 2006). Studier på CPT II har funnet en positiv signifikant korrelasjon mellom omissionsfeil (uoppmerksomhet) og symptomer på hyperaktivitet/impulsivitet (Epstein et al., 2003).

I min studie ble det funnet signifikant forskjell mellom Dexedrine og placebo på atferdsvurderinger (Tabell 1). Det ble ikke funnet signifikante forskjeller mellom lærerobservasjoner og medisineffekt, men det er verd å nevne at p-verdi var nær signifikant nivå mellom placebo og medisinbehandlingene. Igjen kan lite utvalg forklare manglende signifikans her (Pallant, 2005). Lærere observerte få forskjeller mellom medikamentene, men de opplevde at barna forbedret atferden mer på medisiner enn på placebo. Foreldrene derimot vurderte ganske stor forbedring når barna fikk Dexedrine, men liten forskjell i atferd mellom Ritalin og placebo. Andre studier har funnet at både lærere og foreldre vurderte at barna hadde bedre effekt på Ritalin enn på Dexedrine (Efron et al., 1997). Igjen må det nevnes at en skolesituasjon vil være forskjellig fra situasjoner hjemme, slik at sammenligninger kan bli vanskelig, og lærere og foreldre kan vektlegge forskjellige sider ved barnet. De kan tolke symptomer relativ til atferd og fungering som er mest spesifikk til settingen de observerer barnet i (Barkley, 2006). Derfor blir det også viktig å se på atferd i andre settinger enn kun

hjemme og på skole. Observasjoner gjort under testsekvensen kan også bidra med nyttig informasjon. Testatferd hos barnet har vist seg å være signifikant assosiert med problematferd på skolen, og kan derfor ha en viss prediktiv validitet (Barkley, 2006).

I hvilken grad fører Dexedrine og Ritalin til bivirkninger sammenlignet med placebo, og gir disse behandlingene forskjellige bivirkninger ?

I tråd med tidligere studier er det heller ikke i denne studien funnet signifikante forskjeller mellom Ritalin og Dexedrine når det gjelder bivirkninger (Tabell 2) (Elia et al., 1990; Adesman, 2001). Noen flere barn fikk problemer med innsøvning på Dexedrine enn på Ritalin, noe som også er funnet i andre studier. Dette kan ha sammenheng med lengre halveringstid for Dexedrine (Efron et al., 1997). I motsetning til studiet til Efron et al. (1997) som fant at flere var plaget av tristhet på Dexedrine, ble det i vår studie funnet motsatt virkning. Det var flere barn som ble opplevd som oppstemte og glade på Dexedrine enn på Ritalin. Men igjen må det taes med i betraktningen at det er et lite utvalg og vanskelig å trekke slutninger. En vanlig bivirkning på begge medikamenter er nedsatt appetitt, der er det ingen store forskjeller mellom medikamentene (Elia et al., 1990; Zeiner, 2004; Adesman, 2001). Det var heller ingen signifikante forskjeller når det gjaldt alvorlighetsgrad mellom medikamentene, noe som også Elia et al. (1990) fant. Andre studier har funnet at Dexedrine kan føre til flere bivirkninger og gjennomsnittlig ligger høyere på alvorlighetsgrad når det gjelder symptomer enn Ritalin (Efron et al., 1997; Barbaresi et al., 2006). I denne studien lå gjennomsnittlig symptomtrykk litt høyere på Ritalin, men man kan ikke predikere ut fra disse funnene da det bare er 18 barn med i denne studien. Vi fant at flere tok til tårene på Ritalin enn Dexedrine. Når det gjaldt engstelighet var flere plaget av dette på Dexedrine enn på Ritalin, noe som stemmer overens med andre studier (Efron et al., 1997). Men alvorlighetsgraden ble vurdert høyere på Ritalin. Det kan synes som det ikke er store forskjeller mellom disse medikamentene når det gjelder virkning og bivirkning, de forskjellene man finner er ofte små og ikke signifikante (Efron et al., 1997; Elia et al., 1990). En grunn til at det er små forskjeller kan være at begge medikament virker, som nevnt tidligere, ved at de øker tilgjengeligheten av signaloverføringen av dopamin og noradrenalin (Sagvolden, 1998; Zeiner, 2004). Det synes å være en sammenheng mellom dopamin transporter genet DAT1 og ADHD. Barkley (2006) refererer til en studie av Winsberg & Comings (1999) som har funnet at en 10-repetert form av dette genet har blitt relatert til dårlig

respons til metylfenidat. DRD2 og DRD4 allelene var ikke relatert til medisinsrespons. Disse funnene har ikke blitt replikert i andre laboratoriestudier (Barkley, 2006).

Et interessant funn er at like mange registrerte bivirkninger på placebo, men av noe ulik type "bivirkning". Dette er i tråd med tidligere studier som har funnet at mange symptomer som vanligvis blir vurdert å være bivirkninger av sentralstimulerende medikamenter har vært til stede ved baseline, altså før barna har fått medisiner (Efron et al., 1997). Det var flest barn som ble opplevd som irritable på placebo, i tillegg til at de følte seg mer trøtte/søvnige enn på medisin. Det man kan tenke seg er at dette er symptomer ved ADHD, særlig dette at barna blir oppfattet som mer irritable med kort "lunte", flere har komorbide atferdsproblemer hvor bl.a aggresjon er en del av bildet (Zeiner, 2004; Barkley, 1990). Medikamenter har vist seg og kunne redusere atferdsproblemer som aggresjon hos barn med ADHD som en følge av at ADHD-symptomene hyperaktivitet, impulsivitet og konsentrasjonsproblemene reduseres (Zeiner, 2004; Barkley, 2006; Adelman, 2001). Problemer med innsovning er som nevnt en hyppig bivirkning av sentralstimulerende medikasjon, noe barna slipper på placebo og kan dermed vurderes som mer trøtte sammenlignet med ukene hvor de fikk medisin.

Det bør nevnes at også i denne studien merket barna mest til bivirkninger i de første dagene, og at det bedret seg etter 3-4 dager (Elia et al., 1990; Zeiner, 2004). Selvfølgelig var det også barn som ikke merket noe til bivirkninger i det hele tatt. Noen kunne oppleve bivirkninger på det ene medikamentet, men ingen på det andre. Dette er viktige funn som gir indikasjoner for fremtidige studier med større utvalg kan forske videre på. Det trengs mer longitudinell forskning for å se evt. langtidsvirkning av sentralstimulerende medikament. Siden denne utprøvingen gikk over begrenset tid, 6 uker, kan det være at den enkelte hadde opplevd færre bivirkninger på en mer individuelt tilpasset dosestørrelse, noe som er funnet å ha betydning for respons og effekt av et medikament (Efron et al., 1997). Det ble også anbefalt etter utprøvsperioden å fortsatt observere og i samråd med lege evt. justere dosen som barnet fikk slik at best mulig effekt kunne oppnås.

Det var et barn med komorbid Tourettes syndrom. Resultatene på observasjonsskjemaene og bivirkningsskjemaene hjemme viste signifikant forverring for Ritalin (over 20% forverring fra placebo). Foresatte opplevde at ticsene ble foreverret på Ritalin, men dette var ikke tilfelle på Dexedrine. Det har tidligere vært skepsis mot å bruke ADHD medisin når det var tics til stede,

men det man har funnet ut er at ADHD ofte kommer flere år før ticsene, og at disse barna uansett ville utviklet tics. Et spørsmål er om disse barna som gruppe vil gjennomgående profitere best på det ene medikamentet, som her på Dexedrine? Men dette går utenfor omfanget til denne oppgaven, og det var bare et barn med Tourettes syndrom med i studiet.

Er det slik at de som har effekt av Dexedrine også har effekt av Ritalin? Er det en differensiell effekt mellom medikamentene?

I denne studien ble det funnet at det var en differensiell effekt mellom medikamentene, dvs at det var ganske store individuelle forskjeller (Tabell 3). (Det ble funnet signifikant endring når man benytter 1 SD som skille endring) Tidligere studier har funnet at flere barn med ADHD som responderer på Dexedrine ikke har effekt av Ritalin, og omvendt (Efron et al., 1997; Elia et al., 1990; Barkley, 2006). Dette stemmer med funnene fra vårt studie. 10 barn responderte best på Dexedrine og 8 på Ritalin. Det som gjør denne studien interessant og viktig er at det faktisk var en overvekt av barna som hadde en klar effekt av Dexedrine, dvs signifikant forbedring fra placebo på observasjoner og/eller tester. Denne effekten var ikke så klar for Ritalin. Det som hadde vært interessant å se nærmere på var om denne effekten også viste seg å gjelde i et fullskala studie. En innvending kan selvfølgelig være at Dexedrine er mer potent enn Ritalin og dermed vanskelig å sammenligne. Vi har benyttet faste dosestørrelser da det har vist seg at respons til sentralstimulerende medikamenter ikke blir nøyaktig predikert ved å ta utgangspunkt i kroppsvekt, slik at nåværende forskning ikke støtter vekt-avhengig dosering (Adesman, 2001). Tidligere studier har benyttet mg/kg som i studiet til Efron et al. (1997). Dette viser seg altså å være et dårligere alternativ enn faste dosestørrelser. I denne studien er høydose for Ritalin 40 mg pr dag og for Dexedrine 20 mg pr dag. Dekstroamfetamin kan bli administrert som halvparten av metylfenidatdose pga. den ca. 1:2 potensratioen mellom de to medikamentene (Adesman, 2001).

Disse funnene gir indikasjoner om viktigheten av at slike studier blir gjort. I dag er Ritalin førstevalget når det gjelder barn med ADHD. Helsetilsynet har lagt vekt på at det er mest kunnskap i Norge om bruken av metylfenidat. De poengterer også at både metylfenidat og amfetamin imidlertid er gamle legemidler uten patent, og det er derfor knyttet liten kommersiell interesse til dem (www.helsetilsynet.no). Funnene i denne studien indikerer at noen barn som kan ha effekt av Ritalin, men ikke optimalt, kan få en bedre effekt på

Dexedrine. I denne studien hadde også flere barn effekt av begge medikament, noe som er i overensstemmelse med tidligere studier (Barkley, 2006; Efron et al., 1997; Elia et al., 1990). Det som er viktig å få frem er at selv om flere responderte på begge medikament, hadde de fleste best effekt på et av medikamentene. Det vil si at når barn blir prøvd ut på både Dexedrine og Ritalin kan de slippe å leve med en ”halveis” effekt, og isteden få et medikament hvor de får best mulig fungering og færrest mulig bivirkninger. Greenhill et al (1996) gjorde en studie i forbindelse med gunstige og ugunstige effekter av dosestørrelser som ble prøvd ut i MTA studiet. I denne studien ble det identifisert en gruppe barn som responderte best på metylfenidat, en annen gruppe som responderte best på amfetamin og en tredje gruppe som responderte på begge medikament. Igjen en bekreftelse på hvor viktig det er at barna blir prøvd ut på begge medikament, og at det blir gjort flere studier som evt. kan finne undergrupper som profiterer på det ene medikamentet fremfor det andre. F.eks vet man at barn med ADHD og komorbid angst profiterer best på en kombinasjon av medikament og psykososial behandling. Dette var studier hvor metylfenidat ble benyttet (Barkley, 2006).

I min studie viser funnene at det er forskjeller mellom medikamentene og at barn med ADHD ikke er en homogen gruppe. Derfor er det viktig at flere slike studier med større utvalg blir gjennomført slik at barn med ADHD får en mulighet til alternativer, og ikke bare behandling som synes styrt av tradisjonelle oppfatninger. På sidene til helsetilsynet står det ”Det må presiseres at dokumentasjonsgrunnlaget for den kliniske bruk av amfetamin/dekstroamfetamin ikke tilfredstiller de krav man i dag stiller til moderne preparater som får markedsføringstillatelse. Dette skyldes at det for slike gamle preparater som brukes i lite omfang, ikke står farmasøytiske firmaer bak med sterke kommersielle interesser” (www.helsetilsynet.no). I tillegg er det mer arbeid å skrive ut Dexedrine enn Ritalin da det må søkes om godkjenning fra Statens legemiddelkontroll og refusjon gjennom trygdekontor. Dexedrine er som nevnt et uregistrert preparat. I andre land som USA er Dexedrine et mye brukt preparat med gode erfaringer (Barkley, 2006). Det finnes også en lengre virkende form av Dexedrine (Dexedrine Spansule), slik som for Ritalin, som varer i ca 8 timer (Adesman, 2001). Flere større studier vil også kunne ha mulighet til å avdekke om det er undergrupper av barn med ADHD som responderer bedre på et medikament fremfor et annet, f.eks slik som i studiet av barn med FAS og ADHD hvor det viste seg at det var et flertall av barna som responderte bedre på Dexedrine (79%) enn Ritalin (22%) (O'Malley et al., 2000).

**I hvilken grad samsvarer testdata og atferdsdata når det gjelder å måle medisinrespons?
I hvilken grad samsvarer foreldrevurderinger og lærervurderinger når det gjelder å måle medisinrespons?**

Det ble ikke funnet signifikante positive korrelasjoner mellom foreldrevurderinger og lærervurderinger (Tabell 4). Dette stemmer med hva andre studier har funnet. Gordon et al., (2005) fant liten overensstemmelse mellom foreldrerapporteringer og lærerrapporteringer, forholdet mellom vurderinger av ”svekkelse” og symptomvurderinger er generelt svakt i en utredning. Det sterkeste forholdet, selv om dette også var svakt, var mellom uoppmerksomhet og skolefungering. I vårt studie fant vi ikke dette, men en korrelasjon mellom impulsivitet og aktivitet (målt på Qb-test) og foreldrevurderinger på Dexedrine. Lærere og foreldre er ofte uenige i sin rapportering av symptomantall og alvorlighetsgrad og derfor blir korrelasjonene svake (Conners, 1999). Det kan også være forskjell i hvordan man definerer oppmerksomhet ved en test, som her Qb-test og ved atferdsobservasjoner. Ved å sammenligne CPT (continuous performance test) som er en oppmerksomhetstest med Conners Parent and Teacher Rating Scale i en ikke-klinisk gruppe fant man få signifikante korrelasjoner. Det ble funnet en signifikant korrelasjon mellom uoppmerksomhetsskalaen og CPT resultater for både lærer og foreldre (Conners, 1999; Barkley, 2006).

Tidligere studier har funnet at lærerversjonen av Conners (CTRS-R) viste signifikant forbedring for Ritalin, ikke for Dexedrine (Efron et al., 1997). I denne studien fant vi ingen korrelasjoner mellom medisinrespons hos barna og lærervurderinger. Det kan være flere grunner til dette. Kanskje har dette å gjøre med store klasser slik at det blir vanskeligere å få vurdert den enkelte elev, eller at terskelen for hva man tolererer på skolen er høyere? Kanskje er lærere flinke til å tilrettelegge slik at problemene ikke blir så ”synlige”. Barkley (1990) fant også svakere korrelasjoner mellom lærervurderinger og symptomer enn mellom foreldrevurderinger og symptomer hos barnet. Det er bare 18 barn med i denne studien slik at det blir vanskelig å konkludere, men det viser tendenser som går i retning av sterkere korrelasjon mellom foreldrevurderinger og tester, enn mellom lærervurderinger og tester når det gjelder medisinrespons. I denne studien hadde vi også med selvobservasjoner. Den eneste signifikante korrelasjonen som ble funnet var mellom selvobservasjon og foreldrevurdering på Ritalinbetingelsen. Etter oppsummeringssamtalene har det blitt gitt uttrykk for at barna

generelt selv ikke har vært så interessert i å fylle ut skjemaer, kanskje pga at de er forholdsvis unge. Derfor blir det vanskelig å trekke slutninger fra dette funnet, da det synes som det kan ha vært mye tilfeldig utfylling fra barnas side. Barkley (2006) nevner også at et problem som kan påvirke validiteten til observasjoner hjemme, kan være at foresatte selv kan slite med lignende problemer og være ustabile omsorgspersoner. I denne studien synes ikke det å ha vært et problem da foresatte har fulgt avtaler og forholdt seg til møtetider. Det var også spesifisert som et av eksklusjonskriteriene i henvisningen hvis det forelå årsaker som reduserte i betydelig grad pålitelige observasjoner fra foresatte. I samtale etter de seks ukene har foresatte også reflektert over ukene, men selvfølgelig kan man ikke utelukke at noen er mer ustabile i sine vurderinger enn andre foreldre.

Lave korrelasjoner mellom atferdskriterier og testmål på uoppmerksomhet og hyperaktivitet/impulsivitet kan komme av flere grunner. Barnets atferdskriterier for ADHD i DSM IV baseres på foreldres og/eller læreres observasjoner av barnet. Selv om både atferdsobservasjoner og tester skal måle eksekutiv-funksjoner kan definisjonene være forskjellige-noe som fører til lave korrelasjoner (Anderson et al., 2002). I tillegg er oppgavene som regel administrert i vel-strukturerte settinger og mangler økologisk validitet. I studien til Anderson et al. (2002) fant de svake korrelasjoner mellom testdata og atferdsobservasjoner. I overensstemmelse med tidligere studier fant de at forholdet mellom atferdsmål og kognitivemål av eksekutiv funksjoner var inkonsistent, noe som kan tyde på at disse to mål-domenene tapper forskjellige funksjoner.

Uansett synes det viktig å både samle inn atferdsdata og testdata. Det vi har sett i denne studien, selv om populasjonen er for liten til å trekke slutninger, er at de komplementerer hverandre og at begge målene gir viktig informasjon. Dette er i overensstemmelse med tidligere studier som har funnet at objektive målinger som nevropsykologiske tester og subjektive observasjoner fra foreldre og lærer er viktig for å få reliable mål (Anderson et al., 2002). Dette er en måte å kvalitetssikre en utredning da flere sider blir dekket. Å gå utifra en test vil gi ensidig informasjon, på samme måte som atferdssjekklistene vil gi et ufullstendig bilde av oppmerksomhet, impulsivitet og aktivitet hos barnet.

Hvilke testmål er mest sensitive for medisineffekt? Er det læringseffekt av testene?

Det ble funnet at testene Stroop og Grooved Pegboard viste signifikant forbedring fra 1. til 3. gangs testing uavhengig av medikamentrekkefølge (Tabell 5). Gjennomgående viste barna en jevn forbedring for hver gang de ble testet med disse. Dette tyder på at det oppstod såkalt "carry-over" effekt (Bordens & Abbott, 2002). Stroop test har også vist seg å skille dårlig mellom barn med ADHD og barn med andre typer av psykopatologi. Sammen med andre funn har denne testen vist seg å ha liten prediktiv verdi når det gjelder å diagnostisere barn med ADHD (Barkley, 2006). Qb-test viste ikke dette for målene aktivitet og oppmerksomhet, slik at denne testen viste seg å være mest sensitiv for medisineffekt. I klinisk praksis blir alle disse tre testene benyttet i såkalt endose-utprøving. Det vil si at barnet først gjennomfører testene en gang, for deretter å få medisin (Ritalin eller Dexedrine) og så ta de samme testene etter en time igjen. Ut fra våre funn vil dette kunne føre til feilvurdering av medisineffekt da testresultatet andre gang høyst sannsynlig vil være bedre enn første gang pga. "læringseffekt". Qb-test vil derimot vise om medisin har effekt på prestasjon da denne ikke synes å ha "læringseffekt", men igjen må det minnes om at det er et lite utvalg som igjen kan føre til usikkerhet rundt resultatene, men det er verdt å se videre på dette. Særlig synes aktivitetsmålet på Qb-test å korrelere med medisineffekt. Det som er interessant er at på de fleste såkalte CPT tester har man ikke et eget aktivitetsmål, men bare mål for oppmerksomhet og impulsivitet. Dette kan tyde på at det er viktig med tester som også har mål på aktivitet når det gjelder testing av barn med ADHD og medisineffekt. Som tidligere nevnt blir et sentralt spørsmål hvordan aktivitet eller hyperaktivitet hos barn med ADHD blir definert. Det er vanskelig å finne at hyperaktivitet former en separat faktor uavhengig av impulsivitet (Barkley, 2006). Studier har funnet lave korrelasjoner mellom ulike nevropsykologiske tester som skal gi mål på samme funksjon (Manchester et al., 2004).

Styrker og svakheter

I denne studien er utprøvingen blitt gjennomført på en grundig måte. Ved å velge et dobbelt-blind placebo kontrollert design reduseres kildene for feilvarians (Bordens & Abbott, 2002). Det er også kun en person som har testet samtlige barn i studien, slik at selve testsituasjonen er blitt lik for alle barn. Noe variasjon vil det naturlig bli ut fra forskjeller blant barna. Noen har hatt behov for litt mer instruksjoner enn andre. Siden antallet i studien er forholdsvis lite er det en fordel å benytte et "within-subject" design (Bordens & Abbott, 2002). Alle

deltakerne var gjennom de tre forskjellige behandlingene, og siden rekkefølgen av behandlingen var randomisert er sannsynligheten liten for at funnene har noe med rekkefølge å gjøre. Med 18 barn er det like mange i hver betingelse.

I denne studien er resultatene basert både på tester og observasjoner. I tillegg har det vært møter med foresatte og lærer slik at observasjonene kunne utdypes og drøftes. Tidligere studier har vist at det er en styrke og både basere seg på testresultater og subjektive vurderinger (Barkley, 2006; Anderson et al., 2002). Her er det både benyttet vurderinger fra foreldre og lærer i tillegg til at barnet selv også har fylt ut et skjema for egne opplevelser under utprøvsperioden.

Det er ikke blitt gjort skille mellom undergruppene av ADHD. Det har både vært barn med og uten hyperaktivitet. I tillegg er det ikke tatt høyde for barnas eventuelle komorbide lidelser i denne studien. Dette kan være en svakhet da tidligere studier viser at prevalensen av komorbiditet knyttet til ADHD varierer mellom 50%-80% (Biederman et al., 1997). Dette kan være med å påvirke resultatene. Det vil uansett være vanskelig å få gjort en studie med "rene" ADHD barn siden komorbiditeten er så høy. Barna har blitt henvist fra forskjellige BUPP'er i Østfold. Hadde barna bare blitt henvist fra en BUPP ville det vært vanskeligere å generalisere. Populasjonen i denne studien kommer både fra byer og mindre tettsteder. Således er dette med på å styrke resultatene.

Siden det er et lite utvalg i denne undersøkelsen fører dette til at det skal være store forskjeller i effekt for å slå ut i signifikante resultater. Derfor kan det være at man ikke får signifikante resultater fordi den ikke er stor nok pga lite utvalg. Et problem er at man kan gjøre såkalt type 2 feil. Det vil si at vi ikke avviser en null hypotese når den egentlig er feil, dvs. at man konkluderer med at den uavhengige variabelen ikke hadde effekt når den faktisk hadde det. Man kan få ikke-signifikante forskjeller i et utvalg, men det kan finnes en forskjell i en populasjon pga. utvalget er for lite (Pallant, 2005; Borden & Abbott, 2002). Med et lite utvalg blir det vanskeligere å si om funnene er signifikante eller ikke. Det blir manglende/lav statistisk styrke.

Uansett er funnene i overensstemmelse med tidligere studier som er gjort på området, selv om det ikke er mange lignende studier å finne, de fleste er amerikanske (Elia et al., 1990; Efron et

al., 1997; Barkley, 2006; Adelman, 2001). Det viser behovet for at flere slike studier blir gjort, og særlig i Norge slik at barn kan få flere alternativer hvis ikke første medikament de prøver har god effekt. Denne studien viser at Dexedrine er et likeverdig medikament på linje med Ritalin, og for noen undergrupper av barn med ADHD faktisk bedre enn Ritalin. Forhåpentligvis vil flere studier med større utvalg bli gjennomført som kan bygge videre på disse funnene.

En person henvendte seg til oss etter å ha lest om studien på nettet. Det var en mann i begynnelsen av 20 årene som hadde ADHD og fikk Ritalin. Et sterkt ønske for han var å få gå over til Dexedrine som han hadde fått prøve av en kamerat etter å ha vært plaget av bivirkninger av Ritalin over lengre tid. Bl.a. følte han seg "følelsesløs" og hadde lite initiativ. Dette opplevde han ikke på Dexedrine. Han gikk til en psykiater som ikke var kjent med Dexedrine og dermed heller ikke ville skrive det ut til han. Fortsatt kjemper han for å få resept på Dexedrine. Dette er bare et eksempel, men det viser at det er et behov og at det er bruk for mer kunnskap om virkning/bivirkning av forskjellige medikament for ADHD.

Konklusjon

Denne studien viser viktigheten av å benytte et within-subject design når man sammenligner Ritalin og Dexedrine for å se på forandring. Slik det er i dag så blir responshyppigheten lavere fordi barn ofte bare blir prøvd ut på Ritalin. Mellom 25% og 30% av barn i dag som blir prøvd ut på et medikament responderer ikke eller tolererer ikke medikamentet (Barkley, 2006). Disse barna kunne fått effekt hvis et medikament nummer to hadde blitt prøvd ut, noe denne studien kan tyde på. "Treffprosenten" har vist seg å øke med 10-15% ved å prøve ut et medikament til (Barkley, 2006). Både metylfenidat og dekstroamfetamin preparater bør prøves ut før andre grupper av medikamenter blir vurdert pga virkning og bivirkning. Når det gjelder bivirkninger viser også min studie at barn kan respondere forskjellig på medikamentene. Noen fikk bivirkninger på Ritalin, men ikke på Dexedrine, og omvendt. Et interessant tema for fremtidig forskning vil være å se på ulike undergrupper av barn med ADHD, og om disse har bedre effekt på et medikament fremfor et annet. I Norge i dag er Ritalin det billigste alternativet, men mine funn indikerer at Dexedrine bør vurderes som et alternativ hvis ikke optimal effekt av Ritalin oppnåes. I min studie var det heller ingen ikke-respondere, noe som ofte blir et resultat i studier der bare et medikament blir prøvd ut. Siden det ennå ikke er dokumentert hvorfor noen responderer bedre på det ene medikamentet enn

det andre, bør begge prøves ut. I tillegg implikerer resultatene i min studie hvor viktig det er å basere seg både på kvalitative (hjemme-, skole,-og selvobservasjoner) og kvantitative data (nevropsykologiske tester) som kan supplere hverandre og dermed kvalitetssikre en medisinutprøving ved ADHD. Avslutningsvis vil jeg igjen nevne at det er vanskelig å trekke slutninger fra et lite utvalg som her og at studien primært kan brukes til å generere hypoteser, men det viser indikasjoner som det er verdt å ta med i betraktningen i fremtidige studier. I tillegg til at det bør gjøres flere fullskalastudier som ser på langtidseffektene ved behandling med Dexedrine og Ritalin.

REFERANSELISTE

Achenbach, T.M. (1997). *Manual for the child behaviour checklist and revised child behaviour profile*. Burlington, VT: Dept. of Psychiatry, University of Vermont.

Adesman, A.R. (2001). The diagnosis and management of attention-deficit/hyperactivity disorder in pediatric patients. *Primary Care Companion Journal of Clinical Psychiatry*, 3, 66-77.

ADHD-behandlingslinje. www.adhd-behandlingslinje.no

ADHD-foreningen. www.ADHD-foreningen.

American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed.)*. Washington, DC: American psychiatric Association.

Anderson, V.A., Anderson, P., Northam, E., Jacobs, R., & Mikiewicz, O. (2002). Relationships between cognitive and behavioral measurement of executive function in children with brain disease. *Child Neuropsychology*, 8 (4), 231-240.

Anderson, H.W., Ose, S., & Sitter., M. (2005). *Psykisk helsevern for barn og unge-behandlernes og brukernes vurderinger av behandlingstilbudet*. Sosial og helsedirektoratet.

Barbarese, W.J., Katusic, S.K., Colligan, R.C., Weaver, A.L, Leibson, C.L., & Jacobsen, S.J. (2006). Long-term stimulant medication treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a population-based study. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 27 (1), 1-10.

Barkley, R.A. (1990). *Attention deficit hyperactive disorder. A handbook for diagnosis and treatment*. New York: Guilford Press

Barkley, R.A. (1995). *Taking charge of ADHD. The complete, authoritative guide for parents*. New York: Guilford Press.

Barkley, R.A. (2006). *Attention deficit hyperactive disorder. A handbook for diagnosis and treatment(3ed)*. New York: Guilford Press.

Biederman, J., Wilens, T., Mick, E., Faraone, S.V., Weber, W., Curtis, S., Thornell, A., Pfister, Jetton, J.G., & Soriano, J. (1997). Is ADHD a risk factor for psychoactive substance use disorders? Findings from a four-year prospective follow-up study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36 (1), 21-29.

Biederman, J., Mick, E., Faraone, S.V., Braaten, E., Doyle, A., Spencer, T., Wilens, T.E., Frazier, E., & Johnson, M.A. (2002). Influence of gender on attention deficit hyperactivity disorder in children referred to a psychiatric clinic. *American Journal of Psychiatry*, 159, 36-42.

Biederman, J., Spencer, T.J., Wilens, T.E., Jefferson, B.P., & Faraone, S.V. (2006). Treatment of ADHD with stimulant medications: Response to Nissen perspective in The new England journal of medicine. *American Academy of Child and Adolescent psychiatry*, 45 (10), 1147-1150.

Bordens, K.S., & Abbott, B.B. (2002). *Research design and methods. A process approach. Fifth edition*. McGraw Hill.

Brown, R.T., Amler, R.W., Freeman, W.S., Perrin, J.M., Stein, M.T., Feldman, H.M., Pierce, K., & Wolraich, M.L. (2005). Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: overview of the evidence. *Pediatrics*, 115 (6), 749-757.

Clarke, A.R., Barry, R.J., McCarthy, R., & Selikowitz, M. (2002). EEG differences between good and poor responders to methylphenidate and dextroamphetamine in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Neurophysiology*, 113 (2), 194-205.

Conners, C.K. (1995). *Conners`continous performance test*. North Tonawada: MHS: Muliti Health Systems.

Conners, C.K. (1999). *Conners`rating scales- Revised. Instruments for use with children and adolescents*. North Tonawada: MHS: Multi Health Systems.

Efron, D., Jarman, F., & Barker, M. (1997). Methylphenidate versus dexamphetamine in children with attention deficit hyperactivity disorder: A double- blind, crossover trial. *Pediatrics, 12, e6*.

Efron, D., Jarman, F., & Barker, M. (1997). Side effects of methylphenidate and dexamphetamine in children with attention deficit hyperactivity disorder: A double-blind, crossover trial. *Pediatrics, 100, 662-666*.

Elia, J., Borcharding, B.G., Rapoport, J.L., & Keysor, C.S. (1990). Methylphenidate and dextroamphetamine treatments of hyperactivity: Are there true nonresponders? *Psychiatry Research, 36, 141-155*.

Elia, J., Welsh, P.A., Gullotta, C.S., & Rapoport, J.L. (1993). Classroom academic performance: Improvement with both methylphenidate and dextroamphetamine in ADHD boys. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 34 (5), 785-804*.

Epstein, J.N., Erkanil, A., Conners, C.K., Klaric, J., Costello, J.E., Angold, A. (2003). Relations between continuous performance test performance measures and ADHD behaviors. *Journal of Abnormal Child Psychology, 1-15*.

Epstein, J.N., Conners, C.K., Hervey, A.S., Tonev, S.T., Arnold, L.E., Abikoff, H.B., Greenhill, L.L., Hechtman, L. Hoagwood, K., Hinshaw, S.P., Hoza, B., Jensen P.S., Swanson, J.M., Wells, K., Vitiello, B., & Wigal, T. (2006). Assessing medication effects in the MTA study using neuropsychological outcomes. *Journal of Child Psychology and Psychiatry 47 (5), 423-424*.

Gioia, G.A., Isquith, P.K., Guy, S.C., & Kenworthy, L. (2000). *BRIEF. Behavior rating inventory of executive function*. Psychological Assessment Resources, Inc.

Gjærum, B., & Ellertsen, B. (2002) *Hjerne og atferd. Utviklingsforstyrrelser hos barn og ungdom i et nevrobiologisk perspektiv.et skritt videre, 2.utgave*. Oslo: Gyldendal Akademisk.

Golden, C.J. (2003). *Stroop color and word test children`s version for ages 5-14. A manual for clinical and experimental uses*. Cat. No. 30149M.

Gordon, M., Ansthele, K., Farone, S., Barkley, R., Lewandowski, L., Hudziak, J., Biederman, J., & Cunningham, C. (2005). Symptoms versus impairment: The case for respecting DSM-IV`s criterion D. *ADHD Report, 13 (4)*, 1-9.

Greenhill, L.L., Abikoff, H., Arnold, L.E., Cantwell, D.P., Conners, C.K., & Elliott, G.R. (1996). Medication treatment strategies in the MTA study: Relevance to clinicians and researchers. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 35*, 1304-1313.

Gross, M.D., (1976). Growth of hyperkinetic children taking methylphenidate, dextroamphetamine, or imipramine/desipramine. *Pediatrics, 58 (3)*, 423-431.

Helsetilsynet. www.helsetilsynet.no

Jianghong, L., & Raine, A. (2006). The effect of childhood malnutrition on externalizing behaviour. *Pediatrics, 118*, 565-570.

Knights, R.M & Moule, A.D. (1968). Normative data on the motor steadiness battery for children. *Perceptual and Motor Skills, 26*, 643-650.

Legemiddelsiden. www.legemiddelsiden.no.

Lezak, M.D., Howieson, D.B., & Loring, D.W. (2004). *Neuropsychological assessment. Fourth edition*. New York: Oxford University Press.

Manchester, D., Priestley, N., & Jackson, H. (2004). The assessment of executive functions: coming out of the office. *Brain Injury, 18* (11), 1067-1081.

Manly, T., Robertson, I.H., Anderson, V., & Nimmo-Smith, I. (1999). *Test of everyday attention for children. manual*. London: Battley Brothers Printers.

Manos, M.J., Short, E.J., & Findling, R.L. (1999). Differential effectiveness of methylphenidate and adderall in school-age youths with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent psychiatry, 38* (7), 813-819.

Martin, N., Scourfield, J., & McGuffin, P. (2002). Observer effects and heritability of childhood attention-deficit hyperactivity disorder symptoms. *British Journal of Psychiatry, 100*, 260-265.

Nadder, T.S., Silberg, J.L., Eaves, L.J., Maes, H.H., & Meyer, J.M. (1998). Genetic Effects on ADHD Symptomatology in 7- to 13-Year-Old Twins: Results from a Telephone Survey. *Behavior Genetics, 28* (2), 83-99.

Nadeau, K.G., Littman, E.B., & Quinn, P.O. (1999). *Understanding girls with AD/HD*. Silver Spring: Advantage Books.

O'Malley, K.D., Koplin, B., & Dohner, A. (2000). Psychostimulant clinical response in fetal alcohol syndrome. *The Canadian Journal of Psychiatry 45* (1), 90-91.

Pallant, J. (2005). *SPSS Survival manual. A step to step guide to data analysis using SPSS*. Open University Press. McGraw-Hill Education.

Qb-test, www.qbtech.se.

Sagvolden, T., Slåtta, K., & Arntzen, E. (1988). Low doses of methylphenidate (Ritalin) may alter the delay-of-reinforcement gradient. *Psychopharmacology, 93*, 303-312.

Sagvolden, T., Aase, H., Zeiner, P., & Berger, D. (1998). Altered reinforcement mechanisms in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Behavioural Brain Research*, *94*, 61-71.

Sagvolden, T., & Sergeant, J.A. (1998). Attention deficit/hyperactivity disorder- from brain dysfunctions to behaviour. *Behavioural Brain Research*, *94*, 1-10.

Sosial- og helsedirektoratet. (2005). *Veileder i diagnostikk og behandling av AD/HD. Diagnostikk og behandling av hyperkinetisk forstyrrelse/attention deficit hyperactivity disorder (AD/HD) hos barn, ungdom og voksne 11-2005*. IS-1244. Oslo

Stevens, L.J., Zentall, S.S., Abate, M.L., Kuczek, T., & Burgess, J.R. (1996). Omega-3 fatty acids in boys with behaviour, learning, and health problems. *Physiology & Behavior*, *59*, 915-920.

Sund, A.M., & Zeiner, P. (2002). Does extended medication with amphetamine or methylphenidate reduce growth in hyperactive children?. *Nordic Journal of Psychiatry*, *56*, 53-57.

WHO (1992). *The ICD-10 Classification of mental and behavioural disorders. Clinical description and diagnostic guidelines*. Geneva: World Health Organization.

Wilens, T.E., Prince, J.B., Spencer, T.J., & Biederman, J. (2006). Stimulants and sudden death: What is a physician to do? *Pediatrics* (*118*),*3*, 1215-1218.

Yang, L., Wang, Y-F., Qian, Q-J., Biederman, J., & Faraone, S. (2004). *American Academy of Child and Adolescent psychiatry*(*43*),*3*, 246-250.

Zeiner, P. (2004). Medikamentell behandling. In P. Zeiner, P. Arnesen, C.A. Bjercke, G. Bryhn, B. Drabitzius, A.K. Jynge, L.W. Karlsen, B. Langlete, A.R. Moen, T & P Osborg, G. Øgrim. *Barn og unge med ADHD. (pp.235-249)* Vollen: Tell Forlag.

Zeiner, P., & Broch, O.J., (2002). Psykofarmakologisk behandling. In B. Gjørum & B. Ellertsen (Eds.), *Hjerne og atferd (2nd ed)*, (pp. 591-613). Oslo: Gyldendal Akademiske.

Øgrim, G., & Gjørum, B. (2002). Urolig, uoppmerksomme og impulsive barn. In B. Gjørum & B. Ellertsen (Eds.), *Hjerne og atferd (2nd ed)*, (pp. 381- 414). Oslo: Gyldendal Akademiske.

Aanonsen, N.O. (2000). *ADHD: Diagnose, klinikk og behandling hos voksne*. Oslo: Gyldendal Akademiske

Aase, H., & Sagvolden, T. (2006). Infrequent, but not frequent, reinforcers produce more variable responding and deficient sustained attention in young children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 47 (5), 457-471.

Aase, H. (2007). *Altered reinforcement mechanisms in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)*. Oslo: Unipub AS:

Åsheim, H., Nilsen, K.B., Stordahl, H., & Johansen, K. (2001). Forskrivning av sentralstimulerende medikamenter. *Tidsskriftet for Norsk Lægeforening*, 8, 908-910.

Aanonsen, N.O. (2000). *ADHD: Diagnose, klinikk og behandling hos voksne*. Oslo: Gyldendal akademiske.

Forord

Det har vært en langvarig, men lærerikt prosess å arbeide med denne hovedoppgaven. Å få jobbe på Nevroteamet BUP Østfold har vært en givende praksis. Jeg har fått innblikk i et spennende og dynamisk fagfelt. Det har vært veldig givende å få møte så mange barn gjennom denne studien, og få oppleve mangfoldet blant barn med ADHD. Det har virkelig gjort meg interessert i fagfeltet.

Litteratursøk, datainnsamling, analyser og tolkning av materialet, samt utforming av problemstillinger er gjort av studenten. Først og fremst vil jeg takke hovedveileder Jon Martin Sundet for god veiledning og nyttige innspill. I tillegg vil jeg takke biveileder Bjørn Erik Ramtvedt for tips til litteratur, faglige innspill og gode råd gjennom hele hovedoppgaveprosessen. I tillegg vil jeg takke resten av gjengen på Nevroteamet som har tatt seg tid til å gi tips og råd.

Fredrikstad, mars 2007.

Elisabeth Røinås Breivik

Sammendrag

Hensikten med denne studien var å sammenligne effekten av Ritalin og Dexedrine hos et utvalg barn med attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). Tidligere studier har funnet at ved å la hvert barn prøve begge medikamentene økes sannsynligheten for positiv effekt og reduserer sannsynligheten for bivirkninger. Noen barn responderer bra på Ritalin men ikke på Dexedrine, og omvendt.

Denne studien har et randomisert dobbel-blind kryssover design der vi sammenligner Dexedrine, Ritalin og placebo. Barna ble henvist fra barne-og ungdomspsykiatriske poliklinikker (BUPP) i Østfold. Tilsammen var det med 18 barn, 3 jenter og 15 gutter fra 9.0 år til 13.6 år. Gjennomsnittsalder var 11.5 år. Utprøvsperioden gikk over 6 uker, 2 uker på hver behandling. I denne perioden ble det fylt ut skjemaer for atferdsobservasjoner hjemme og på skolen i tillegg til at barna ble testet med nevropsykologiske tester i hver behandlingsperiode.

Resultatene fra denne studien indikerer at barn med ADHD har større sannsynlighet for å få optimal effekt av sentralstimulerende medikamenter når de får prøve både Ritalin og Dexedrine. Det viste seg at flere barn som ikke hadde optimal effekt av Ritalin fikk det av Dexedrine og omvendt. Det viste seg også at i denne studien var det flere barn som hadde best effekt av Dexedrine enn Ritalin. Det ble ikke funnet signifikante forskjeller mellom medikamentene, verken på effekt eller bivirkninger. Denne studien indikerer at et fullskala studie med Dexedrine og Ritalin bør gjennomføres.

Innholdsfortegnelse

Innledning	s. 1
Oppgavens struktur.....	s. 1
Bakgrunn for valg av tema	s. 1
Hva er ADHD.....	s. 3
Årsaker.....	s. 5
Sentralstimulerende medikamenter.....	s. 8
Tidligere forskning.....	s. 10
Hensikten med oppgaven.....	s. 13
Problemstillinger.....	s. 14
Metode	s. 16
Nevroteamet.....	s. 16
Utvalg.....	s. 16
Måleinstrumenter.....	s. 18
Design.....	s. 20
Prosedyre.....	s. 21
Statistiske analyser	s. 22
Resultater	s. 24
Tabell 1 Oversikt over i hvilken grad Dexedrine og Ritalin bedrer ADHD- symptomer.....	s. 24
Tabell 2 Bivirkninger.....	s. 25
Tabell 3 Vurdering av individuell effekt av Ritalin og Dexedrine.....	s. 26
Tabell 4 Korrelasjonsmatrise som viser i hvilken grad testdata og atferdsdata samsvarer.....	s.28
Tabell 5 Analyse av testmålene.....	s.29
Diskusjon	s. 30
Bekrefter denne studien tidligere funn som viser at Dexedrine og Ritalin bidrar til å bedre oppmerksomhet, redusere impulsivitet og hyperaktivitet og å bedre sosial atferd sammenlignet med placebo?.....	s.30
I hvilken grad fører Dexedrine og Ritaline til bivirkninger sammenlignet med placebo?.....	s. 32
Er det slik at de som har effekt av Dexedrine også har effekt av Ritalin?.....	s.34
I hvilken grad samsvarer testdata og atferdsdata når det gjelder å måle medisinrespons? (i hvilken grad samsvarer foreldrevurderinger og lærervurderinger når det gjelder å måle medisinrespons?).....	s 36
Hvilke testmål er mest sensitive for medisineffekt? Er det læringseffekt av testene?.....	s.38
Styrker og svakheter.....	s. 38
Konklusjon.....	s. 40
Referanseliste	s. 42

Appendix A: Henvisningsskjema
Appendix B: Conners foreldreskala revidert utgave lang versjon
Appendix C: Conners lærerskala revidert utgave lang versjon
Appendix D: BRIEF-Foreldreversjon
Appendix E: BRIEF-Lærerversjon
Appendix F: Observasjonsskjema for foresatte
Appendix G: Kartleggingsskjema bivirkninger
Appendix H: Spørreskjema for barn og ungdom
Appendix I: Oversikt over Qb-mål og kardinalparameter
Appendix J: Doseringsplan
Appendix K: Retningslinjer for individuell vurdering av medisineffekt