

Forskning inom området AD/HD

*Neuropsykiatri eller stress-sårbarhet som förklaringsmodell
- lite om aktuell forskning?*

Stockholm 31 mars, 2011

Tomas Ljungberg

- FoU-centrum, Landstinget Sörmland
- FoU vuxen-/barn- och ungdomspsykiatri

tomas.ljungberg@dll.se

Några inledande slutsatser:

- 1) AD/HD är en lika validerad diagnos som andra diagnoser inom DSM-IV, beskriver en del av "verkligheten"
- 2) Att uppfylla diagnoskriterierna innebär att individen bär ett funktionshinder
- 3) Detta funktionshinder innebär att individen möter många svårigheter i dagens samhälle, t.ex. ökad risk för kriminalitet, sociala problem, etc
- 4) Det är inte diagnosens betydelse enligt ovan som behöver diskuteras, utan den neuropsykiatriska förklaringen till funktionshindret
- 5) Att ifrågasätta en neuropsykiatrisk förklaring innebär inte att ifrågasätta att funktionshindret finns

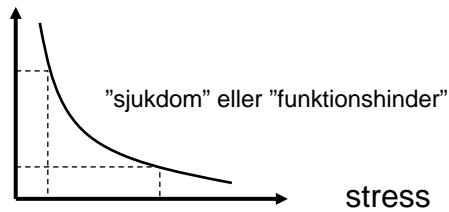
Neuropsykiatri: "AD/HD beror på en biologiskt betingad förändring av hjärnans sätt att arbeta och fungera."

- Äftlighet till åtminstone 80%, resterande graviditets- och förlossningskomplikationer
- Avvikande omsättning i dopamin- och ev. noradrenalinssystemen i hjärnan
- Morfologiska avvikelser i ett fronto-striato-cerebellärt system

Stress-sårbarhetsmodell: Biologiska/konstitutionella faktorer i samverkan med omgivningsförhållanden avgör graden av symtom som ingår vid bedömning av funktionshindret AD/HD.

<u>Biologisk sårbarhet</u>	ärfthet hjärnskada kromosomrubning miljögift (ex. bly, PCB)
<u>Stress:</u>	psykosocial belastning anknytningsstörning oorganiserad miljö övergrepp, trauma

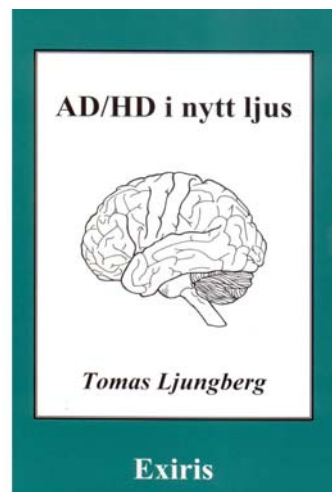
sårbarhet



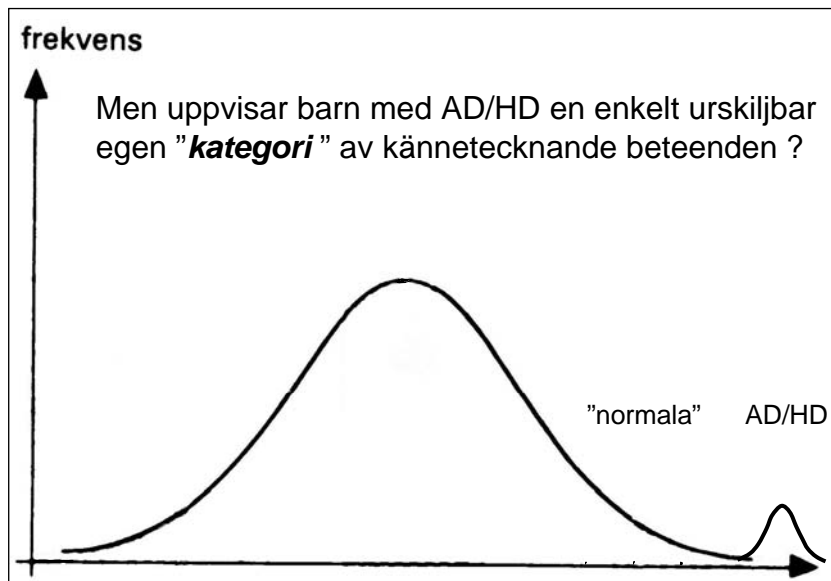
Olika uppfattningar om orsaken/-erna till ADHD/damp

Slutsatsen i boken blir att det inte är vetenskapligt hållbart att benämna AD/HD för ett "neuropsykiatriskt funktionshinder". Begreppet bör därför inte längre användas i detta sammanhang. Den modell som bäst kan förklara uppkomsten av AD/HD är en stress-sårbarhetsmodell. Som ett alternativ beskrivs en sådan förklaringsmodell för AD/HD i boken. T Ljungberg, 2008.

www.exiris.se



Många mänskliga egenskaper är "normal-fördelade"



Inom neuropsykiatrin har diagnoser använs som om de varit utbytbara

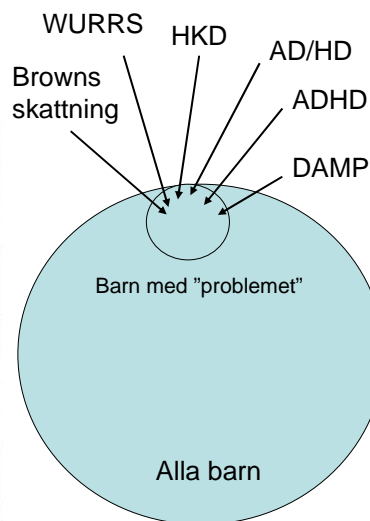
Synonymer inom området

Det finns i dag många beteckningar som används för att beskriva i stort sett samma företeelse, nämligen kombinationen av koncentrations-, motorik- och perceptionsstörningar. Tabell 13:1 visar översiktligt några av dessa (Gillberg 1986).

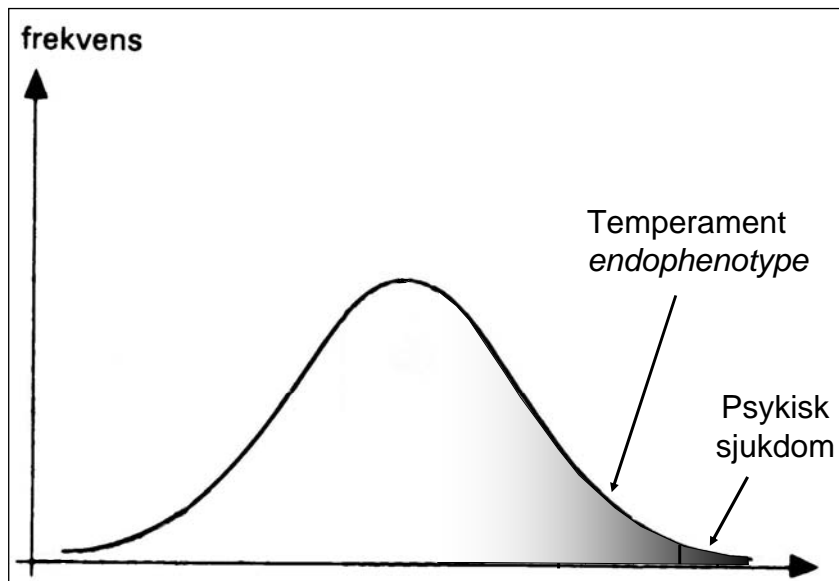
Gillberg & Hellgren 2000

Tabell 13:1. Synonymer inom DAMP-området.

Beteckning	Kommentar
DAMP (Deficits in Attention, Motor control/ Perception)	Vanligast i Norden; övergripande, neutral och beskrivande benämning
ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder)	Vanligast i USA, DSM-IV-term; betonar tidig debut och överaktivitet
Överaktivitetssyndrom	Vanligt i England, ICD-10-term; betonar överaktivitet och samband med utvecklingsavvikelse och avvikande motorik
ADD (Attention Deficit Disorder)	Äldre term från DSM-III; betonar enbart beteendeproblem
MBD (Minimal Brain Dysfunction)	Förekommer allt mera sällan i Norden
MND (Minor Neurological Dysfunction)	Vanligt i Centraleuropa, betonar »softneurological signs«
MPH (Motoriskt-Perceptuellt Handikapp)	Frå i Sverige; motsvaras av »MP-delen« i DAMP
DCD (Developmental Coordination Disorder)	Synonym till MPH, DSM-IV-term; ännu relativt lite använd diagnos



SPEKTRUM-BEGREPPET OCH PSYKISK STÖRNING



En dimensionell syn på psykisk sjukdom - begreppet "temperament"

Gillberg, 2008	Klassisk autism	0,2 %
	Någon autismspektrumdiagnos	1 %
	" <i>Broad autistic phenotype</i> "	3 %
Akiskal, 2008	Bipolär I (DSM-IV-TR)	1 %
	Cyklotynt temperament	5 %
Ofta brukar	0,1 – 0,2 % vara mer allvarlig sjukdom c:a 1 % diagnostiseras som sjukdom 3 – 5 % temperamentsdrag	

Russel Barkley´s uppdelning i två undergrupper

Stockholm, 2005

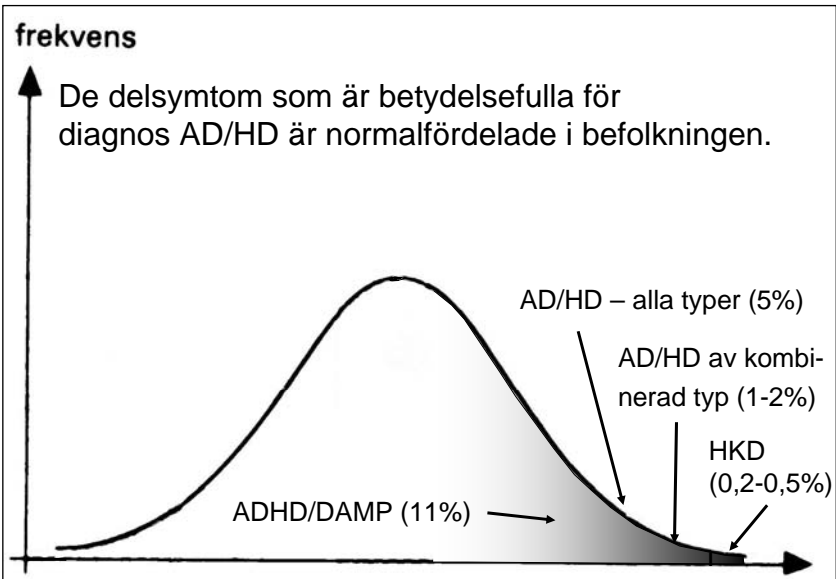
- **Organic AD/HD** - mer sammansatt problematik, mer neurologiska inslag, tecken på organisk kognitiv påverkan
- **Developmental AD/HD** – enklare problematik, färre eller inga neurologiska inslag, inga eller mindre tecken på organisk kognitiv påverkan

Vad säger "Rutter´s Child and Adolescent Psychiatry"

- "...hyperkinetic disorder is a subgroup of ADHD.."
- "Researchers do not often make very clear distinctions."
- "A broad notion of ADHD is helpful in the screening and initial detection of cases.... The narrower concept of hyperkinetic disorder may mark a group where medication is particularly useful and neurobiological changes particularly relevant..."
- HKD.... "particularly likely to be associated with a marked response to stimulant medication and a poor response to behavioral treatment alone...."

Rutter´s Child and Adolescent Psychiatry; ed M Rutter et al.
Blackwell Publishing, 2008, sid 522.

AD/HD enligt ett dimensionellt synsätt



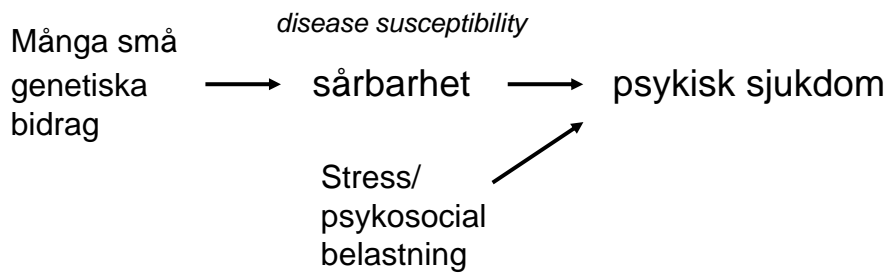
En dimensionell syn på psykisk sjukdom - begreppet "temperament"

Gillberg, 2008	Klassisk autism	0,2 %
	Någon autismspektrumdiagnos	1 %
	" <i>Broad autistic phenotype</i> "	3 %
Akiskal, 2008	Bipolär I (DSM-IV-TR)	1 %
	Cyklotynt temperament	5 %
"AD/HD"	HKD enligt ICD10	0,2-0,5 %
	AD/HD av kombinerad typ	2 %
	AD/HD alla subtyper	5 %

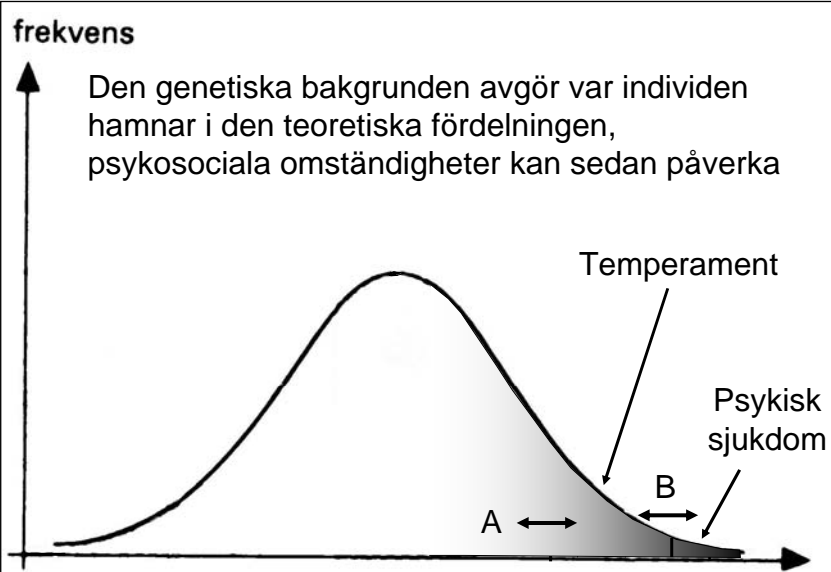
Tidigare sätt att se relationen gener – psykisk sjukdom

En genetisk förändring → psykisk sjukdom

Modernt synsätt relationen gener – psykisk sjukdom



SPEKTRUM-BEGREPPET OCH PSYKISK STÖRNING



Biederman, J. 2005 – AD/HD är till huvudsak ärftligt orsakat

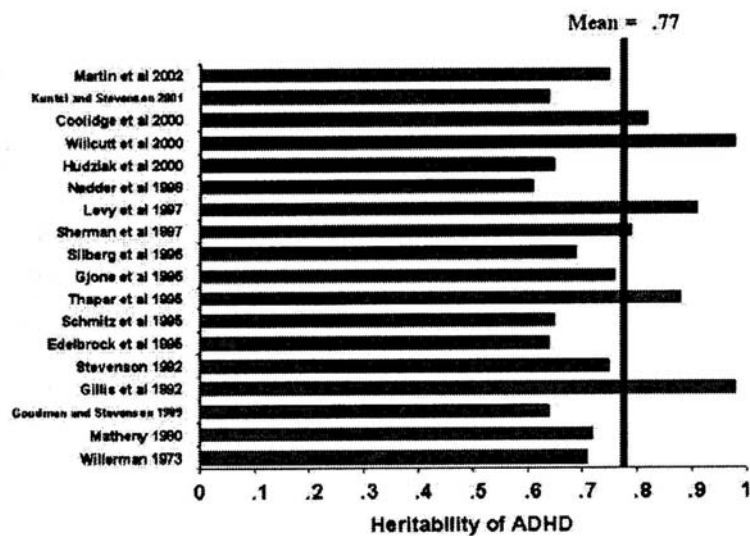
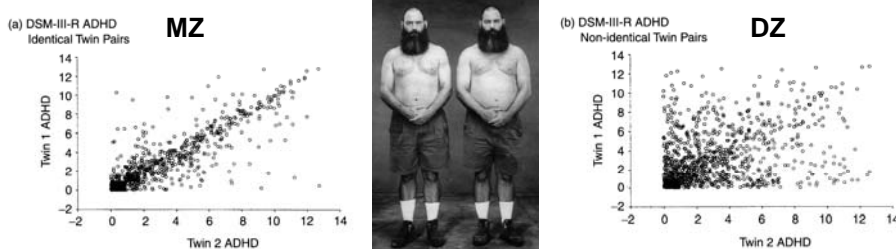


Figure 4. Heritability of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD).

Tabell 2. Sammanfattning av tvillingstudier av hyperaktivitet och uppmärksamhetsstörning. MZ = monozygota tvillingar; DZ = dizygota tvillingar.

Studie	Korrelationer		Heritabilitets-skattning
	MZ	DZ	
Goodman & Stevenson 1989	0,48 - 0,68	-0,08 - 0,26	0,42 - >1,0
Edelbrock et al. 1995	0,68 - 0,79	0,29 - 0,53	0,51- 0,66
Thapar et al. 1995	0,61	-0,10	0,88
Gjone et al. 1996	0,72 - 0,78	0,21 - 0,45	0,67 - 0,79
Levy et al. 1997	0,88	0,49	0,75
Eaves et al. 1997	0,32 - 0,62	-0,05 - 0,25	0,62 - 0,82
Sherman et al. 1997a - Inattention	0,70 - 0,78	0,30 - 0,57	0,39 - 0,69
- H-akt/impuls.	0,69 - 0,92	0,30 - 0,42	0,69 - 0,91



Ljungberg, T. 2008

Artikel	Test	Upp	Hyper	Både-och	Medel
Goodman & S., 1989	FFD	0,32			
	ESA	0,42			
Stevenson, 1992	Rutters		0,42		0,39
	FFD	0,25			
Sherman et al., 1997a	ESA	0,76			
	Rutters		0,16		0,39
Sherman et al., 1997b	ADD-H/ADHD			0,73	0,73
Eaves et al., 1997	DICA-R	0,39	0,69		0,54
Thapar et al., 2000	CAPA (pojkar)			0,62	
	CAPA (flickor)			0,54	0,58
Kuntzi & S., 2001	DuPaul (<i>trait</i>)			0,63	
	DuPaul (<i>categorical</i>)			0,50	0,5
Martin et al., 2002	Conners (<i>trait</i>)		0,57		
	Conners (<i>extreme group</i>)		0,20		0,2
Median	SDQ		0,81		
	Conners		0,80		0,81
Median		0,39	0,57	0,62	0,52

Tabell 4. Rapporterade värden för heritabilitet i studier där antingen lärarskattningar eller objektiva tester används vid undersökningarna.

Att olika slutsatser nås om ärftlighetens betydelse vid AD/HD beror på att möjliga felkällor bedöms olika.

Ärftlighet på 0,8 – Neuropsykiatrisk förklaringsmodell

Använder sig av föräldraskattningar, bedömer dem som mest valida. Bortser från kontrasteffekten och teorin om "equal environment" som felkällor.

Ärftlighet på 0,5 – stress/sårbarhetsmodell som förklaring

Använder sig av lärarskattningar o/e psykologiska testresultat, tar hänsyn till konkordansmätningar och adoptionsstudier. Bedömer kontrasteffekt och teorin om "equal environment" som möjliga felkällor.

Forskare: adhd har genetiska orsaker

Brittiska och isländska forskare har hittat de första starka bevisen för att adhd har genetiska orsaker. De har funnit flera

och jämfört med över 1 000 personer utan diagnos. De intresserade sig särskilt för flera gener, som styr den tidiga ut-

tiden, säger Christopher Gillberg. Forskarna tror att de nya resultaten kan ge nya läkemedel i framtiden. Christopher Gillberg menar

– Det kan handla om att ett foster, som har de här genvarianterna, har en större risk att få adhd om det utsätts för vissa läkemedel under

TORS DAG 30 SEPTEMBER 2010 DN

Adhd orsakas av "trasiga" gener

STOCKHOLM

De första direkta bevisen för att beteendestörningen adhd har genetisk grund, har upptäckts av brittiska forskare. Den främsta orsaken är ett överskott på "trasiga" gener.

Omtvistade orsaker

► Adhd (attention-deficit/hyperactivity disorder) är en beteendestörning som utmärks av koncentrationssvårigheter,

terats länge. Enligt vissa beror störningen på sociala faktorer, exempelvis bristande intresse från föräldrarnas sida. Fler och

peractivity disorder) antas förekomma hos tre till fem procent av barnen i Sverige. De som drabbas är i varierande grad hyperaktiva, har svårt att koncentrera sig och betar sig impulsivt.

Studien visar också att gen-

- Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: a genome-wide analysis
- N Williams et al, The Lancet, epubl, sept 30, 2010

	All CNVs				Deletions only				Duplications only			
	ADHD	Controls	Ratio	p value	ADHD	Controls	Ratio	p value	ADHD	Controls	Ratio	p value
All ADHD and controls*												
Number of CNVs	57	78	15	13	42	65
Rate	0.156	0.075	2.09	8.9×10 ⁻⁴	0.041	0.012	3.30	0.0018	0.115	0.062	1.85	0.0016
ADHD (IQ ≥70) and controls††												
Number of CNVs	40	78	10	13	30	65
Rate	0.125	0.075	1.68	0.0077	0.031	0.012	2.58	0.031	0.094	0.062	1.51	0.0387
ADHD (IQ <70) and controls†‡												
Number of CNVs	14	78	4	13	10	65
Rate	0.424	0.075	5.69	2.0×10 ⁻⁴	0.121	0.012	10.10	0.0012	0.303	0.062	4.88	0.00020

Rate is the average number of CNVs per person. p values are empirical and one-sided. CNV=copy number variant. ADHD=attention-deficit hyperactivity disorder.
 *366 participants with ADHD, 1047 controls. ††IQ data were unavailable for 14 participants with ADHD. †‡319 participants with ADHD, 1047 controls. ‡33 participants with ADHD and intellectual disability, 1047 controls.

Table 1: Global burden of large, rare CNVs

Copy number variants/variations = CNV

- Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: a genome-wide analysis
- N Williams et al, The Lancet, epubl, sept 30, 2010

Description	UK			Iceland			
	ADHD	Controls	p value*	ADHD	Controls	p value†	
Loci implicated in autism							
chr1:174.1-175.1	1q25.1 [‡]	0	0	1	0	0	1
chr2:13.12-13.16	2p24.3 [‡]	0	0	1	0	0	1
chr2:49.99-51.12	NRXN1 [§]	0	0	1	0	1	1
chr3:2.11-3.08	CNTN4 [¶]	2	0	0.14	1	15	0.41
chr3:4.37-4.49	SUMF1 [¶]	2	0	0.14	0	0	1
chr3:122.83-122.87	3q13.331 [‡]	0	0	1	0	0	1
chr3:174.59-175.49	NLGN1 [‡]	1	0	0.61	0	2	1
chr4:144.85-144.85	4q31.215 [‡]	0	0	1	0	0	1
chr6:161.68-163.07	PARK2 [‡]	0	0	1	0	13	1
chr7:68.69-69.88	AUTS2 [¶]	1	0	0.61	0	3	1
chr10:87.33-88.12	GRID1 [‡]	0	0	1	1	1	0.063
chr15:23.12-23.24	UBE3A [‡]	1	0	0.61	0	2	1
chr16:29.55-30.08	16p11.2 [¶]	1	1	0.87	1	22	0.53
chr22:49.44-49.52	SHANK3 [¶]	0	0	1	0	0	1
Total CNVs overlapping	--	8	1	0.0095 ^{¶¶}	3	59	0.32 [†]
Total CNVs not overlapping	--	32	77	--	60	1816	--
Loci implicated in schizophrenia							
chr1:144.94-146.29	1q21.1 ^{¶¶}	0	1	1	3	18	0.028
chr15:20.31-20.78	15q11.2 [¶]	0	0	1	10	245	0.31
chr15:28.72-30.3	15q13.2-13.3 ^{¶¶}	2	0	0.064	0	18	1
chr16:15.38-16.20	16p13.111 ^{¶¶}	6	1	0.0012	4	36	0.038
chr16:29.55-30.08	16p11.2 [¶]	1	1	0.87	1	22	0.53
chr22:17.5-20.0	22q11.21 ^{¶¶}	0	1	1	3	18	0.028
Total CNVs overlapping	--	9	4	0.010 ^{¶¶}	21	367	0.0081 [†]
Total CNVs not overlapping	--	31	74	--	42	1508	--

CNV=copy number variant. ADHD=attention-deficit hyperactivity disorder. NRXN1=neurexin 1. CNTN4=contactin 4. SUMF1=sulphatase modifying factor 1. NLGN1=neuroligin 1. PARK2=parkin. AUTS2=autism susceptibility candidate 2. GRID1=glutamate receptor. UBE3A=ubiquitin ligase E3A. SHANK3=SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3. *Empirical (one-tailed). †Fisher's exact test (one-tailed). ‡Locus spans a contiguous set of genes. §Locus contains no known genes. ¶Logistic regression correcting for CNV size.

Table 2: Overlap between CNVs identified in ADHD (IQ>70) and loci implicated in autism and schizophrenia

- Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: a genome-wide analysis
- N Williams et al, The Lancet, epubl, sept 30, 2010

Sammanfattning av resultaten:

- 85% av barnen med AD/HD hade ingen förändring,
- 8% av barnen utan AD/HD hade förändringar
- flera olika genetiska förändringar hittade
- förekomsten skiljer sig mellan undersökta grupper
- är varken tillräckliga eller nödvändiga
- varje förändring har liten effekt
- förekommer framför allt vid AD/HD med låg intelligens
- delvis överlappning med autism och schizofreni

Är dessa resultat förenliga med en ärftlighet på 80% eller mer?

Psykosociala förhållanden och AD/HD

AD/HD har visats vara associerat med följande förhållanden:

- Låg socio-ekonomisk standard (låg socialklass), lägre inkomster, sämre ekonomiskt ansvarstagande fäder
- Mer föräldrakonflikter, sämre sammanhållning inom familjen, sämre emotionellt klimat inom familjen, ökad negativism mot och kritik av barnet oftare skilsmässor och mer ensamstående föräldrar
- Ökad psykisk sjuklighet (ångest/depression) hos modern, ökat missbruk och kriminalitet (alkohol/narkotika) hos papporna
- Ökad förekomst av otrygg och desorganiserad anknytning

Inattention/overactivity following early severe institutional deprivation: presentation and associations in early adolescence

S Stevens et al, J Abnorm Child Psychology 36: 385-98, 2008

Resultaten visar en ökad förekomst av:

- uppmärksamhetsstörning
- överaktivitet
- aknytningsproblematik
- störning av exekutiva funktioner

Som en följd av tidiga, allvarliga psykogena trauman

Social adversity predicts ADHD-medication in school-children - a national cohort study.

Hjern, Weitholt & Lindblad

Acta Paediatrica
DOI: 10.1111/j.1651-2227.2009.01638.x

Table 1 Crude rates of ADHD medication in school children by sociodemographic variables

	Boys		Girls	
	Total (N)	ADHD (%)	Total (N)	ADHD (%)
County category				
Cat 1	64 470	1.65	61 123	0.49
Cat 2	288 904	1.11	273 513	0.32
Cat 3	150 074	0.98	142 606	0.23
Cat 4	93 385	0.61	88 449	0.16
Maternal education (years)				
0-9	50 449	1.97	47 847	0.55
10-12	202 803	1.32	191 878	0.34
13-14	143 621	0.92	136 455	0.27
15+	196 246	0.64	186 083	0.18
Missing	3714	1.99	3428	0.50
Single parent				
Yes	142 667	1.72	137 181	0.47
No	454 166	0.85	428 510	0.23
Social welfare				
Yes	31 404	3.18	29 430	0.95
No	565 429	0.94	536 261	0.25
Parental psychiatric or addictive disorder				
Yes	35 610	2.61	33 537	0.81
No	561 223	0.97	532 154	0.26
Total	596 833	1.06	565 691	0.29

©2009 The Author(s)/Journal Compilation ©2009 Foundation Acta Paediatrica/Acta Paediatrica

Short sleep duration and behavioral symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in healthy 7- to 8-year old children.

Paavonen et. al.

Pediatrics 123(5), 2009, e867-e864

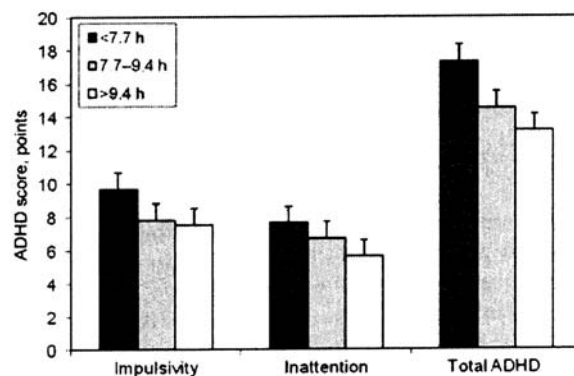


FIGURE 1

The mean symptoms scores of patients with short (<7.7 hours), average (≥7.7 and ≤9.4 hours), and long (≥9.4 hours) sleep. Error bars represent the SEM. Statistical significance: *P* for group difference = .125 (impulsivity), .210 (inattention), and *P* = .141 (total ADHD); *P* for trend = .082 (impulsivity), .079 (inattention), and .056 (total ADHD); and *P* for threshold (<7.7 hours versus more) = .046 (impulsivity), .113 (inattention), and .049 (total ADHD).

Conclusion: Children's short sleep duration and sleeping difficulties increase the risk for behavioral symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder.

Does childhood television viewing lead to attention problems in adolescents?

Landhuis et al.

Pediatrics 120: 532-537, 2007

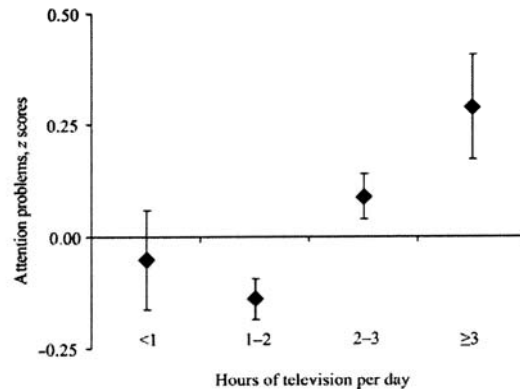


FIGURE 1
Standard scores of attention problems for mean hours of childhood television viewing between the ages of 5 and 11 (<1 hour of television, n = 94 [10%]; 1-2 hours, n = 412 [42%]; 2-3 hours, n = 369 [38%]; ≥3 hours, n = 105 [11%]). Error bars represent 1 SE of the mean.

Conclusions: These results support the hypothesis that children television viewing may contribute to the development of attention problems and suggest that the effects may be long-lasting.

The importance of relative standards in ADHD diagnoses: evidence based on exact birth dates.

Todd Elder

Journal of Health Economics
29: 641-656, 2010

Conclusion:

A child's birth date relative to the eligibility cutoff also strongly influences teacher's assessments of whether the child exhibits ADHD symptoms...

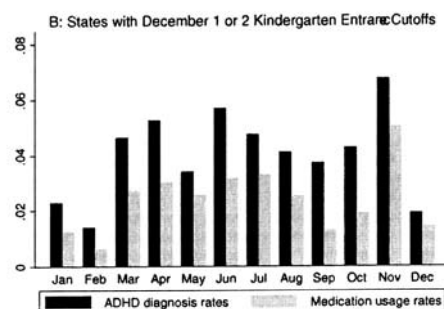
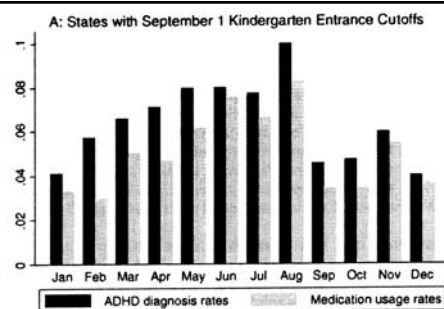


Fig. 1. Rates of ADHD diagnosis and behavioral medication usage by birth month, ECLS-K. (A) States with September 1 kindergarten entrance cutoffs; (B) states with December 1 or 2 kindergarten entrance cutoffs.

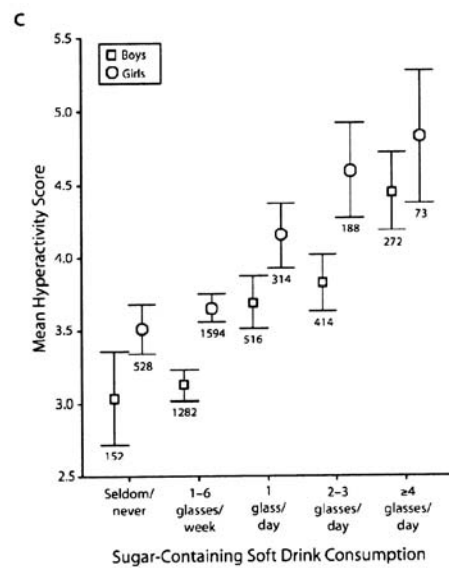
Consumption of soft drinks and hyperactivity, mental distress, and conduct problems among adolescents in Oslo, Norway

Lars Lien et al.

Research and Practice
96(10); 1815-1820, 2006

Conclusions:

High consumption levels of sugar-containing soft drinks were associated with mental health problems among adolescents even after adjustment for possible confounders.



Effects of a restricted elimination diet on the behaviour of children with attention-deficit hyperactivity disorder (INCA study): a randomised controlled trial.

Lidy Pessler et al.

Lancet 377: 494-503, 2011

Konklusion:

Födoämnesallergi kan påverka (öka) symtom vid AD/HD

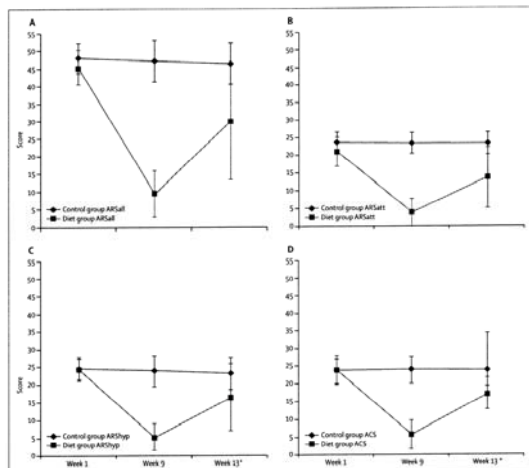


Figure 3. Behaviour scores at week 1, week 9, and week 13* ARS total (A), inattention (B), and hyperactivity and impulsivity scores (C), and ACS scores (D) for the diet (n=30) and control (n=42) groups at week 1 (start), week 9 (end of the first phase in the diet group and during the first phase in the control group), and week 13 (end of the second phase in the diet group and end of the first phase in the control group). All ACS scores were missing (undefined) ratings except for the week 9 control group scores. All ACS scores were unmissing, except for the scores in the diet group at the end of the second phase. Error bars=SD. ADHD=attention-deficit hyperactivity disorder; ACS=abbreviated Conners' scale; ARSall=ADHD rating scale total score (maximum score 54); ARSatt=ADHD rating scale inattention score (maximum score 27); ARSimp=ADHD rating scale hyperactivity and impulsivity score (maximum score 27). *Week 13 in case of behavioural relapse in the diet group.

Aktuell forskning rörande psykosociala förhållanden och AD/HD har bland annat visat följande:

- Sömnbrist är associerat med ökat uppträdande av AD/HD
- Psykosocial belastning är associerat med hög förekomst av medicinering mot AD/HD i Sverige
- Yngre ålder / låg skolmognad associerat med ökad medicinering mot AD/HD
- Högt TV-tittande associerat med hög förekomst av AD/HD
- Högt intag av sockernehållande läskedrycker är associerat med hög förekomst av hyperaktivitet
- Födoämnesallergi och tillsatta artificiella färgämnen har visats vara associerat med högre förekomst av AD/HD

Förslag på ett framtida forskningsprojekt rörande psykosociala förhållanden och AD/HD:

- Hjälpa till föräldrar att komma till rätta med barns sömnproblem, stöd och hjälp till anknytning, samspel och familjebildning
- Hjälpa till psykosocialt utsatta familjer, med arbete som ger försörjning, utbildning och integrering i samhället
- Adekvat pedagogiskt stöd till yngre/omogna barn i skolan
- Annorlunda TV-tittande/ TV-spel, ändrad programdesign
- Ändrade vanor vad gäller läskedrickande (bättre kost)
- Förebygga födoämnesallergier och färre tillsatta artificiella färgämnen