

Hans Forsberg, professor, institutionen för kvinnors och barns hälsa, enheten för neuropediatrik, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska institutet, Stockholm (hans.forsberg@kbh.ki.se)

Första studien som visar förändringar i hjärnbarkens yta hos barn med ADHD

II Medan den svenska ADHD-debatten utvecklats till en polariserad strid med domstolsförelägganden och destruktion av forskningsmaterial har flera studier publicerats det senaste året som stöder den multifaktoriella förklaringsmodell som bland annat Gillberg och medarbetare företräder. Nya kraftfulla avbildningsmetoder har visat att det finns samband mellan hjärnans utveckling och de symtom och beteendeproblem som barn med ADHD uppvisar.

Samband mellan hyperaktivitet och ökning av hjärnbarksyta

I en nyligen publicerad artikel har Elisabeth Sowell och medarbetare [1] vid UCLA använt magnetkamera för att studera om det föreligger några strukturella skillnader i hjärnans barkområden mellan en grupp barn och ungdomar med ADHD enligt DSM-IV (N = 27, 8–18 år, 11 flickor och 16 pojkar) och en jämförbar kontrollgrupp (N = 46, 8–18 år, 17 flickor och 29 pojkar). Genom en datoriserad ytbaserad avbildningsalgoritm har de studerat ytstorleken och volymen grå substans i olika delar av hjärnbarken. De fann att utvidgningen av hjärnbarken var mindre i vissa delar i båda hjärnhemisfärerna i gruppen med ADHD. Förändringarna var störst i de främre temporalloberna och i den undre delen av den dorsolaterala prefrontala hjärnbarken. Samtidigt visade studien en ökning av den grå substansen bilateralt i bakre temporalloben och i främre inferiora parietalloben. I en korrelationsanalys mellan graden av ADHD-symtom och hjärnförändringarna kunde man finna samband mellan motorisk hyperaktivitet och en ökning av hjärnbarksytan i den mediala delen av frontalloben.

Flera regioner i hjärnan mindre hos omedicinerade

Detta är den första publikation som visar strukturella förändringar hos barn med ADHD i hjärnbarkens yta. Däremot finns det flera studier som tidigare har visat att djupare hjärnregioner är mindre hos grupper av barn med ADHD än hos kontrollgrupper. De flesta av dessa studier har funnit mindre volym i hjärnbalken (corpus callosum), prefrontala kortex, basala ganglierna (nucleus caudatus) och lillhjärnan. För ett drygt år sedan publicerade Xavier Castellanos (då vid NIH i Bethesda) en första longitudinell fall-kontroll-studie där hans grupp under tio år följt hjärnutvecklingen av 152 barn och ungdomar med ADHD [2]. Barnen undersöktes 1–4 gånger med en vanlig magnetkameraundersökning. En automatiserad analysprocess användes för att bestämma volymen av grå och vit substans i olika delar av hjärnan. De kunde konfirmera tidigare studier och fann att flera regioner i storhjärnan och lillhjärnan var mindre hos omedicinerade barn med ADHD. Denna grupp hade också en mindre total volym vit

Sammanfattat



I en nyligen publicerad studie fann man att utvidgningen av hjärnbarken var mindre i vissa delar av båda hjärnhemisfärerna och att den grå substansen var ökad bilateralt i bakre temporalloben och i främre inferiora parietalloben hos barn med ADHD.

Det är den första publikationen som visar strukturella förändringar i hjärnbarkens yta hos barn med ADHD. Däremot finns flera studier som visat att djupare hjärnregioner är mindre hos grupper av barn med ADHD.

Det finns också studier som visat att medicinerade ADHD-barns hjärnor hade mindre avvikelser från kontrollbarnens än de omedicinerade barnens hjärnor och att medicinerade minskade risken för drogmissbruk.

En studie från Karolinska institutet visar att en daglig dos amfetamin (motsvarande koncentration som vid ADHD) av prepubertala råttor ger en ökad utväxt av dendritutskott och synapser som kvarstår upp i vuxen ålder långt efter att medicinerings avslutats.

substans. Skillnaderna fanns redan från de första undersökningarna och kvarstod under uppväxten för de flesta regioner. Ett undantag utgjordes av nucleus caudatus, där skillnaden minskade med åren och försvann vid 15 års ålder. Det fanns ingen skillnad mellan pojkar och flickor. Volymskillnaderna korrelerade signifikant med graden av symtom i ADHD-gruppen: ju mer symtom, desto mindre volym.

Medicinering minskade risken för missbruk

En annan aktuell frågeställning inom ADHD-forskningen är huruvida den ökade risken för drogberoende i gruppen med ADHD potentiellt eller minskas vid medicinering (med till exempel metylfenidat eller amfetamin). För ett år sedan publicerade Wilens och medarbetare från Harvard i Boston en metaanalys av sex studier, tillsammans innehållande 674 medicinerade och 360 omedicinerade ungdomar med ADHD [3]. Ungdomarna hade följts i minst fyra år. Analysen visade att medicinering snarast minskade risken för framtida drog-

och alkoholmissbruk. I Castellanos artikel framkommer också vissa skillnader mellan omedicinerade barn med ADHD å ena sidan och medicinerade barn och kontrollbarn å andra sidan. De omedicinerade barnen hade påtagligt (cirka 9 procent) mindre totalvolym vit substans. Sedan tidigare är det känt att hjärnans monoaminsystem har en trofisk funktion och att amfetamin ger en ökad neurontillväxt. I en nyligen publicerad studie visar Rochellys Diaz Heijtz och medarbetare vid Karolinska institutet [4] att en daglig låg dos amfetamin till prepubertala råttor (motsvarande koncentration som vid ADHD) ger en ökad utväxt av dendritutskott och synapser som kvarstår upp i vuxen ålder långt efter det att medicineringen avslutats.

Vi vet inte vad som ligger bakom förändringarna av hjärnan

Flera intressanta konklusioner kan dras från dessa studier. Den första är att det finns ett samband mellan de symtom som barn med ADHD har och en förändrad tillväxt av vissa hjärnbarksområden liksom av vit och grå substans i hjärnans djupare delar. Detta talar för att dysfunktioner i hjärnans kontrollsystem har stor betydelse för utveckling av ADHD-symtom. Från andra studier vet vi redan att flera kognitiva funktioner som regleras från frontalloben och basala ganglierna inte fungerar optimalt hos barn med ADHD. Vi kan däremot inte uttala oss om vad det är som ligger bakom den förändrade utvecklingen av hjärnan. Vi vet att det finns både ärftliga faktorer och yttre faktorer som kan påverka. En sådan yttre faktor är uppenbarligen amfetaminbehandling, även om det sker i de små koncentrationer som används vid ADHD. Vi vet emellertid inte om dessa långtidsförändringar är till det bättre eller sämre. För en positiv effekt talar att man i experimentella studier på råttor har funnit att de blir smartare och kan lösa svårare kognitiva uppgifter om de får växa upp i en berikad miljö med olika klätterredskap istället för i en trång bur. Dessa råttor får samma typ av hjärnförändringar som de råttor som behandlades med amfetamin. Castellanos och medarbetare fann också att de medicinerade barnens hjärnor hade mindre avvikelser från kontrollbarnens än de omedicinerade barnens hjärnor, och metaanalysen från Wilens talar om en minskning av risken för drogmissbruk. Även om forskningen nu alltmer befäster sambandet mellan hjärnförändringar och olika neurologiska utvecklingsjukdomar som ADHD, är det långt kvar tills vi har fått en mer detaljerad kunskap om de mekanismer som ligger bakom och interaktionen mellan arv och miljö.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Hans Forssberg är vetenskaplig rådgivare och delägare i Cogmed Medical Systems, som utvecklar program för kognitiv träning av personer med koncentrationsproblematik, till exempel barn och ungdomar med ADHD.

ANNONS

Referenser

1. Sowell ER, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW, Peterson BS. Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2003;362:1699-707.
2. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA*. 2002;288:1740-8.
3. Wilens TE, Faraone SV, Biederman J, Gunawardene S. Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. *Pediatrics*. 2003;111:179-85.
4. Diaz Heijtz R, Kolb B, Forssberg H. Can a therapeutic dose of amphetamine during pre-adolescence modify the pattern of synaptic organization in the brain? *Eur J Neurosci*. 2003;18:3394-9.



= artikeln är referentgranskad