

Hvilke effekter kan det tenkes å ha og gi omega-3 til barn og unge med ADHD og ADHD-liknende symptomer?



5. årsoppgave i Stadium IV - Profesjonsstudiet i Medisin ved
Universitetet i Tromsø

Linn Therese Kristoffersen, MK-06

Carina Lill Kaspersen, MK-06

Veileder: Dr. Steinar Nilsen, LIS-lege ved Barne- og
Ungdomspsykiatrisk Avdeling Universitetssykehuset Nord-Norge

Tromsø 02.09.11

Innholdsfortegnelse

Innledning.....	4
Begrunnelse for valg av tema.....	4
AD/HD.....	5
Symptomer.....	5
AD/HD og komorbiditet.....	6
Etiologi.....	6
Utredning.....	7
Diagnostisering.....	8
Behandling.....	9
Essensielle fettsyrer.....	10
Forholdet mellom omega-6/omega-3 fettsyrer i kostholdet.....	11
Omega-3 insuffisiens.....	12
Fettsyrenes rolle i CNS.....	12
Dopaminets rolle i CNS.....	13
Fettsyrenes innvirkning på hjernens neurotransmittersystemer.....	15
Omega-3 fettsyre status hos barn med AD/HD.....	15
Metode.....	17
Randomiserte studier.....	17
Sammendrag av Oxford-Durham studien: En randomisert, kontrollert studie av kosttilskudd med fettsyrer til barn med DCS (developmental coordination disorder) / dyspraksi (33).....	17
Sammendrag av Adelaide studien: Effekten av supplement med flerumetta fettsyrer og andre næringsstoffer på lærings- og adferdsvansker assosiert med AD/HD hos barn (34).	17
Sammendrag av Gøteborgstudien: En randomisert placebo-kontrollert undersøkelse av barn og ungdom. ”Omega 3/6 tilskudd til barn og unge med AD/HD” (35).....	18
Diskusjon knyttet til studiene.....	19
Oxford-Durham studien.....	19
Adelaidestudien.....	20
Gøteborgstudien.....	21
Oppsummering.....	22
Generell diskusjon.....	23

Flere brukere av sentralstimulerende midler:.....	23
Et samfunnsøkonomisk perspektiv:	24
Konklusjon	25
Referanseliste:	26

Sammendrag (Abstract)

AD/HD står for attention deficit hyperactivity disorder, og har tre hovedsymptom: konsentrasjonsproblemer, impulsivitet og hyperaktivitet. Flere studier har sett på hvilke effekter av tilskudd av essensielle fettsyrer kan ha på disse symptomene.

I denne litteraturstudien har vi gjennomgått tre store studier fra Adelaide, Oxford og Göteborg. Alle disse tre er randomiserte, dobbelblind, placebo-kontrollerte studier hvor deltagerne har fått tilskudd av essensielle fettsyrer eller placebo i et visst tidsforløp. Göteborgstudien var den eneste studien som stilte krav til en AD/HD diagnose som krav for deltagelse i studien. Det er vanskelig å konkludere med noe eksakt, da de ulike studiene har brukt ulike metoder for vurdering av resultatene. Konklusjonen her blir at det trenges mer forskning på området, og det kunne ha vært interessant å tatt utgangspunkt i fettsyreprofil i blodet hos barn og unge med AD/HD før, under og etter en periode med tilskudd da det kun er gjort små studier på dette tidligere.

Innledning

Begrunnelse for valg av tema

Stadig flere barn og unge, og voksne får diagnosen AD/HD. Følgelig har bruk av sentralstimulerende midler i behandlingen økt. Det er de siste årene gjort flere store studier på unge med AD/HD relaterte symptomer der man har gitt flerumetta fettsyrer og sammenlignet med placebo. Dette bunner i forskning som antyder en fettsyremangel hos disse pasientene. Alternativ behandling av ulike medisinske tilstander er et tema som naturlig nok mange pasienter er opptatt av. Bruk av sentralstimulerende midler har store samfunnsøkonomiske kostnader, det vil gagne pasient med tanke på bivirkninger, så vel som samfunnet for øvrig. Interessen for temaet vi har valgt skriver seg til en nysgjerrighet hos oss på nevnte område.

Vi ønsket i denne oppgaven og få svar på problemstillingen *”Hvilke effekter kan det tenkes å ha og gi omega-3 til barn og unge med ADHD og ADHD-liknende symptomer?”*.

AD/HD

Hyperkinetisk forstyrrelse (AD/HD) er en av de vanligste utviklingsforstyrrelsene hos barn og ungdom. I Norge er det vanlig å anta at 3-5 % av barn og unge har symptomer som fyller kriteriene til AD/HD ifølge ICD-10 (1). Dette utgjør omtrentlig ett barn per skoleklasse. 50-70 % av barn med AD/HD har også symptomer i voksen alder (2).

En metaanalyse av 102 studier med 171 776 barn fra alle verdensregioner er inkludert viser at prevalensen av AD/HD på verdensbasis er 5,29 %. (3)

Tall fra reseptregisteret viser at 2 220 barn i aldersgruppen 0-9 år hentet ut resept på AD/HD midler minst en gang i løpet av 2008. I aldersgruppen 10-19 år var tilsvarende tall 13 531. Omsetning i kroner har fra 2005 til 2008 økt med 18,8 % i kroner, dette beregnet ut ifra apotekenes utsalgspris. Vi ser altså en økning i antall barn og unge som bruker medikamenter for AD/HD, og en klar økning i kostnader. AD/HD midler omfatter her N06BA01 (amfetamin), NA06BA02 (dexamfetamin), NA06BA04 (metylfenidat), og NA06BA09 (atomoksetin).

Symptomer

AD/HD regnes som en nevrobiologisk utviklingsforstyrrelse med uttalt konsentrasjonssvikt, uro, rastløshet og impulsivitet. Symptomene gir seg til kjenne tidlig i barneårene og vedvarer ofte inn i ungdomsalderen og voksenlivet. (1)

Kjernesymptomene deles vanligvis inn i tre grupper: konsentrasjonsproblemer / oppmerksomhetsvansker, hyperaktivitet og impulsivitet. AD/HD kan sees på som en slags forstyrrelse av selvkontroll.

Konsentrasjonsproblemer kan også omtales som oppmerksomhetsproblemer. For barn med AD/HD er det både vanskelig å fokusere på en ting over tid, samt å dele oppmerksomheten utover flere ting på samme tid. Barnet mister fort interessen for det han / hun holder på med, følger ikke beskjed og instruksjoner, blir lett distraheret og glemmer ting som har blitt sagt eller gjort. Følgelig mister barnet motet til å sette seg ned med oppgaver som krever innsats over tid. For å få en forståelse av konsentrasjonsproblemer ved AD/HD kan man si at evnen til å konsentrere seg er knyttet til en nedsatt evne til å filtrere bort ulike impulser, såkalt disinhisjon. Enklere sagt har barnet for mange ting i hodet samtidig (4).

Hyperaktivitet kan vise seg på flere måter, de vanligste beskrivelsene er at barnet beveger seg mye hele tiden, greier ikke å sitte stille, er ofte urolig med hendene eller føttene, vandrer rundt i klasserommet eller andre steder, snakker mye, selv i ting barnet liker er det vanskelig for det og leke rolig. Vi snakker altså om et aktivitetsnivå som er betydelig over det som er vanlig når man tar alder og kjønn i betraktning. Den mest brukte metoden for å måle hyperaktivitet på er bruk av spørreskjemaer som fylles ut av foreldre, lærere og andre som ser barnet i hverdagen. Eksempel på et slikt skjema er ADHD-Rating scale IV – school and home version. Vanligvis ligger barn med AD/HD på +/- 30 poeng, av totalt 54 mulige. (4).

Impulsivitet beskrives ofte ved at barnet er utålmodig, ikke klarer og vente på tur, og er urolig i samtale og lek. Barnet er ofte iderik og full av initiativ. Dette er i utgangspunktet positivt, men ved AD/HD ser en at det er flere impulser som kommer frem enn det som er hensiktsmessig. I praksis kommer barnet fort inn i en ond sirkel med kritikk og formaninger grunnet dets svært høye nivå av impulsivitet (4).

AD/HD og komorbiditet

Komorbiditet er nokså hyppig ved AD/HD, en antar at ca. 70 % av barn med diagnosen også har tillegglidelser (5). Konservative estimater tilsier at 25-40 % av individer med AD/HD også oppfyller kravene for spesifikke læringsvansker (6). Utviklingsforstyrrelsen er også forbundet med andre tilstander som for eksempel atferdsforstyrrelser, depresjon, angsttilstander, motoriske problemer, autistiske symptomer og tics. En kan si at tillegglidelser øker med alderen, og oppfølgingsundersøkelser viser at det ofte er tillegglidelsen som betyr mest for funksjonen til vedkommende i ungdomsalder og voksenlivet. (7)

Etiologi

Årsakene til AD/HD er omdiskuterte, men mange studier enes om at årsaken er multifaktoriell. Grovt sett kan en dele årsakene inn arv og miljø:

En rekke tvilling- og adopsjonsstudier gjennomgått i en metaanalyse viser en genetisk faktor som stort sett varierer i området 0,6-0,8. Dette indikerer at genetiske faktorer er av stor betydning for utvikling av AD/HD (7). Det viser seg også at konkordansen for AD/HD er høyere hos eneggete enn toeggete, og biologiske foreldre til barn med AD/HD har større forekomst av AD/HD enn adopsjonsforeldre (8). Metaanalysen tar videre for seg molekylærgenetiske studier som blant annet har påvist avvik i gener for transport eller binding av transmittorsubstansen dopamin (1). Andre biologiske faktorer som unormal

hjerneutvikling, er nært linket til årsaken til AD/HD. Studier så langt indikerer et svært sterk genetisk bidrag til denne unormale utviklingen av hjernen, og den står noe sterkere enn årsaksforklaringene på miljøsidene (9). Noe bevis peker mot at barn med AD/HD har lavere hjerneaktivitet i de frontale regioner, regioner som igjen er assosiert med kjernesymptomene til diagnosen. Den presise årsaken til den lavere aktiviteten kan være enten mindre hjernevev i omtalte regioner, eller lavere kjemisk aktivitet innad i områdene (9).

Selv før et barn er født vil noen foreldre- eller familiekarakteristikk øke sjansen for at barnet har AD/HD. Disse risikofaktorene vil ikke nødvendigvis direkte gi AD/HD, men deres tilstedeværelse tilsier at et barn som fødes inn i familien har større sjanse for å få AD/HD, enn et barn som fødes inn i en familie uten disse risikofaktorene (10). Eksempler på slike risikofaktorer kan være av psykososial art, for eksempel at en av foreldrene selv har diagnosen og dermed har problemer med å være stabile omsorgspersoner, mors helse og forhold til alkohol og røyk under svangerskapet, høyt antall komplikasjoner under svangerskapet, dårlig helse som spedbarnet, og forsinket motorisk- og språklig utvikling (9).

Pre- og perinatale risikofaktorer spiller også inn. Det er kjent at sykdommer som rammer hjernen kan komme til uttrykk i hyperaktivitet, impulsivitet og konsentrasjonsproblemer (11). Norske oppfølgingsstudier gjort av for tidlig fødte barn viser en overhyppighet av AD/HD hos disse barna, sammenlignet med barn født til kalkulert termin (12).

Forløp og prognose varierer. Professor Eric Taylor ved Institute of Psychiatry, Kings College i London uttrykker det slik: ”Årsaken har med biologiske faktorer å gjøre, men hvordan det går har med hvordan barnet møter omgivelsene, og hvordan omgivelsene møter barnet” (1).

Utredning

Det vil være hensiktsmessig for barnet selv, og dets omgivelser, og igangsette utredning dersom konsentrasjonsvansker, hyperaktivitet og impulsivitet skaper funksjonsvansker i hverdagen. En diagnose vil være forklarende og til hjelp for de som barnet omgås, lærere kan for eksempel legge bedre til rette for at barnet får mest mulig optimale forhold hva læring angår, og foreldre kan gjøre justeringer i sin egen adferd ovenfor barnet og sette grenser på en annen måte enn hva de tidligere kanskje har gjort. Denne forståelsen og justeringer ovenfor barnet vil gi det trygge og klare rammer. Det er nærliggende å tenke at en diagnose også kan skape vanskeligheter med årene for barnet selv, det kan oppleves stigmatiserende og fremstilles som for eksempel hyperaktiv, impulsiv og med uttalt konsentrasjonssvikt. Det en tenker om barnet, er slik barnet blir, og slik sett kan diagnosen også være med på å gjøre det

vanskeligere for barnet dersom omgivelsene ikke viser forståelse og hjelper til med tilrettelegging (1).

En utredning av et barn skal i hovedsak klargjøre tre ulike forhold. Den skal avklare om det foreligger grunnlag for å konkludere med diagnosen, vurdere nivået hos barn og unge innen ulike funksjonsområder med tanke på skolebasert støttetiltak, samt kartlegge om det foreligger komorbiditet av behandlingstrengende karakter (1).

Diagnostisering

Diagnostisering av AD/HD baserer seg på vurdering av atferd over tid og i ulike situasjoner som er av en slik art at det medfører redusert funksjon i hverdagen. Naturlig nok vil ofte kjernesymptomene konsentrasjonsvansker, impulsivitet og hyperaktivitet ofte være utgangspunkt for å igangsette en utredning (1).

Diagnostisering skjer etter systematisk innhenting av informasjon om alle aspekter ved barnets liv. Eksempler er utviklingshistorie, skole / utdanning / arbeid, fritidsaktiviteter og interesser, relaterte sykdommer hos øvrige familiemedlemmer, sosial tilpasning og tegn på eventuelle komorbide psykiske lidelser. En AD/HD diagnose vil vanligvis basere seg på en samlet klinisk vurdering hvor følgende skal inngå: klinisk diagnostisk intervju der AD/HD og eventuelle andre aktuelle diagnoser kartlegges, medisinsk undersøkelse, spørreskjemaer utfyllt av pasient der det er aktuelt og foreldre, samt andre der det kan være til hjelp, for eksempel lærere eller barnehageansatte, psykologisk / nevropsykologisk testing og utredning ved behov, andre indiserte undersøkelser ved behov for å kartlegge differensialdiagnostiske tilstander (1).

I praktisk diagnostikk brukes det i Norge to diagnosesystemer: International Classification og Diseases versjon 10 (ICD-10) og det amerikanske Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders versjon 4 Text Revision (DSM-IV-TR) (1).

I følge ICD-10 er diagnosen Hyperkinetisk forstyrrelse (F90) er inndelt i følgende undergrupper:

- Forstyrrelser av aktivitet og oppmerksomhet (F90.0) som inkluderer
 - Oppmerksomhetsforstyrrelse: forstyrrelse med hyperaktivitet
 - Oppmerksomhetsforstyrrelse: syndrom med hyperaktivitet
- Hyperkinetisk atferdsforstyrrelse (F90.1) som inkluderer
 - Hyperkinetisk forstyrrelse forbundet med atferdsforstyrrelse
- Andre spesifikke hyperkinetiske forstyrrelser (F90.8)

- Uspesifisert hyperkinetisk forstyrrelse (F90.9)

For diagnose kreves symptomdebut før 7 år. Symptomene skal være til stede i to eller flere situasjoner (skole, arbeid, hjemme, undersøkelsessituasjonen), og det skal foreligge klar indikasjon på klinisk signifikant svekkelse i sosial, skolefaglig eller arbeidsmessig fungering. Symptomene skal ha vedvart i minst 6 måneder i en grad som ikke er i samsvar med forventet utviklingsnivå, og skal heller ikke kunne forklares av angstlidelser, affektive lidelser, gjennomgripende utviklingsforstyrrelse, schizofreni, eller andre psykotiske lidelser (1).

Behandling

Der det er aktuelt å starte behandling med medikamenter, skal endelig diagnose stilles av legespesialist i barne- og ungdomspsykiatri, pediatri, psykiatri eller nevrologi. Hovedmålet med behandlingen er å redusere symptomene, bedre funksjonsevnen i hverdagen og forhindre eller begrense utviklingen av tilleggsproblematikk. Vi kan her dele behandlingen inn i en ikke-medikamentell del, og en medikamentell del (2).

Ikke-medikamentell behandling består i hovedsaka av informasjon, rådgivning til foreldre og skole, pedagogisk og økonomisk hjelp, samt avlastning for familien. Lettere tilfeller kan følges opp av primærhelsetjenesten, men der tilstanden påvirker barnets funksjon i betydelig grad bør det henvises til spesialist i barne- og ungdomspsykiatri eller barnesykdommer. Det vil hos noen være behov for systematisk hjelp slik at foreldrene kan håndtere barnet bedre, eksempel på dette er såkalt Parent Management Training (PMT). Selvhjelpsgrupper for foreldre kan være nyttige, individuelle samtaler med barnet / ungdommen, med informasjon og eventuelt kognitiv terapi, samt behandling av primære og / eller sekundære psykiatriske lidelser er viktige deler av behandlingen, og krever henvisning til spesialist eller barne- og ungdomspsykiatrisk poliklinikk (2).

Indikasjon for medikamentell behandling er alvorligere former for AD/HD, spesielt der hvor andre tiltak ikke er nok, eller der symptomene påvirker læresituasjonen i vesentlig grad. Medisinene innvirker primært på de tre kjernesymptomene konsentrasjonsproblemer, hyperaktivitet og impulsivitet (2). De substanser for som har indikasjon ved hyperkinetisk forstyrrelse er:

- Sentralstimulerende midler
 - Metylfenidat NA06BA04
 - Deksamfetamin NA06BA02 / Amfetamin N06BA01

- Atomoksetin NA06BA09

Behandlingseffekten av sentralstimulerende midler vurderes i løpet av en utprøvningsperiode over for eksempel 4-6 uker. Dette skjer vanligvis med opptrappende doser til respons. Opptil 70-80 % av barn med AD/HD viser bedring ved en slik utprøving forutsatt titrering til adekvat dose. Ved oppstart av for eksempel medikamentet Ritalin, som er et sentralstimulerende middel, kreves det en reduksjon på 25 % i poengene i ADHD-Rating Scale-IV – home / school version (connor rating scale?). Innledning av behandling med sentralstimulerende midler er en spesialistoppgave, og krever rekvireringsrett. Det er ikke holdepunker for at behandling med metylfenidat eller amfetamin fører til senere misbruk forutsatt riktig diagnose og god oppfølging. (2).

Virkningsmekanismen for metylfenidat antas primært å være blokkade av reopptak av dopamin fra synapsen, men i mindre grad også reopptak av noradrenalin hemmes. Bivirkninger som er rapportert er blant annet nedsatt appetitt, hodepine, mild hypertensjon, magesmerter, redusert stemningsleie, forverret angst, økte tics, søvnvansker og irritabilitet.

Atomoksetin er et alternativ til metylfenidat spesielt fordi preparatet er klassifisert som et ikke-sentralstimulerende legemiddel, men et sentraltvirkende sympatomimetikum. Det ser imidlertid ut til å ha litt mindre effekt enn sentralstimulerende midler på kjernesymptomene ved AD/HD. Ved liten eller manglende effekt av sentralstimulerende midler eller plagsomme bivirkninger er atomoksetin et viktig alternativ (2). Midlet er en selektiv og potent hemmer av presynaptisk noradrenalin transportprotein. Effekt på atferd antas betinget i økt synaptisk noradrenalin i striatum og økt noradrenalin og dopamin i prefrontal cortex. Antas å ikke ha misbrukerpotensial. Ved AD/HD og samtidig kroniske tics eller økning av tics ved Tourettes syndrom, bør dette legemidlet vurderes som førstevalg (2).

Essensielle fettsyrer

De flerumettede fettsyrene linolsyre (18:2 n-6) og α -linolensyre (18:3 n-3) er essensielle og kan derfor ikke dannes i kroppen og må tilføres via kosten. Omega-6- (n-6-) og omega-3- (n-3-) fettsyrer utgjør hver sin familie av flerumettede fettsyrer som kan omdannes og forlenges innen sine respektive fettsyrefamilier. Linolsyre og α -linolensyre er utgangspunktet for dannelse av en rekke ulike fettsyrer i de to fettsyrefamiliene (13) (figur 1).

Figur 1: Skjematisk oversikt over fettsyrer i n-6 og n-3 familiene

n-6 familien:	n-3 familien:
18:2, n-6, linolsyre	18:3, n-3, α -linolensyre
↓	↓
20:4, n-6, arakidonsyre (AA)	20:5, n-3, eikosapentaensyre (EPA)
	↓
	22:6, n-3, dokosaheksaensyre (DHA)

De langkjedede flerumettede fettsyrene arakidonsyre (AA) og dokosaheksaensyre (DHA) antas å ha stor betydning for vekst og utvikling hos spedbarn(13). Mangel på essensielle fettsyrer hos mennesket gir hudforandringer, svekket vekst hos barn og nevropati (13). Det er sterke holdepunkter for at langkjedede flerumettede fettsyrer er nødvendig for normal utvikling av blant annet syn og nervesystem hos fullbårne og spesielt premature barn (13).

DHA, en av de viktigste omega-3 fettsyrene i hjernen, akkumuleres i hjernen under perinatal perioden. Denne økningen skjer spesielt raskt under tredje trimester. Ved fødselen består ca 9 % av den totale corticale fettsyresammensetningen av DHA, og denne andelen øker fram til 20 års alderen til ca 15 % (14). For tidlig fødte barn (<33 uker i svangerskapet) vil således ha lavere DHA-konsentrasjon i hjernen sammenliknet med barn født ved termin.

Forholdet mellom omega-6/omega-3 fettsyrer i kostholdet

Både omega-6 fettsyrer og omega-3 fettsyrer er viktig for sunn utvikling og vekst, men det vestlige kostholdet har endret seg vesentlig bare de siste 100 årene. Vi spiser stadig mer vegetabiliske omega-6 fettsyrer i forhold til omega-3 fettsyrer sammenliknet med for flere hundre år siden. Historisk sett inneholdt sannsynligvis kostholdet på den tiden omtrent like mye omega-6 fettsyrer som omega-3 fettsyrer (15).

I dag er forholdstallet mellom omega-6 og omega-3 fettsyrer i det vestlige kostholdet mellom 10:1 og 20:1. Det betyr at vi får i oss inntil 20 ganger så mye omega-6 fettsyrer som omega-3

fettsyrer. Det anbefalte forholdstallet er 5:1. Vi bør altså ikke spise mer enn 5 ganger så mye omega-6 fettsyrer som omega-3 fettsyrer. I dag lever kroppen vår i et ernæringsmiljø som er svært forskjellig fra det ernæringsmiljøet den levde i for flere hundre år siden. I tillegg til et endret forhold mellom omega-6 og omega-3 fettsyrer, spiser det moderne mennesket mer fett totalt sett, spesielt mettet fett (15).

Forskning viser at det høye forholdstallet mellom omega-6 og omega-3 fettsyrer sammenfaller med en rekke negative helseeffekter, blant annet økt risiko for hjerte- og karsykdommer, kreft og betennelsestilstander som inngår i livsstilssykdommene. Forskning viser også at hvis man bedrer balansen mellom omega-6 og omega-3 fettsyrer, enten ved et større inntak av marine omega-3 fettsyrer og eller mindre inntak av omega-6, reduserer man dødsrisikoen for mennesker som allerede er blitt syke. Dette gjelder særlig for hjerte-kar sykdom (15).

Så hvorfor spiser vi så mye omega 6 fettsyrer? Det moderne landbruket og industrialiseringen har gjort tilgangen på kornprodukter, soya og andre planteråvarer med mye omega-6 fettsyrer mye lettere. Dette har ført til at innholdet av omega-6 fettsyrer er økt i mange typer mat, som kjøtt, egg og melkeprodukter. Samtidig ser vi i Norge en stadig økende trend i økt inntak av kjøtt, samtidig som inntaket av fisk og annen sjømat ikke har økt vesentlig (15).

Omega-3 insuffisiens

Mangel på omega-3 fettsyrer har mange konsekvenser. Omega-6 innholdet i membraner vil øke kompensatorisk når omega-3 andelen synker (16). På en omega-3/omega-6 balansert diett er det funnet at mengden DHA i frontale deler av cortex er høyere enn i andre områder av hjernen. Frontale deler av cortex påvirkes også mer av ALA-insuffisiens enn andre hjernedeler. Blant annet hemmes læringsevnen og motivasjon ved ALA-insuffisiens (16). I tillegg påvirkes arbeidsminnet av omega-3nivå i hjernen (17).

Fettsyrenes rolle i CNS

Menneskehjernen har svært høyt lipidinnhold, 50-60 %. Flerumettede fettsyrer utgjør ca 35 % av det totale fettinnholdet. Fettsyrene inngår i alle cellemembraner (Bente Flaten, 2009).

Omega-3 fettsyren DHA utgjør 10-20% av totalt fettsyreinnhold i hjernen. ALA og EPA utgjør til sammen < 1 % av hjernens totale fettsyrekomposisjon (14). AA og DHA spiller en viktig strukturell rolle i neurale membraner. EPA har en mindre viktig rolle, men er likevel avgjørende for normal hjernefunksjon (18). AA, DHA og EPA deltar i flere cellulære

funksjoner som påvirker membranfluiditeten, membranenes enzymaktivitet og eikosanoidsyntese (19).

De fleste second messenger systemer er avhengige av lipider som frie fettsyrer, diacylglyseroler, prostaglandiner, leukotriener og hydroxy-fettsyrer. Slik påvirker fettsyrer nøkkelroller i celledesignaleringsprosesser. Blant annet virker de flerumettede fettsyrene inn på cAMP-systemet med adenyl cyclase, phosphoinositide signalveien og fosfolipase C (PLC), og har også innvirkning på fosfolipase D (PLD) og fosfolipase A2 (PLA2) (14). Dermed kan signaltransmisjonssystemer som benytter både serotonerg, adrenerg og dopaminerg transmisjon påvirkes av flerumettede fettsyrer (20).

Flere studier er enige om at abnormaliteter i den dopaminerge nervesignaloverføringen, spesielt dopamin-transportere, spiller en rolle i patofysiologien til AD/HD (16). Eksempelvis kan det nevnes at psykostimulantia, som er førstevalget ved medikamentell behandling av AD/HD, interagerer direkte med dopamintransporteren, DAT (21).

Dopaminets rolle i CNS

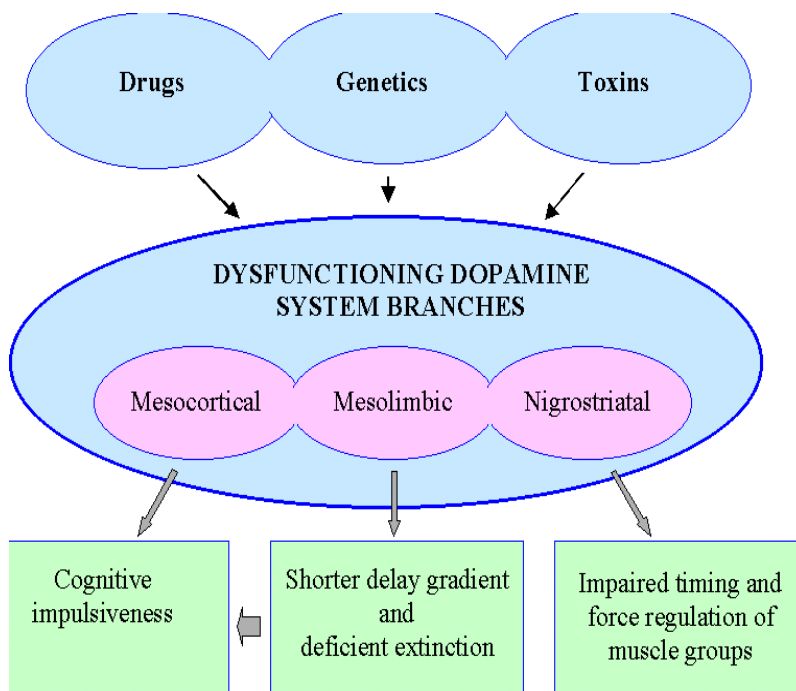
Dopamin er et neurotransmitterstoff som er viktig for flere av hjernens funksjoner. Dopamin samles sammen med noradrenalin under betegnelsen katekolaminer, som er en del av de biogene aminene. Katekolaminene dannes fra aminosyren tyrosin (22). Et fellestrekk ved de biogene aminene er at de brukes som transmittorer av et lite antall nevroner med sterkt forgrenede aksoner. Derved kan noen tusen nevroner likevel påvirke de fleste deler av sentralnervesystemet. Effekten av de biogene aminene formidles i stor grad ved volumtransmisjon og binding til ekstracellulære reseptorer (23). Dvs. at hvis det blir et overskudd av neurotransmitter i synapsen, vil denne neurotransmitteren diffundere ut av synapsen og kunne påvirke reseptorer utenfor selve synapsen (24). Sammen med de andre biogene aminene virker dopamin på metabotrope reseptorer, dvs. de har helt overveiende langsomme, modulerende virkninger. Dopamin kan derfor samtidig modulere den spesifikke virkningen av glutamat og GABA i mange deler av CNS. Slik påvirkning er vist å være viktig i sammenheng med regulering av våkenhet, motivasjon og stemningsleie. I tillegg vet vi at modulerende transmittorer, der i blant dopamin, også spiller viktige roller i forbindelse med plastisitet og læring (22).

Grovt sett kan vi dele de dopaminerge banene i tre systemer: det mesokortikale, det mesolimbiske og det nigrostriale.

De mesocortical dopaminerge nevronene er involvert i kognitive funksjoner, som arbeidshukommelse. De mesolimbiske dopaminerge nevronene spiller en viktig rolle for motivasjon og emosjonelle funksjoner. De nigrostriatale dopaminerge nevronene er essensielt involvert i finmotorisk aktivitet (16).

På et neurobiologisk nivå kan AD/HD symptomene skyldes redusert funksjon i dopaminsystemene i hjernen: Et dysfungerende mesokortikalt dopaminsystem vil føre til kognitiv impulsivitet, et dysfungerende nigrostriatalt dopaminsystem vil føre til motoriske vansker, mens et dysfungerende mesolimbisk dopaminsystem vil føre til endrete forsterknings- (kortere delay-of-reinforcement gradient) og ekstinksjonsprosesser (figur 2) (25). Det er selvsagt mulig at de enkelte dopaminsystemer ikke er like dysfunksjonelle i alle individer med ADHD. Disse systemene fungerer selvsagt ikke i isolasjon, men er nært forbundet med andre neurotransmitter og nevromodulatorsystem slik at en ubalanse i dopaminsystemene vil uvilkaarlig gi ubalanse i andre system. Årsakene til hypofungerende dopaminsystemer kan i enkelte tilfeller være genetiske (26).

Figur 2: De dopaminerge systemer: En forenklet oversikt.



Det har blitt gjort flere studier av molekulærgenetisk art for å se om en kan finne mekanismer bak utviklingen av AD/HD. Så langt har studiene først og fremst vært knyttet til gener for transport (DAT1) eller gener for binding av dopamin. Det er påvisk høyere prosentvis andel av avvik på dopaminreseptoren DRD-4 hos personer med AD/HD. Dette vil kunne gi nedsatt effekt av dopamin i visse områder av hjernen. Tilsvarende er det funnet avvik i genet DAT1, som forstyrrer dopamintransporterens opptak av dopamin tilbake til nervecellen (27).

Fettsyrenes innvirkning på hjernens neurotransmittersystemer

”Påvirkningen flerumettede fettsyrer har på atferd kan belyses ved å se på effekter de kan ha på monoaminerge nervesignaloverførings prosesser”. Dette presenteres i en artikkel av *Sylvie Charlon et al.: ”Polyunsaturated Fatty Acids and Cerebral Function: Focus on Monoaminergic Neurotransmission”* (16). De har påvist at kronisk mangel på α -linolensyre hos rotter påvirker fettsyresammensetningen i cerebrale membraner. Hovedsakelig dreier dette seg om redusert DHA-nivå og en kompensatorisk økning i omega-6 nivå. Frontale deler av cortex ser ut til å påvirkes i større grad av α -linolensyre-mangel enn andre regioner i hjernen. Som nevnt i tidligere avsnitt synes i tillegg mangelen på α -linolensyre å svekke læringsevnen, motorikken og motivasjonsprosesser. Videre presenterer artikkelen at de atferdsmessige forstyrrelsene relatert til mangelen på n-3 flerumettede fettsyrer, kan medieres gjennom hjernens dopaminerge systemer. Denne hypotesen baserer seg på dopaminets kjente rolle i moduleringen av oppmerksomhet, motivasjon og emosjon. Disse moduleringene styres hovedsakelig gjennom det mesocorticale- og det mesolimbiske system. Chalons beskriver at ved kronisk α -linolensyremangel synes det mesocorticale systemet å være hypofungerende (redusert basalt utslipp av dopamin og reduserte nivå av dopamin D2 reseptorer). I motsetning viser det mesolimbiske systemet seg å være hyperaktivt (økt utslipp av dopamin og økt nivå av dopamin D2 reseptorer). Disse neurokjemiske endringene er i samsvar med atferdsendringene som følger kronisk α -linolensyremangel. Disse funnene åpner for at det mulig er fysiske endringer av neuronale membraner, effekter på proteiner inni membraner og effekter på genuttrykk eller gentranskripsjon som er mekanismen bak flerumettede fettsyrers påvirkning av signaloverføringen. Men her kreves det mer forskning på området.

Omega-3 fettsyre status hos barn med AD/HD

Reduksjon i omega-3 fettsyre nivå er assosiert med flere neuropsykiatriske forstyrrelser, inkludert AD/HD (28). Det er ikke nødvendigvis noen motsetning mellom tradisjonelle årsaksmodeller for AD/HD og teorien om at flerumettede fettsyrer spiller en rolle i etologien

(16). Chalon forklarer at årsaken til AD/HD mulig kan være en defekt i signaloverføringen, og signaloverføringen er avhengig av fettsyrer. Hun stiller også spørsmål som at kanskje kan mangel på flerumettede fettsyrer forsterke en allerede sviktende dopaminerg signaloverføring? Årsaken til denne mangelen på flerumettede fettsyrer er imidlertid uklar. Det kan være mangelfull diett, svikt i absorpsjon av fettsyrer eller deres forløpere, det kan være redusert evne til å omdanne forløpere til langkjedete flerumettede fettsyrer (AA, DHA), feil ved inkorporering av fettsyrene i membraner eller økt ekstraksjon av flerumettede fettsyrer fra membraner.

Barn og voksne viser seg å ha signifikant lavere DHA-konsentrasjoner i røde blodceller eller plasma, sammenlignet med alders- og kjønnslike kontroller (14).

Flere studier har rapportert lavere konsentrasjoner av DHA og EPA i blod hos barn med AD/HD sammenlignet med kontrollgruppen (17,29,30,31,32). Det var derimot ingen påvist mangel av ALA og LA, noe som indikerer at det er omdannelsen til EPA og DHA som kan være problemet. Den samme artikkelen presenterer også fettsyremangel som bidragsyter til dysleksi og autisme, tilstander som ses hyppig som komorbiditet til AD/HD.

En artikkel av Stevens et al. fra 1995 (32), presenterer funn hvor barn med AD/HD hadde lavere nivå av AA, EPA og DHA i plasma enn kontrollene. Det totale omega-3 innholdet var også lavere, men ingen forskjell ble funnet i det gjennomsnittlige omega-6 nivået. Dette gir totalt en økt omega-6/omega-3 ratio hos barn med AD/HD i denne studien. Videre delte de AD/HD gruppen inn i subgrupper etter høye eller lave score på fettsyreinsuffisiens. Dette for å undersøke om disse barna hadde ulikt fettsyreinhold i røde blodceller og plasma. Hos subgruppen av barna med AD/HD som viste tegn på essensielle fettsyre insuffisiens, ble nivåene av AA og DHA i plasma målt til et signifikant lavere nivå. I studien fant man høye verdier av docsapentahensyre (DPA) hos AD/HD-gruppen, og økt DPA er blant kjennetegnene på omega-3 insuffisiens. Stevens et. al. foreslår i sin artikkel at økt metabolisme av spesifikke fettsyrer som AA og DHA kan være årsak til fettsyre-insuffisiens.

Totalt sett er nivået av flerumettede fettsyrer i blod hos barn med AD/HD funnet å være redusert, men reduksjonsmønsteret variere mellom studiene (17).

Metode

Søkestrategi: vi har søkt i google scholar, Folkehelseinstituttets og helsedirektoratets nettsider. Avisen Dagens Medisin, samt adhdbehandlingslinjen.no, adhdnorge.no. Søkeordene som ble brukt var: ”attention deficit hyperactivity disorder” kombinert med ”fatty acids”, og ”omega-3”, ”omega-6”. En del av artiklene ble funnet i samarbeid med veileder, Dr. Steinar Nilsen ved Universitetssykehuset Nord-Norge.

Randomiserte studier

Sammendrag av Oxford-Durham studien: En randomisert, kontrollert studie av kosttilskudd med fettsyrer til barn med DCS (developmental coordination disorder) / dyspraksi (33).

Formålet med denne studien var definert med spørsmål om PUFA tilskudd vil gi signifikant bedring i forhold til placebo med tanke på AD/HD relaterte symptomer slik som motorisk funksjon, lese- og skrivevanker, samt psykososial tilpassning. Studien er en dobbelblind, randomisert, kontrollert studie av kosttilskudd med omega-3 og omega-6 fettsyrer, sammenlignet med placebo, ble gitt til 117 barn i alderen 5-12 år med diagnosen DCD/dyspraksi. Behandling i 3 måneder i parallele grupper, ble etterfulgt av en såkalt enveis crossover fra placebo til aktiv behandling i ytterligere 3 måneder. Det aktive tilskuddet inneholdt 80 % fiskeolje og 20 % nattlysolje, samt vitamintilskudd. Placebotablettene inneholdt olivenolje, altså omega-6. På ukedagene ble behandlingen oppfulgt av skolen, tre doser á to kapsler. I helgene tok barna kapslene på samme måte under oppsyn av foreldrene. Etter hver 3mnd periode ble compliance målt ved å telle ant kapsler som var igjen, kryssjekket med lærernes logg. Compliance var generelt høy; 88.7 % etter 3 måneder, og 86.6 % etter 6 måneder. Fra fallet i studien var ca. 14.5 %. Studien konkluderte med at fettsyre supplement har signifikant bedring på AD/HD symptomer og lese- og stavevansker i aktiv gruppe sammenlignet med placebogruppe.

Sammendrag av Adelaide studien: Effekten av supplement med flerumetta fettsyrer og andre næringsstoffer på lærings- og adferdsvansker assosiert med AD/HD hos barn (34).

Studien vurderer hvorvidt PUFA tilskudd med eller uten multivitamin gir forbedring på Connor-Parent-Rating-Scale Long version (CPRS-L) og Connor Teacher Rating Scale Long version (CTRS-L), i forhold til placebo, om det er ekstra effekt ved tilskudd av multivitamin og om placebogruppen viser lignende effekt ved crossover etter 15 uker. Totalt 132 Australske barn fra 7 – 12 år med score $\geq 2SD$ over populasjonsgjennomsnittet på Conners

Index deltok i en randomisert, placebo-kontrollert, dobbelblind studie over 15 uker, hvor de enten tok PUFA alene, PUFA + multivitaminer, eller placebo. Noen spørreskjema ikke ble returnert og resultatet belager seg derfor på data fra 104 barn.

Barn ble inkludert i studien dersom de var mellom 7 og 12 år og hadde score ≥ 2 SD over populasjonsgjennomsnittet (over 90 percentilen) på Connors ADHD index, med problemer med hyperaktivitet, impulsivitet og andre/kognitive problemer. Barn som brukte sentralstimulerende midler for sin ADHD eller som hadde tatt noen form for omega-3 tilskudd de tre siste månedene ble ekskludert. Det er ikke tatt hensyn til ulike komorbide tilstander.

Resultatet viste signifikant medium til sterk positiv behandlingseffekter ble funnet i foreldrenes scoring av ADHD kjernesymptomer; uoppmerksomhet, hyperaktivitet/impulsivitet på Connors parents rating scale (CPRS) i begge PUFA-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen; ingen tilleggseffekt ble funnet i gruppen som både fikk PUFA og multivitaminer. Etter en one-way crossover til aktiv supplement i alle gruppene for ytterligere 15 uker, ble disse resultatene også funnet i placebogruppen, og de to andre behandlingsgruppene fortsatte å vise signifikante bedringer på CPRS kjernesymptomer. Ingen signifikant effekt ble funnet i Connors Teacher rating scales.

Sammendrag av Gøteborgstudien: En randomisert placebo-kontrollert undersøkelse av barn og ungdom. "Omega 3/6 tilskudd til barn og unge med AD/HD" (35).

Formålet med studien var å se om tilskudd av fettsyrer kunne reduserer kjernesymptomene ved AD/HD, og om det var forskjeller i effekt i de ulike subgruppene med hensyn til komorbiditet. Deltagerne ble delt inn i subgrupper etter hvilken tilleggproblematikk de hadde. Det var et krav at barna måtte ha diagnosen AD/HD for å delta i studien. Studien inkluderte en 3måneders (P1) randomisert omega3/6 placebo-kontrollert en-veis crossover utprøving med 75 barn og unge i alderen 8-18 år, etterfulgt av 3 måneder (P2) med omega3/6 til alle. Den aktive gruppen fikk 558mg EPA og 174mg DHA, 60mg linolensyre og 10,8mg vitamin E. Placebogruppen fikk identiske kapsler som inneholdt olivenolje.

Studien har samme design og lengde som Oxford-Durham- og Adelaidestudien, og brukte de samme dosene av omega3/6.

Totalt inkluderte studien 75 pasienter, hvorav 64 var gutter og 11 var jenter. 35 av deltakerne hadde ADHD kombinert type, og 40 av deltakerne hadde ADD. Av de 89 barna som

opprinnelig ble med i studien ble 14 ekskludert, slik at de sto igjen med 75 totalt. 59 av de 75 hadde minst en komorbid tilstand. Bare 1 av pasientene hadde tidligere blitt behandlet medikamentelt for sin AD/HD.

Compliance ble definert som at deltakerne hadde tatt aktiv dose eller placebo i mer enn 70 % av dagene i perioden studien varte. Compliance ble målt generelt høyt. 93,4 % for P1 og 93,3 % for P2. 64 av deltakerne fullførte P1, og 59 fullførte P2. 16 deltakere falt dermed fra studien. Av disse var det 3 aktive og 8 placebo.

AD/HD rating scale skårer hvert av de 18 symptomene listet opp i DSM-IV på en skala fra 0-3. For klinisk signifikant respons regner man 25 % reduksjon av symptomer.

Ved slutten av P1 hadde 26 % (9/34 – alle gutter) mer enn 25 % forbedring på ADHD-RS-skalaen. Alle disse var i den aktive gruppen. I placebogruppen viste 7 % (2/30 – 1 gutt og 1 jente) tilsvarende bedring. 4 av deltakerne i aktiv gruppe hadde en ADHD-RS forbedring på mer enn 50 %.

Ved slutten av P2 hadde 47 % (28/59) en forbedring på minst 25 % sammenlignet med studiestart. 12 % hadde en forbedring på mer enn 50 %. Av de som responderte etter P2 var 23 av 49 gutter og 5 av 10 jenter.

Resultatene peker mot at omega3/6 tilskudd kan være effektivt for barn, og da spesielt gutter, med fenotypen: uoppmerksomhet, forstyrrelse i motorisk kontroll og persepsjon (DAMP), ADD, lese- og skrivevansker, DCD og AS.

Diskusjon knyttet til studiene

Oxford-Durham studien

Bevis fra annen forskning peker i retning av at en relativ mangel på essensielle fettsyrer kan bidra til relaterte neuroutviklings- og psykiske forstyrrelser, slik som dysleksi og AD/HD (durham studien abstract). Formålet med studien er definert med spørsmål om hvorvidt tilskudd av essensielle fettsyrer vil gi signifikant bedring i forhold til placebo med hensyn til motorisk funksjon, lærevansker, adferd og psykososial tilpasninger.

Randomiseringsprosedyren er godt beskrevet, og har fordelt de 117 barna likt i henhold til baselineverdier av de tre målutfallene. De tre målutfallene var motoriske ferdigheter, lese- og

staveferdigheter, samt AD/HD relaterte symptomer. Det er derimot ikke beskrevet fordeling med tanke på alder, kjønn og komorbiditet. Siden denne studien ikke opererer med AD/HD diagnosen, men DCD (dyspraksi) diagnosen har komorbiditet i forhold til AD/HD vært mulig å gjøre en vurdering på. Frafallet i denne studien er lavt i forhold til de to andre hovedstudiene som kommenteres, da dette bare er på ca. 14.5 %, det observeres ingen særlig forskjell i frafall de to parallelle gruppene aktiv- og placebogruppe. Det rapporteres ikke noe om bivirkninger fra de som frafalt, i forhold til de som fortsatte å være deltakende i studien. Compliance var høy, og det kan skyldes at lærerne var svært aktiv med utdeling av kapslene i ukedagene og foreldrene i helgene. Lærerne ble dermed mer aktive i prosessen og ble således mer involvert og kunne lettere bedømme barnas fremgang i tiden studiet pågikk. Miljøfaktorer i hjemme ble også mindre gjeldende. Både høy compliance og lavt frafall kan være resulater av dette. Det er imidlertid et poeng å ta hensyn til at lærerne, med å komme så tett på barna, vil kunne bli mindre objektiv i sin vurdering.

Ingen effekt av behandling ble observert for motoriske ferdigheter, men signifikante bedringer for aktive behandling versus placebo ble sett i lesing, staving og adferd over 3 måneder med behandling i de parallelle gruppene. Etter crossover så man like endringer i den tidligere placebogruppen, mens barn som fortsatte med aktiv behandling etter crossover opprettholdt eller økte sin fremgang. Når det gjelder AD/HD symptomer ble disse resultatene målt etter Connors teacher rating scale long version (CTRS-L). Dette var nok en fordel, da lærerne generelt sett vil være mer objektiv i sin vurdering av barna enn foreldrene.

Adelaidestudien

Studiens formål var å vurdere hvorvidt tilskudd av essensielle fettsyrer, med eller uten multivitamintilskudd, ga forbedring på CTRS-L, og conners partents rating scale long version (CPRS-L) i forhold til placebo, om det er noen ekstra effekt av multivitaminer og om placebogruppen viser lignende effekt etter crossover etter tre måneder. Gruppene ble fordelt likt med hensyn til alder, men det ble ikke tatt hensyn til ulike komorbide tilstander. For multivitamintilskuddet var det ikke mulig å finne placebo, og det er noe uklart hvordan dette ble håndtert.

Frafallet var relativt høyt, 34.7 %, også sett i sammenheng med at frafallet i Oxford-Durham studien var 14.5 %, sistnevnte studie hadde i tillegg flere deltagende barn enn hva Adelaide studien hadde. Det ble ikke sett noe signifikant forskjell i frafall mellom aktiv- og placebogruppe, men det derimot sett at de som falt fra hadde høyere baseline score på

Conners Index enn de som fullførte. Dette indikerer jo at de som var hardest rammet av AD/HD symptomer falt fra. Dette kan skyldes ulike forhold som forfatterne av studien selv tar opp: fettsyrer har sen turnover, og langvarig behandling er nødvendig for å få en eventuell symptombedring. Hos barn med høy score på Conners Index og mye symptomer kan dette være uakseptabel lang tid og vente både for barn og foreldre. I disse tilfelle kan det også ha vært dårlig compliance. Man kan spekulere i om de foreldre som valgte å ta barna ut fra studien var de foreldre med dårligst kunnskap om hva essensielle fettsyrer er, hvor lang tid det tar før eventuell bedring hos barnet kan sees, om informasjonen i forkant har blitt gitt grundig nok, og om den har blitt forstått av foreldrene. Deltakerne ble fortalt i begynnelsen at de på ethvert tidspunkt kunne trekke seg, uten å oppgi en årsak, det er derfor vanskelig å si noe konkret om grunnene til frafallet. Også praktisk organisering av selve utdeling av kapslene var annerledes i denne studien i forhold til Oxford-Durham studien, her skulle foreldrene dele ut kapslene. Compliance ble målt ved at foreldrene selv skulle sende inn ubrukte kapsler, og barna fikk selv en kalender hvor de skulle merke med klistremerker de dagene de hadde tatt kapslene. Bivirkninger ble ikke aktivt registrert.

Det ble funnet signifikant til medium sterkt positiv behandlingseffekt i foreldrenes scoring av kjernesymptomer i begge de aktive gruppene, sammenlignet med placebogruppen.

Multivitaminer ga tilsynelatende ingen ekstra effekt, men det kompliserer bildet noe da det tilfører en ekstra variabel, og det er et poeng at man heller ikke hadde noe god placebo. Det var ingen signifikant bedring i henhold til CTRS-L, den signifikante behandlingseffekten var derimot målt ved CPRS-L. Dette kan muligens tyde på at foreldre, i sin kraft av å være mamma eller pappa, så gjerne vil se positive endringer hos sine barn, og aldri vil kunne gi en objektiv vurdering av sin datter eller sønn. Lærere derimot, vil i større grad kunne vurdere barna objektivt.

Gøteborgstudien

Formålet med denne studien var å se om tilskudd av essensielle fettsyrer kunne redusere kjernesymptomer ved AD/HD, og om det var noen forskjell i effekt i ulike subgrupper med hensyn til komorbiditet. Dette ble målt ved AD/HD rating scale IV (AD/HD RS-IV), og clinical global impression scale (CGI). Totalt sett er dette en studie med negativt utfall, studien demonstrerte at for hele gruppen for barn med AD/HD gir ikke tilskudd av omega-3/6 i tre måneder et statistisk signifikant resultat i forhold til placebo, men ved et nærmere blikk viser det seg at en subgruppe hvor 26 % av de i den aktive gruppen og 7 % i placebogruppen responderte med en klinisk meningsfull reduksjon i AD/HD kjernesymptomer. Det vil si at de

hadde en reduksjon på minst 25 % i AD/HD RS-IV, og en reduksjon i CGI score tilnærmet normal. Av de 26 % er det en liten gruppe på 12 % er det en liten gruppe som hadde symptomreduksjon på mer enn 50 %. Denne subgruppen hadde neuroutviklingsforstyrrelser som lese- og skrivevansker, dyspraksi (DCD), lærevansker og autistiske symptomer. Dette tyder på at omega-3/6 har en viss symptomreducerende effekt hos barn med de nevnte komorbiditeter. Det er også verdt å bemerke seg at ved å dele inn i såpass mange subgrupper som det er gjort her, vil gruppe først og fremst bli svært små, og dermed vil de positive resultatene bli mer gjeldende fordi økningen i prosent vil være svært fremtredende. Inndeling i subgrupper skilte ikke mellom placebodeltakere og de aktive deltakerne. Dette gjør det vanskeligere å definere endelig resultat. Det positive med å dele inn i såpass mange subgrupper gjør at man får vurdert effekten av omega-3 mer nøyaktig med tanke på de ulike tilstandene, altså oppnås en mer målbar effekt.

De som gjorde vurderingene av barnas eventuelle fremgang var psykiatere og pediatere. Det kan sees på som positivt da dette nok vil være den mest objektive vurderingen. En reduksjon av symptomer på minimum 25 % ble satt som signifikant.

Frafallet i studien er 21 %, det kan nevnes at frafallet er størst i placebogruppen hvor årsakene dårlig motivasjon og svelgproblemer var oppgitt.

Oppsummering

Sammenligning av responsstørrelsen i Gøteborgstudien, Oxford-Durham studien og Adelaidestudien er begrenset fordi forskjellige skalaer er blitt brukt til å måle utfallet. Pasientutvalget i de ulike studiene var også forskjellig, hvor Gøteborgstudien er den eneste studien som stilte krav til en AD/HD diagnose for deltakelse. Gøteborgstudien foretok også blodprøvetakning av deltakerne for å måle fettsyreprofilen ved alle tre besøk, men det foreligger ingen resultat av disse prøvene. De kliniske pasientene i Gøteborgstudien hadde en tendens til å være mer alvorlig rammet, alle hadde ADD/ADHD og majoriteten hadde komplekse komorbiditeter.

Generell diskusjon

Ut ifra de store studiene som er gjort på essensielle fettsyrers effekt på barn og unge med AD/HD, er det vanskelig å konkludere med noe eksakt. Den siste studien som er gjort, Gøteborgstudien, har på tross av at forskningsstudien fikk et totalt negativt utfall, gjort noen bemerkelsesverdige oppdageleser som er verdt å se nærmere på. En subgruppe barn og unge med hovedsakelig konsentrasjonsproblemer alene eller i kombinasjon med lærevansker, hadde en signifikant symptomreducerende effekt av tilskudd av essensielle fettsyrer.

Hvis man tar utgangspunkt i fettsyre insuffisiens som delaktig årsak til AD/HD kunne det vært interessant å se på fettsyreprofilen i blodet hos barn og unge med AD/HD diagnosen før, under og etter en periode med tilskudd, for og slik å kunne vurdere en mer nøyaktig eventuell effekt. Det er imidlertid vanskelig å finne de riktige deltakerne til et slikt forskningsprosjekt da det er svært få barn som ikke har brukt tilskudd av essensielle fettsyrer en eller annen gang. Massiv reklamekampanje i mediene for bruk av høye doser med omegaprodukter har ført til at svært mange foreldre til barn både med og uten ADHD, gir dette til sine barn. Assisterende generalsekretær Knut Hallvard Bronder i ADHD Norge sier at mange foreldre prøver kosttilskudd før de prøver medisiner for barna sine. ”Omega 3 er et kosttilskudd som ikke har bivirkninger, og da er det naturlig at man prøver det først”, sier han.

Produsentene reklamerer med at omegaproduktene skal bedre lærings – og konsentrasjonsevnen.

”Det kan se ut til at kosttilskudd markedsføres langt utover det som det er vitenskapelig belegg for”. Dette sier forsker Pål Zeiner i en artikkel publisert i dagens medisin, 12.12.08 (36). Han avsluttet et forskningsprosjekt fordi han erfarte at det ikke var mulig å finne nok barn som ikke brukte omegatilskudd.

Flere brukere av sentralstimulerende midler

Kommunikasjonsrådgiver *Ståle Tvette Vollan* i Nasjonalt kompetansesenter for AD/HD, Tourettes syndrom og narkolepsi, opplyser at deres beregninger viste at 2,1 prosent av alle unge i alderen 10–19 år fikk AD/HD-medisin i 2008.

Forekomsten av ADHD hos unge under 19 år er omkring 3-5 prosent. Tvette Vollan sier at cirka halvparten av disse har behandlingstrengende AD/HD (37).

Fra 2008 til 2009 økte forbruket av medikamenter ved AD/HD med drøyt ti prosent. Økningen var størst i aldersgruppen 20–29 år og aller størst for kvinner. Dette viser beregninger Dagens Medisin har gjort, basert på tall fra reseptregisteret (37). Totalt fikk 27 000 personer AD/HD- medikamenter i fjor, hvor metylfenidat var det mest brukte virkestoffet. Økningen er dobbelt så stor for kvinner som for menn skriver DM. Men likevel er forbruket nesten dobbelt så stort blant menn som kvinner. I yngre aldersgrupper er gutter som behandles nesten tre ganger større enn antall jenter. Den største økningen av bruk av sentralstimulerende midler ses blant både gutter og jenter i alderen 20-29 år (37).

Sentralstimulerende midler som brukes i medikamentell behandling av AD/HD har flere bivirkninger: irritabilitet, innsovningsvansker, kvalme, magesmerter, oppkast, hodepine med mer (2).

Et samfunnsøkonomisk perspektiv

ADHD innebærer utover de personlige omkostninger for barn og unge og deres familie/foresatte en stor samfunnsøkonomisk belastning (38).

Data fra USA viser at ADHD koster milliarder av kroner årlig i ekstraundervisning og tapte inntekter i næringslivet. Vi har ikke sikre tall for Norge, men det kan dreie seg om opptil 200 millioner i året, sier Rosemary Tannock fra Senter for Grunnforskning (Centre for Advanced Study, CAS) ved Det Norske Videnskaps-akademi (39).

Utdanning kan ses som en økonomisk investering for et samfunn. Barn og unge med AD/HD har ofte vanskeligheter i skolen. Dette skyldes hovedsakelig hyperaktivitet og konsentrasjonsproblemer. Problemene i undervisningen gir ofte disse barna dårligere karakterer, og mange dropper tidligere ut av skolen. Personer med AD/HD har som gruppe dermed et lavere utdanningsnivå enn gjennomsnittet. Dette fører følgelig til at voksne med AD/HD har en statistisk påvisbar lavere gjennomsnittlig årsinntekt (ca. 20 %). Forskning viser også at personer med AD/HD har vanskeligere med å beholde sine respektive jobber. Tall fra USA viser at sykdommen reduserer sjansen for en heltidsjobb med 40 %, mens risikoen for å bli sagt opp er tre ganger så stor som normalt (39). AD/HD fører også til et større forbruk av spesialundervisning, og man ser også at bruk av sosial- og helsetjenester er

vesentlig høyere enn normalt. Ved å satse på tidlig oppfangning og hjelp, kan en vesentlig del av disse utgiftene reduseres (38).

Konklusjon

Det kreves mer forsikning på gjeldene tema. Dersom tilskudd av essensielle fettsyrer viser seg å være et reelt alternativ i behandlingen hos noen barn og unge med AD/HD vil de nevnte bivirkninger og kostnader, nevnt over, bli mindre gjeldene.

Referanseliste

1. Bjørn-Inge Larsen. Veileder i diagnostikk og behandling av AD/HD. Oslo: Sosial- og helsedirektoratet; 2005. IS-1244.
2. Astri Vilberg. Norske Legemiddelhåndbok for helsepersonell 2007. Oslo: Foreningen for utgivelse av norsk legemiddelhåndbok; 2007
3. Polanczyk, De Lima, Horta, ET.al, the worldwide prevalence of ADHD:a systematic review and metaregression analysis. Am J Psychiatry 2007; 164:942-948
4. Zeiner, Pål. Barn og unge med ADHD. 1 utgave. Vollen: Tell Forlag; 2004, s 28-32
5. Zeiner, Pål. Barn og unge med ADHD. 1 utgave. Vollen: Tell Forlag; 2004, s 98
6. Thomas E. Brown ADHD comorbidities : handbook for ADHD complications in children and adults, 1 utgave. Washington DC, American Psychiatric Publishing, Inc. 2009, s 189
7. Zeiner, Pål. Barn og unge med ADHD. 1 utgave. Vollen: Tell Forlag; 2004, s 98-113
8. Kringlen, E. Psykiatri. 9 utgave. Oslo: Gyldendal Akademisk Forlag AS; 2008, s 406
9. Barkley, Russel A. Attention Deficit Disorder with Hyperactivity. 3rd ed. New York. Guilford Press; 2006, s 86.
10. Barkley, Russel A. Attention Deficit Disorder with Hyperactivity. 3rd ed. New York. Guilford Press; 2006; s 51
11. Zeiner, Pål. Barn og unge med ADHD. 1 utgave. Vollen: Tell Forlag; 2004, s 51
12. Zeiner, Pål. Barn og unge med ADHD. 1 utgave. Vollen: Tell Forlag; 2004, s 52
13. Statens råd for ernæring og fysisk aktivitet: Anbefalinger for spedbarnsernæring. Oslo; 2001.

14. R.K. McNamara et al: *Role of omega-3 fatty acids in brain development and function: Potential implications for the pathogenesis and prevention of psychopathology*. Prostaglandins, Leukotriens and essential fatty acids 75 (2006) 329-349
15. www.nisef.no: *Nasjonalt institutt for ernærings- og sjømatforskning: omega 6 versus omega 3*. Jan 2010. Tilgjengelig fra: http://www.nifes.no/index.php?page_id=322
16. S. Chalon et al. *Polyunsaturated fatty acids and cerebral function: focus on monoaminergic neurotransmission*. Lipids. 2001 Sep;36(9):937-44.
17. A. Richardson: *omega-3 fatty acids in ADHD and related neurodevelopmental disorders*, Int rev of Psychiatry. 2006, Vol. 18, No. 2 : 155-172
18. Bente Flaten, *Effekt av tilskudd av umettede fettsyrer blant barn med AD/HD og AD/HD-realterte symptomer*, Prosjektoppgave ved profesjonsstudiet i medisin, seksjon for psykiatri, Universitetet i Oslo. okt 2009
19. A.J. Richardson, Puri: *A randomized double-blind, placebo-controlled study of the effects of supplementation with highly unsaturated fatty acids on ADHD-related symptoms in children with specific learning difficulties*, Progress In NeuroPsychopharmacology & Biological Psychiatry. 2002; 26: 233-239.
20. Kuresh A. Youdim, Antonio Martin, James A. Joseph; *Essential fatty acids and the brain: possible health implications*. International Journal of Developmental Neuroscience. 2000, July; 18: 383-399
21. Klaus Henning Krause et al.: *The dopamine transporter and neuroimaging in attention deficit hyperactivity disorder* Neuroscience & Biobehavioral Reviews; 2003 Nov;27(7):605-13
22. P.Brodal, sentralnervesystemet, 4.utgave, Oslo, Universitetsforlaget. s.91
23. P.Brodal, sentralnervesystemet, 4.utgave, Oslo, Universitetsforlaget. s.90
24. *Hasj og psykose*, www.schizofrenidagene.no, 2008
25. NAFO. *AD/HD-integrerte funn fra laboratoriestudier, fysiologisk institutt ved universitetet i Oslo*. Jan 2010. Tilgjengelig fra: www.nta.atferd.no/loadfile.aspx?IdFile=523
26. *Forskningsrådet, prosjektarkivsøk 29.01.10: Biopsychology of AD/HD*. Tilgjengelig fra: www.forskningsraadet.no
27. Zeiner, Pål. *Barn og unge med ADHD*. 1 utgave. Vollen: Tell Forlag; 2004, s 50

28. G. Young, J. Conquer: *Omega-3 fatty acids and neuropsychiatric disorders*, Canada, *Reprod. Nutr. Dev.* 45 (2004) 1–28.
29. Bekaroglu et al.; *Relationships Between Serum Free Fatty Acids and Zinc, and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Research Note*. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 1996; 37(2); 225-227.
30. Burgess, Stevens, Zhang & Peck: *Long-chain polyunsaturated fatty acids in children with attention-deficit hyperactivity disorder*. *Am J Clin Nutr* January, 2000; 71 (1); 327-330.
31. Burgess & Stevens; *EFA supplementation in children with inattention, hyperactivity, and other disruptive behaviors*. *Lipids*, 2003; 38 (10); 1007-1021.
32. Stevens et al.: *Essential fatty acid metabolism in boys with AD/HD*. *Am J Nutr* 1995; 62: 761-8.
33. Alexandra J. Richardson, DPhil(Oxon)*, Paul Montgomery, DPhil(Oxon)‡: *The Oxford-Durham Study: A Randomized, Controlled Trial of Dietary Supplementation With Fatty Acids in Children With Developmental Coordination Disorder*, *Pediatrics* Vol. 115 No. 5 May 1, 2005 pp. 1360 -1366
34. Sinn N and Bryan J: *Effect of supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients on ADHD-related problems with attention and behaviour*, (2007) *J Dev Behav Pediatr.* 28(2):82-91.
35. Mats Johnson, Sven Östlund et al: *Omega-3/Omega-6 Fatty Acids for Attention Deficit Hyperactivity Disorder. A Randomized Placebo-Controlled Trial in Children and Adolescents*. Göteborg University, Sweden, Sage Publications, 2008, 12: 394-401.
36. Dagens Medisin 12.12.08: utbredt bruk av omega-3 mot ADHD. Januar 2010. Tilgjenglig fra: <http://www.dagensmedisin.no/nyheter/2008/12/12/utbredt-bruk-av-omega-3-mo/index.xml>
37. Dagens medisin 09.03.10: Flere får ADHD medisin. Mars 2010. Tilgjenglig fra: <http://www.dagensmedisin.no/nyheter/2010/03/09/flere-far-adhd-medisin/index.xml>

38. Sykehuset Østfold. Behandlingslinje for barn og unge med ADHD i Østfold. Tilgjengelig fra:
www.adhd-behandlingslinje.no

39.Forskning.no: Ikke bare knuste kopper. Mars 2010. Tilgjengelig fra:
ww.forskning.no/artikler/2005/mars/1110285140.78