

# Orsakir ofvirkniröskunar – yfirlitsgrein

## Ágrip

Ofvirkniröskun eða athyglisbrestur með ofvirkni kemur fram á barnsaldri og hefur algengi verið metið um 7%. Heilkennið einkennist af einbeitingarferðleikum, hreyfiofirkni og hvatvísi. Einkennin geta haldist fram á fullorðinsár og er algengi hjá fullorðnum talið um 4,5%. Orsakir ofvirkniröskunar eru margþættar en áætlað er að erfðir skýri heilkennið í 70-95% tilfella. Erfðafræðilegur breytileiki í ýmsum boðfakkerfum í heila er talinn hafa mikla þýðingu og hefur dópamínerga kerfið mest verið rannsakað. Þar hafa erfðarannsóknir sýnt fylgni ofvirkniröskunar við erfðabreytileika í genunum DR4, DR5 og DAT-1. Hlutverk annarra boðfakkerfa í ofvirkniröskun eru óljósari, svo sem hlutverk noradrenalíns og serótóníns. Vísbendingar eru um að reykingar, áfengisneysla á meðgöngu, lág fæðingarþyngd og fæðingaráverkar eigi hlut að máli varðandi orsakir ofvirkniröskunar en frekari rannsókna er þörf. Fleiri þættir hafa verið nefndir til sögunnar, svo sem blýeitrun og heilaskaði. Eins og þekkingin stendur í dag eru erfðir sá orsakabáttur sem hefur mest vægi. Í greininni er farið yfir stöðu rannsókna á orsökum ofvirkniröskunar.

## Inngangur

Ofvirkniröskun eða athyglisbrestur með ofvirkni er klínískt heilkenni á sviði hreyfiofirkni, hvatvísi og athyglisbrests þar sem einkenni eru í ósamræmi við aldur og þroska (1). Einkennin eru komin fram við 6-7 ára aldur og þurfa að koma fram í fleiri en einum aðstæðum, til dæmis bæði á heimili og í skóla (2). Ofvirkniröskun er algeng hjá börnum, niðurstöður erlendra rannsókna þar sem teknar voru saman 97 rannsóknir á tíðni athyglisbrests með ofvirkni sýndu algengi um 7% samkvæmt DSM-IV greiningarkerfinu (3). Íslensk athugun fann aðeins lægra hlutfall meðal íslenskra skólubarna (4). Niðurstöður rannsókna eru nokkuð breytilegar vegna mismunandi þýðis, rannsóknaraðferða og hvort farið er eftir greiningarkerfinu ICD-10 eða DSM-IV. Þannig hefur algengi verið metið allt frá 1,5 til 17,8% (7, 8). Algengi er hærra hjá drengjum og greinast um það bil þrjú drengir á móti hverri stúlku með ofvirkniröskun (5). Einkenni minnka gjarnan með aldri en talið er að allt frá 22-85% unglunga sem höfðu ofvirkniröskun

## ENGLISH SUMMARY

Valdimarsdóttir M, Hrafnadóttir AH, Magnússon P, Guðmundsson ÓÓ

### Etiology of ADHD / hyperkinetic disorder – a review

Læknablaðið 2005; 91: 409-14

Hyperkinetic disorder or Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is a developmental syndrome that affects approximately 7% of children and can sustain into adulthood. In this review current research on the etiology of the syndrome is reviewed.

**Key words:** ADHD, attention deficit-hyperactivity disorder, hyperkinetic disorder, etiology.

**Correspondence:** Margrét Valdimarsdóttir, [margval@lsh.is](mailto:margval@lsh.is)

á barnsaldri uppfylli áfram greiningarskilmerki (6, 7). Algengi ofvirkniröskunar er talið vera um 4,5% meðal fullorðinna (9). Ofvirkniröskun getur haft margbreytileg einkenni. Flest bendir til fjölgena orsakar sem gæti valdið röskun á fleiri boðfakkerfum samtímis, en það gæti meðal annars skýrt að í sumum tilfellum er þörf á fjölyfjameðferð til að meðhöndla einkenni heilkennisins (10). Fylgiraskanir ofvirkniröskunar eru til dæmis hegðunarröskun, mótþróaþrjúskuröskun, kvíðaraskanir, kækjaraskanir (11), þunglyndi og sér-tækar þroskaraskanir eins og námserfðleikar (12). Algengi fylgiraskana er frá 20% fyrir námsraskanir til 35% fyrir hegðunarraskanir (1). Sterk tengsl fylgiraskana við ofvirkniröskun styðja einnig þá tilgátu að um fjölgena orsök sé að ræða (3, 13). Meðferð ofvirkniröskunar er margþætt og verður hér ekki farið sérstaklega í meðferð einkenna. Þó hafa áhrif lyfjameðferðar eins og til dæmis metýlfenidats á ofvirknieinkenni gefið vísbendingar um hvaða boðfakkerfi í heila eigi hlut að máli varðandi meingerð. Hér verður tæpt á ýmsum orsakabáttum sem nefndir hafa til sögunnar varðandi ofvirkniröskun samkvæmt erlendum rannsóknum, en síðar verða birtar niðurstöður úr lýsandi rannsókn um ofvirkniröskun á Íslandi.

**Erfðir.** Margt bendir til þess að erfðir séu aðal-orsakabáttur ofvirkniröskunar og skýra þær 70-95% tilfella samkvæmt rannsóknum (10, 14).

Margrét  
Valdimarsdóttir  
LÆKNIR

Agnes Huld  
Hrafnadóttir  
SÁLFRÆÐINGUR

Páll Magnússon  
SÁLFRÆÐINGUR

Ólafur Ó.  
Guðmundsson  
BARNA- OG  
UNGLINGAGEÐLÆKNIR

Barna- og unglिंगageðdeild,  
Landspítala.

Fyrirspurnir og bréfaskipti:  
Margrét Valdimarsdóttir,  
Barna- og unglिंगageðdeild  
Landspítala.  
[margval@lsh.is](mailto:margval@lsh.is)

**Lykilorð:** ofvirkniröskun, ofvirkni, athyglisbrestur, orsakir.

Fjölskyldu-, tvíbura- og ættleiðingarannsóknir hafa gefið vísbendingar um erfðafræðilega þætti. Þannig hafa systkini og foreldrar ofvirks einstaklings um fimm sinnum meiri líkur á vera með ofvirkniröskun miðað við einstaklinga sem ekki eiga náð skyldmenni með ofvirkniröskun (15). Tvíburaannsóknir þar sem athugaðar eru líkurnar á því að hinn tvíburinn sé með ofvirkniröskun ef annar þeirra er með röskunina, sýna þátt erfða í 55-100% tilvika samkvæmt matslistum foreldra og 50-70% samkvæmt upplýsingum frá kennara (16). Það kemur fyrir að einungis annar eineggja tvíbura sé með ofvirkniröskun (17) en hinn ekki sem bendir til fleiri orsakapátta en erfða. Margt bendir til þess að fjölgena erfðir séu ráðandi. Eingena orsök er þó þekkt, til dæmis veldur erfðagalli í beta skjaldkirtilsviðtaka útlægu viðnámi (peripheral resistance) gegn skjaldkirtilshormónum og mjög hárrí tíðni ofvirkniröskunar, eða 50-70% hjá þeim sem bera erfðagallann. Þetta er þó mjög sjaldgæf orsök ofvirkniröskunar (18). Talið er að hlutverk erfða sé hvað mest í þeim tilfellum þar sem einkenni ofvirkniröskunar haldast fram á unglingaldur (14). Verið er að leita gena sem orsaka ofvirkniröskun og hafa meðal annars verið gerðar tengslaggreiningar sem benda til tengsla heilkennisins við ýmsa staði í erfðamenginu, til dæmis 16p13 og 15q15 (19, 20). Gen sem tengjast ýmsum boðefnakerfum hafa verið rannsökuð og eru nokkur þeirra tekin sérstaklega fyrir hér að neðan.

#### *Erfðir tengdar dópamíni*

Truflun á dópamínvirkni í heila, til dæmis í prefrontal cortex, hefur verið tengd ofvirkniröskun (21) en dópamín hefur áhrif á hreyfivirkni. Lyfhrif metýlfenidats eru að minnsta kosti að hluta til að hindra endurupptöku dópamíns og valda þannig aukningu á dópamíni í taugamótum (22). Þó þetta bendi sterklega til þess að vandinn liggji í vanstarfsemi dópamínerna kerfisins eru einnig vísbendingar um ofstarfsemi þess í tengslum við ofvirkniröskun (23) og gæti truflunin verið mismunandi eftir einstaklingum. Ýmis gen sem tengjast dópamíni hafa verið nefnd til sögunnar í þessu samhengi, meðal annars DRD4, DRD5 og DAT-1 sem hvert um sig hefur hlutfallslíkur á bilinu 1,13 til 1,45 (24). Þessar lágu tölur benda til að það þurfi samspil fleiri gena til að valda ofvirkniröskun (25). Þessi þrjú gen hafa mismunandi hlutverk, þannig skráir DRD4 genið fyrir einum af þeim viðtökum sem miðla áhrifum dópamíns í taugamótum (7). Visst form DRD4 gensins sem er með endurteknum 7 basa röðum hefur fundist oftast hjá ofvirkum börnum en öðrum og benda niðurstöður til fylgni þessa forms við athyglisbrest sérstaklega (26, 27). DAT-1 genið skráir fyrir dópamín flutningssam-

eind sem færir dópamín aftur inn í taugafrumuna. Ákveðin genasamsæta (allele) fyrir þessa sameind hefur sýnt fylgni við ofvirkniröskun (28). Við SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) rannsókn þar sem tenging dópamíns við DAT flutningssameindina var skoðuð kom í ljós að binding var mjög aukin hjá fullorðnum með ofvirkniröskun eða 70% hærri en hjá viðmiðunarahóp sem bendir til aukinnar þéttni sameindarinnar (29). Metýlfenidat minnkar bindingu við sameindina sem veldur aukinni þéttni dópamíns í taugamótunum sem samrýmist áhrifum metýlfenidats á ofvirkniröskun (30). Í nýlegri meta-analýsu fundust ekki tengsl á milli viss forms DAT gensins (10-repeat) og ofvirkniröskunar (31). Annað gen skráir fyrir catechol-O-methyltransferase (COMT) í heila en það ensím tekur þátt í niðurbroti á katekolamínnum svo sem dópamíni og noradrenalíni og hefur fylgni við ofvirkniröskun (32).

#### *Erfðir tengdar noradrenalíni*

Noradrenalín virðist hafa þýðingu varðandi ofvirkniseinkenni og geta lyf með noradrenerga verkun haft áhrif á þau með því að hemja losun noradrenalíns í taugamót. Í dýratilraunum hefur komið fram að noradrenalínbrautir tengjast hæfileikanum til að geta flokkað burt óæskileg áreiti (10) en sá hæfileiki er skertur hjá ofvirkum einstaklingum (33). Þá hefur sést samband milli noradrenalínskra gena og ofvirkniröskunar og þá sérstaklega ef jafnframt er um námserfiðleika að ræða (10).

#### *Erfðir tengdar serótóníni*

Rannsóknir hafa almennt ekki stutt þá tilgátu að truflun í serótónínþúskað eigi stóran þátt varðandi orsök ofvirkniröskunar. Samrýmist þetta takmarkaðri gagnsemi SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) lyfja við ofvirkniseinkennum (34). Þó eru vissar vísbendingar úr dýratilraunum um þátt serótóníns í ofvirkniröskun (31) og einnig hafa nokkrir rannsakendur fundið fylgni milli ofvirkniröskunar og gena sem tengjast serótóníni hjá mönnum (35, 36).

#### *Erfðir sem tengjast öðrum boðefnum*

Lágur styrkur af mónóamín oxídasa (MAO) er talinn geta tengst ofvirkniröskun, en MAO genin eru á X litningi. Annað gen sem hefur sýnt marktæka fylgni við ofvirkniröskun skráir fyrir androgen viðtaka (AR gen). Þetta gen er einnig X litningatengt sem er áhugavert þar sem ofvirkniröskun er algengari hjá drengjum en stúlkum. Einnig hafa viss form GABA viðtaka sýnt fylgni við ofvirkniröskun (10). Stökkbreyting í geni sem skráir fyrir próteíninu SNAP-25 (synaptosomal-associated protein) hefur áhrif á losun boðefna í taugafrum-

um. Fundist hefur stökkbreyting í þessu geni hjá fólki með ofvirkniröskun (37).

Heildarniðurstaðan í þessari upptalningu er sú að þó erfðir tengdar dópamíni hafi mest verið rannsakaðar koma mörg boðefni við sögu. Genin sem rannsökuð hafa verið hafa sýnt auknar líkur á ofvirkniröskun með hlutfallslíkum (odds ratio) á bilinu 1,2-1,5 (24). Þessar lágu hlutfallslíkur benda til þess að mörg gen þurfi að koma saman til að valda röskuninni.

**Reykingar á meðgöngu.** Reykingar móður á meðgöngu virðast vera áhættuþáttur fyrir ofvirkniröskun. Til dæmis hafa niðurstöður rannsókna sýnt að um 2,1-2,7 sinnum meiri líkur eru á því að barn móður sem reykir á meðgöngu greinist með ofvirkniröskun en ef móðirin reykir ekki á meðgöngunni (38, 39). Aukningin er marktæk og hún helst, þó leiðrétt sé fyrir félagslegum þáttum (socioeconomic status), greindarfari foreldra og ofvirkniröskun foreldra (40). Niðurstaðan í nýlegri yfirlitsgrein var að reykingar móður á meðgöngu auka líkur á að barnið greinist með ofvirkniröskun. Sumar rannsóknir sýndu auknar líkur eftir því sem reykingarnar voru meiri (41).

**Áfengisnotkun á meðgöngu.** Áfengisnotkun á meðgöngu skilgreind sem dagleg drykkja eða túradrykkja hefur sýnt 2,5 falda hækkun á tíðni ofvirkniröskunar hjá barni (39). Einnig hefur áfengisnotkun á meðgöngu verið marktækt tengd einbeitingarerfiðleikum og minnstruflunum barnsins í réttu hlutfalli við innbyrt magn áfengis á meðgöngunni (42). Í þessu sambandi má nefna að allt að 73% einstaklinga sem eru með alkóhól heilkenni fósturs uppfylla greininguna athyglisbrest með ofvirkni (44). Rannsóknir hafa þó ekki sýnt með öyggjandi hætti að áfengisneysla sé orsakapáttur fyrir ofvirkniröskun. Ein afturvirk rannsókn (43) sýndi að þau tengsl sem komu fram milli ofvirkniröskunar og áfengisneyslu á meðgöngu (og reyndar reykinga) hurfu þegar leiðrétt var fyrir öðrum þáttum svo sem alkóhólisma í fjölskyldu.

**Lág fæðingarþyngd og lengd meðgöngu.** Vegna framfara á sviði fæðinga- og barnalækninga halda fleiri og smærri fyrirburar lífi en áður, en fyrirburar eru í áhættuhópi varðandi ofvirkniröskun. Börn fædd fyrir 37. viku meðgöngu eru 2,6 sinnum líklegri til að greinast með ofvirkniröskun en önnur börn (45). Varðandi fæðingarþyngd eru börn með ofvirkniröskun um þrisvar sinnum líklegri til að hafa fæðst undir 2500 grömmum en önnur börn (46). Það virðist sem líkurnar séu meiri ef barnið vegur minna en 1500 grömm (47) og þannig voru börn með mjög lága fæðingarþyngd um fjórum sinnum líklegri til að

greinast með ofvirkniröskun en önnur börn (48). Í einni rannsókn þar sem skoðuð voru 87 börn með fæðingarþyngd undir 1000 grömmum voru 24% með ofvirkniröskun. Af þessum léttburum voru áhættuþættir í fæðingu ekki tíðari hjá þeim börnum sem voru greind með ofvirkniröskun fyrir utan að sá hópur hafði aukna tíðni af blæðingu í heilaholi (intraventricular blæðingu) (49).

**Fæðingaráverki.** Ein tilgátan um tengsl fæðingaráverka og ofvirkniröskunar er að barnið verði fyrir súrefnisskortum sem síðan valdi truflunum á starfsemi dópamínkerfa í heila (21). Þannig hafa sést tengsl við ofvirkniröskun ef barnið hefur þurft öndunarhjálpm með belg strax eftir fæðingu og einnig ef einnar mínútu Apgar er 6 eða lægri eða ef fimm mínútna Apgar er 8 eða lægri (50). Mæður barna með ofvirkniröskun lýstu álagseinkennum hjá fósttri (fetal distress) í 17% fæðinga en mæður annara barna lýstu því sama í 8% fæðinga. Löng fæðing, 13 klukkustundir eða meira, var einnig áhættuþáttur í sömu rannsókn (51). Ekki hafa allar rannsóknir sýnt tengsl ofvirkniröskunar og fæðingaráverka (21).

#### Aðrir þættir

**Aldur móður** Sumar rannsóknir sýna aukningu í tíðni ofvirkniröskunar eftir því sem móðir er yngri við fæðingu barns (51). Tilvísanir á meðferðarstofnanir vegna ofvirkni eru algengari í þeim tilfellum sem móðir hefur verið undir 25 ára við fæðingu barnsins (50). Óbirtar íslenskar niðurstöður sýna auknar líkur á að ungar mæður eignist ofvirk börn (51).

**Erfðasjúkdómar og fleira** Ofvirkniröskun er algengari hjá fólki með ýmsa erfðasjúkdóma eins og Velofacial heilkenni og fragile-X heilkenni (53). Þessi heilkenni eru þó það sjaldgæf að ekki er talið réttlætlegt að skimað sé fyrir þeim hjá börnum með ofvirkniröskun (53). Phenylketonurea og encephalopathia hafa verið nefnd sem orsakapættir (54).

**Fíkniefnanotkun á meðgöngu** Auknar líkur eru á ofvirkniröskun hjá börnum mæðra sem eru virkir heróínfíklar á meðgöngu (55). Þau börn sem höfðu alist upp hjá mæðrum sínum voru með aukna tíðni ofvirkniröskunar miðað við þau börn sem voru ættleidd og bendir þetta til umhverfisáhrifa. Margar mæðrana reyktu einnig tóbak og höfðu sjálfar ofvirknieinkenni sem gætu skekkt þessa niðurstöðu. Þá hefur ofvirkniröskun einnig verið tengd kókaínneyslu mæðra á meðgöngu, sérstaklega þegar mótþróaprjóscuröskun eða hegðunarröskun greinast sem fylgiraskanir ofvirkninnar (56).

*Heili* Hjá börnum sem hafa orðið fyrir heilaskaða eftir áverka kemur fram hækkuð tíðni ofvirkni-einkenna sem geta náð greiningarviðmiðum ofvirkniröskunar. Í einni rannsókn var tíðni ofvirkniröskunar hjá þeim sem höfðu orðið fyrir alvarlegum heilaskaða 38%, en í þriðjungi tilfallanna gengu einkennin til baka. Við vægari heilaskaða var tíðnin hins vegar lægri (57). Breytingar í heila hafa sést hjá fólki með ofvirkniröskun, til dæmis hefur segulómun sýnt fram á eyður báðum megin í djúphnoða (basal ganglia bilateralt), í gráa efninu á Brodmann svæði og hægra megin í aftari gyrðilsfellingu (posterior cingulate gyrus). Sömuleiðis hafa sést eyður í hvíta efninu miðlægt í vinstra heilahveli fyrir framan pýramídal brautir og fyrir ofan djúphnoða (basal ganglia) (58). Á segulómun hefur sést að rúmmál litla heila var minnkað hægra megin um 4,9% hjá börnum með ofvirkniröskun en ekki hjá systkinum þeirra sem ekki voru greind með heilkennið. Bæði börnin með ofvirkniröskunina og systkini þeirra voru þó með rúmmálsminnkun á gráa efninu hægra megin undir enni (prefrontalt) og á gráa og hvíta efninu vinstra megin undir hnakka (occipitalt) allt að 9,1% (59). Breytingar á hvíta efninu gætu tengst demýelíneringu (58). Myndgreiningarrannsóknir eru ekki notaðar til greiningar, að minnsta kosti ekki enn sem komið er.

*Meðganga* Sumar rannsóknir sýna tengsl ofvirkniröskunar við slæma heilsu móður á meðgöngu og við fæðingarkrampa. Blæðing á meðgöngu og fylgikvillar við slys á meðgöngu hafa sömuleiðis tengst auknum líkum á ofvirkniröskun (60). Sjá einnig kaflana hér að framan um reykingar, áfengisneyslu og fíkniefnaneyslu á meðgöngu.

*Sýkingar* Hjá börnum sem fengið hafa heilahimnbólgu af völdum berkla er ofvirkni algengur fylgikvilli (61).

*Tilfinningatengsl* Fjölskylduþættir hafa óljós áhrif á tilurð ofvirkniröskunar og eru niðurstöður rannsókna misvísandi. Þó benda þær til þess að truflanir á fjölskyldutengslum og streita foreldra hafi áhrif (62). Ein rannsókn sýndi aukna tíðni ofvirkniröskunar þegar samskiptaerfiðleikar voru til staðar í fjölskyldum, hjá börnum í lægri stéttum þjóðfélagsins, þegar móðir átti við geðræna erfiðleika að etja og ef faðir sýndi andfélagslega hegðun. Eftir því sem fleiri þessara þátta komu saman því meiri líkur voru á ofvirkniröskun (63). Þessir þættir geta þó að minnsta kosti að hluta til tengst erfðum. Það er þekkt í öðru samhengi að álagsburðir geta lagst þyngra á þá einstaklinga sem hafa

undirliggjandi erfðatilhneigingu til geðræna veikinda (64). Til eru kenningar um að hægt sé að líta á barn með ofvirkni sem einkennisbera fjölskylduvanda. Sálgreinendur telja að ofvirkt barn hafi orðið fyrir erfiðri upplifun (áfalli) mjög snemma á lífsleiðinni og að innri togstreitu sé varpað útávið með einkennum ofvirkniröskunar (65). Rannsókn á börnum frá Rúmeníu, sem höfðu orðið fyrir líkamlegum og tilfinningalegum skorti snemma á lífsleiðinu, sýndi að stærra hlutfall þessara barna höfðu einkenni um athyglisbrest með ofvirkni en hjá viðmiðunarhópi. Einkennin voru meiri því lengra sem tímabil skorts hafði verið. Einnig hefur einkennum ofvirkni og athyglisbrests verið lýst hjá börnum sem alist hafa upp á stofnunum (66). Einkenni þessara hópa munu þó ekki vera eins og dæmigerð einkenni einstaklinga með ofvirkniröskun. Áföll eins og aðskilnaður eru algengir í sögu barna með ofvirkniröskun (65). Það er erfitt að segja með vissu um þýðingu félagslegra þátta bæði vegna skorts á rannsóknum á þessu sviði, misvísandi rannsókna (62) og þess að tillit þarf að taka til erfðafræðilegra orsakabátta.

*Umhverfisþættir* Í dýratilraunum hafi komið fram einkenni lík ofvirkniröskun þegar dýrin hafa fengið neurotóxísk efni svo sem blý og PCB (fjölklórúð bifnýlsambönd) (67). Langvinn blýeitrun er grunuð um að vera orsakabáttur fyrir ofvirkniröskun (54).

*Þróunarkenning* Vangaveltur hafa verið um það hvers vegna ofvirkniröskun sé jafn algeng í þjóðfélaginu sem raun ber vitni þar sem hún virðist að miklum hluta erfðatengd. Ein hugmyndin á þessu sviði er að ofvirkniröskun hafi þróast til að auka lífslíkur veiðimanna og bardagamanna í fyrndinni (68). Ýmsir hafa þó dregið þessa hugmynd í efa og telja ofvirkni hafa verið jafn ef ekki meira hamlandi þá en nú í okkar tæknivædda þjóðfélagi (69).

## Lokaorð

Ljóst er að orsakir ofvirkniröskunar eru margþættar. Þrátt fyrir að erfðir skýri stóran hluta tilfella virðist hvert af þeim genum sem þekkt eru í dag hafa lítil áhrif þegar á heildina er litið. Þannig er fjölgena samspil líklegast til að valda ofvirkniröskun í samspili við umhverfisþætti. Það gæti farið svo að ofvirkniröskun verði í framtíðinni ekki skilgreind sem eitt heilkenni eins og gert er nú í ICD-10, heldur sem mörg heilkenni hvert með ólíkri meingerð og einkennum. Þekkingunni fleygir fram varðandi orsakir ofvirkniröskunar og var hér stíklad á stóru um þá vitneskju sem við höfum í dag.

**Þakkir**

Þökkum Önnu Helgadóttur lækni og Páli Ólafssyni bókasafnsfræðingi fyrir veitta aðstoð.

**Heimildir**

- Baldursson G, Guðmundsson Ó.Ó., Magnússon P. Ofvirkni-röskun – yfirlitgrein. Læknablaðið 2000; 86: 413-9.
- The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10). Tíunda útgáfa. Office of Publications, World Health Organization, Geneva. Switzerland 1992: 262-5.
- Green M, Wong M, Atkins D. Technical Review Number 3: Diagnosis of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. AHCPR Publication 99-0050. www.ahrq.gov/clinic/epcsums/adhdstr.htm
- Magnússon P, Smári J, Grétarsdóttir H, Práandardóttir H. Attention-Deficit/Hyperactivity Symptoms in Icelandic Schoolchildren: Assessment with the Attention Deficit/Hyperactivity Rating Scale-IV. Scand J Psychol 1999; 40: 301-6.
- Biederman J, Mick E, Faraone SV, Braaten E, Doyle A, Spencer T, et al. Influence of gender on attention deficit hyperactivity disorder in children referred to a psychiatric clinic. Am J Psychiatry 2002; 159: 36-42.
- Faraone SV, Doyle A. Genetic influences on attention deficit hyperactivity disorder. Curr Psychiatry Rep 2000; 2: 143-6.
- Elia J, Ambrosini P, Papoport J. Treatment of attention – deficit-hyperactivity disorder. N Engl J Med 1999; 340: 780-8.
- Taylor E, Döpfner M, Sergeant J, Asherson P, Banaschewski T, Buitelaar J. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder – first upgrade. Eur Child Adolesc Psychiatry 2004; 13/Suppl. 1: 17-130.
- Montano B. Diagnosis and treatment of ADHD in adults in primary care. J Clin Psychiatry 2004; 65 Suppl 3: 18-21.
- Comings DE. Clinical and molecular genetics of ADHD and Tourette syndrome. Two related polygenic disorders. Ann N Y Acad Sci 2001; 931: 50-83.
- Gadow KD, Nolan EE, Sprafkin J, Schwartz J. Tics and psychiatric comorbidity in children and adolescents. Dev Med Child Neurolog 2002; 44: 330-8.
- Rowland AS, Lesesne CA, Abramowitz AJ. The epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a public health view. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2002; 8: 162-70.
- Arnold LE. Contemporary Diagnosis and Management of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Handbooks in Health Care Co, 2002, 22.
- Faraone SV, Biederman J, Monuteaux C. Toward Guidelines for Pedigree Selection in Genetic Studies of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Genetic Epidemiology 2000; 18: 1-16.
- Biederman J, Faraone S, Keenan K. Further evidence for family genetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder. Arch Gen Psychiatry 1992; 49: 728-38.
- Kuntsi J, Stevenson J. Hyperactivity in Children: Focus on Genetic Research and Psychological Theories. Clin Child Family Psychol Rev 2000; 1: 1-22.
- Sharp WS, Gottesman RF, Greenstein DK, Ebens CL, Rapoport JL, Castellanos FX. Monozygotic Twins Discordant for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Ascertainment and Clinical Characteristics. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2003; 42: 93-7.
- Hauser P, Zametkin A, Martinez P, Viteiello B, Matochik J, Mixson A, et al. Attention deficit-hyperactivity disorder in people with generalized resistance to thyroid hormone. NEJM 1993; 328: 997-1001.
- Bakker SC, Meulen EM, Buitelaar JK, Sandkuijl LA, Pauls DL, Monsuur AJ, et al. A Whole-Genome Scan in 164 Dutch Sib Pairs with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Suggestive Evidence for Linkage on Chromosomes 7p and 15q. Am J Hum Genet 2003; 72: 1251-60.
- Fisher SE, Francs C, McCracken JT, McGough JJ, Marlow AJ, MacPhie IL, et al. A Genomewide Scan for Loci Involved in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Am J Hum Genet 2002; 70: 1183-96.
- Zappitelli M, Pinto T, Grizenko N. Pre-, Peri-, and Postnatal Trauma in Subjects With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. Can J Psychiatry 2001; 46: 542-8.
- Wolraich ML, Doffing MA. Pharmacokinetic considerations in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder with methylphenidate. CNS Drugs 2004; 18: 243-50.
- Ohno M. The dopaminergic system in attention deficit/hyperactivity disorder. Congenit Anom Kyoto 2003; 43: 114-22.
- Molecular Genetics of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. In press.
- Faraone SV, Doyle AE, Mick E, Biederman J. Meta-Analysis of the Association Between the 7-Repeat Allele of the Dopamine D4 Receptor Gene and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Am J Psychiatry 2001; 158: 1052-7.
- LaHoste GJ. Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder. Mol Psychiatry 1996; 1: 83-4.
- Rowe DC, Stever C, Chase D, Sherman S, Abramowitz A, Waldman ID. Two dopamine genes related to reports of childhood retrospective inattention and conduct disorder symptoms. Mol Psychiatry 2001; 6: 429-33.
- Cook EH, Stein MA, Krasowski MD, Cox NJ, Olkon DM, Kieffer JE, et al. Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene. Am J Hum Genet 1995; 56: 993-8.
- Dougherty DD, Bonab AA, Spencer TJ, Rauch SL, Madras BK, Fischman AJ. Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. Lancet 1999; 354: 2132-3.
- Dresel S, Krause J, Krause KH, LaFougere C, Brinkbaumer K, Kung HF, et al. Attention deficit hyperactivity disorder: binding of [99mTc]TRODAT-1 to the dopamine transporter before and after methylphenidate treatment. Eur J Nucl Med 2000; 27: 1518-24.
- Purper-Ouakil D, Wohl M, Mouren MC, Verpillat P, Gorwood P. Meta-analysis of family-based association studies between the dopamine transporter gene and attention deficit hyperactivity disorder. Psychiatr Genet 2005; 15: 53-9.
- Eisenberg J, Mei-Tal G, Steinberg A, Tartakovsky E, Zohar A, Gritsenko I, et al. Haplotype Relative Risk Study of Catechol-LO-Methyltransferase (COMT) and Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). Am J Med Genet 1999; 88: 497-502.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth Edition. (DSM-IV) 1994 American Psychiatric Association. Washington DC 1994: 63-6.
- Cook EH Jr, Stein MA, Ellison T, Unis AS, Leventhal BL. Attention deficit hyperactivity disorder and whole-blood serotonin levels: effects of comorbidity. Psychiatry Res 1995; 57: 13-20.
- Seeger G, Schloss P, Schmidt MH. Functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene is associated with severe hyperkinetic disorders. Mol Psychiatry 2001; 6: 235-8.
- Manor I, Eisenberg J, Tyano S, Sever Y, Cohen H, Ebstein RP, et al. Family-based association study of the serotonin transporter promoter region polymorphism (5-HTTLPR) in attention deficit hyperactivity disorder. Am J Med Genet 2001; 105: 91-5.
- Barr CL, Feng Y, Wigg K, Bloom S, Roberts W, Malone M, et al. Identification of DNA variants in the SNAP-25 gene and linkage study of these polymorphisms and attention-deficit hyperactivity disorder. Mol Psychiatry 2000; 5: 405-9.
- Milberger S, Biederman J, Faraone S, Chen L, Jones J. Is maternal smoking during pregnancy a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder in children? Am J Psychiatry 1996; 153: 1138-42.
- Mick E, Biederman J, Faraone SV, Sayer J, Kleinman S. Case-control study of attention-deficit hyperactivity disorder and maternal smoking, alcohol use, and drug use during pregnancy. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002; 41: 378-85.
- Milberger S, Biederman J, Faraone S, Chen L, Jones J. Further evidence of an association between maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder: Findings from a high-risk sample of siblings. J Clin Child Psychol 1998; 27: 352-8.
- Linnert KM, Dalsgaard S, Obel C, Wisborg K, Henriksen TB, Rodriguez A, et al. Maternal Lifestyle Factors in Pregnancy Risk of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Associated Behaviors: Review of the Current Evidence. Am J Psychiatry 2003; 160:1028-40.
- Streissguth AP, Sampson PD, Olson HC, Bookstein FL, Barr HM, Scott M. Maternal drinking during pregnancy: attention and short-term memory in 14-year-old offspring – a longitudinal prospective study. Alcohol Clin Exp Res 1994; 18: 202-18.
- Hill SY, Lowers L, Locke-Wellman J, Shen SA. Maternal Smoking and Drinking during Pregnancy and the Risk for Child and Adolescent Psychiatric Disorders. J Stud Alcohol 2000; 61: 661-8.
- Burd L, Klug MG, Martsolf JT, Kerbeshian J. Fetal alcohol syndrome: neuropsychiatric phenomics. Neurotoxicol Teratol 2003; 25: 697-705.
- Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJS. Cognitive and Behavioral Outcomes of School-Aged Children Who Were Born Preterm, A Meta-Analysis. JAMA 2002; 288: 728-37.

45. Mick E, Biederman J, Prince J, Fischer MJ, Faraone SV. Impact of low birth weight on attention-deficit hyperactivity disorder. *J Dev Behav Pediatr* 2002; 23: 16-22.
46. Chapieski ML, Evankovich KD. Behavioral effects of prematurity. *Semin Perinatol* 1997; 21:221-39.
47. Botting N, Powis A, Cooke RW, Marlow N. Attention Deficit hyperactivity disorders and other psychiatric outcomes in very low birthweight children at 12 years. *J Child Psychol Psychiatry* 1997; 38: 931-41.
48. O'Callaghan MJ, Harvey JM. Biological predictors and comorbidity of attention deficit and hyperactivity disorder in extremely low birthweight infants at school. *J Paediatr Child Health* 1997; 33: 491-6.
49. Chandola CA, Robling MR, Peters TJ, Melville-Thomas G, McGuffin P. Pre-and perinatal factors and the risk of subsequent referral for hyperactivity. *J Child Psychol Psychiatry* 1992; 33: 1077-90.
50. Hartsough CS, Lambert NM. Medical factors in hyperactive and normal children: prenatal, developmental, and health history findings. *Am J Orthopsychiatry* 1985; 55: 190-201.
51. Valdimarsdóttir M, Hrafnisdóttir AH, Guðmundsson ÓÓ, Magnússon P. Possible aetiological factors in pregnancy, delivery and the perinatal period for Icelandic children with ADHD. *Fyrirlestur á norræna geðlæknaþinginu í Reykjavík 2003, Promoting Psychiatric Care - 27th Nordic Psychiatric Congress.*
52. Bastain T, Lewczyk C, Sharp W, James R, Long R, Eagen P, et al. Cytogenetic Abnormalities in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41: 806-10.
53. Dodson WW. Attention Deficit-Hyperactivity Disorder. In *Jacobson: Psychiatric Secrets*, 2nd ed. 2001 Hanley and Belfus.
54. Ornoy A, Segal J, Bar-Hamburger R, Greenbaum C. Developmental outcome of school-age children born to mothers with heroin dependency: importance of environmental factors. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 668-75.
55. Chronis AM, Lahey BB, Pelham WE Jr, Kipp HL, Baumann BL, Lee SS. Psychopathology and substance abuse in parents of young children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42: 1424-32.
56. Max JE, Lansing AE, Koele SL, Castillo CS, Bokura H, Schachar R, et al. Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents Following Traumatic Brain Injury. *Dev Neuropsychol* 2004; 25: 159-77.
57. Overmeyer S, Bullmore Et, Suckling J, Simmons A, Williams SC, Santosh PJ, et al. Distributed grey and white matter deficits in hyperkinetic disorder: MRI evidence for anatomical abnormality in an attentional network. *Psychol Med* 2001; 31: 1425-35.
58. Durston S, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Buitelaar JK, Steenhuis MP, Minderaa RB, et al. Magnetic resonance imaging of boys with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43: 332-40.
59. Milberger S, Biederman J, Faraone S, Guite J, Tsunag MT. Pregnancy, delivery and infancy complications and attention deficit hyperactivity disorder: issues of gene-environment interaction. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 65-75.
60. Wait JW, Stanton L, Schoeman JF. Tuberculosis meningitis and attention deficit hyperactivity disorder in children. *J Trop Pediatr* 2002; 48: 294-9.
61. Johnston C, Mash EJ. Families of Children With Attention-Deficit/Hyperactivity disorder: Review and Recommendations for Future Research. *Clin Child Family Psychol Rev* 2001; 4: 183-207.
62. Biederman J, Faraone S, Keenan K. Differential Effect of Environmental Adversity by Gender: Rutter's Index of Adversity in a Group of Boys and Girls With and Without ADHD. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1556-62.
63. Kendler KS, Kessler RL, Walters EE, MacLean C, Neale MC, Heath AC, et al. Stressful life events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 833-42.
64. Haussler. Das ADHS aus psychoanalytischer Sicht. *Prax. Kinderpsychol. Kinderpsychiat* 2002; 51: 454-65.
65. Roy P, Rutter M, Pickles A. Institutional care: associations between overactivity and lack of selectivity in social relationships. *J Child Psychol Psychiat* 2004; 45: 866-73.
66. Rice DC. Parallels between attention deficit hyperactivity disorder and behavioural deficits produced by neurotoxic exposure in monkeys. *Environ Health Perspect* 2000; 108 suppl 3: 405-8.
67. Shelley-Tremblay JF, Rosen LA. Attention deficit hyperactivity disorder: an evolutionary perspective. *J Genet Psychol* 1996; 157: 443-53.
68. Matejcek Z. Is ADHD adaptive or non-adaptive behavior? *Neuroendocrinol Lett* 2003; 24: 148-50.