

FACING ADHD TOGETHER

WHAT'S NEW

DECEMBER 2023

EN RAPPORT FRÅN ECNP 2023

MED FOKUS PÅ ADHD

I denna rapport delar Psykiatriker Lars Tigerström och Docent Öl Predrag Petrovic med sig av några höjdpunkter från kongressen med fokus på ADHD.



ECNP har som konferens en god balans mellan kliniskt relevanta ämnen som direkt kan appliceras inom vården samtidigt med grundforskningens framkant vad gäller förståelsen om hur psykiatriska tillstånd uppkommer. På så sätt byggs broar mellan forskning och klinik. I år var ADHD inte ett huvudtema, men en del intressant ny forskning om ADHD presenterades och andra forskningsrön var höggradigt relevanta för ADHD. Vi börjar med att presentera några intressanta prekliniska föreläsningar från konferensen som fokuserade på generella mekanismer för att därefter fokusera på föreläsningar som handlade om klinik och ADHD.

PREKLINISK FORSKNING

Årets konferens inleddes med en föreläsning av **Sheena Josselyn**, som är professor vid Torontos universitet och minnesforskare. Hennes forskning fokuserar på minnets mekanismer och hon har framför allt använt sig av djurmodeller. Forskningen har uppmärksammats det senaste årtiondet i en rad publikationer i de finaste vetenskapliga tidskrifterna såsom Science och Nature.

Sheena har varit nästintill besatt av att hitta det spår minnen skapar i hjärnan, ett så kallat engram. Hon har i möss använt sig av virusvektorer som infekterar celler i djurens djupa hjärnstrukturer, till exempel amygdala. Med virusvektorerna kan nya DNA-sekvenser adderas till mössens DNA, vilka kan aktivera eller inaktivera de infekterade cellerna med olika former av ljus - så kallad optogenetik.

Med hjälp av denna teknik har hon kunnat visa hur ett mönster av celler som gemensamt råkar aktiveras då ett minne skapas också "blir" själva minnet. Hon har studerat hur betingningsminnen (till exempel vid inläring av vad som orsakar en strömstöt) på så sätt skapas, och hon har kunnat artificiellt aktivera beteenden som minnet ger upphov till med hjälp av optogenetik. Även om forskningen framför allt har fokuserat på inlagring av hotminnen i amygdala kan den även användas för att bättre förstå uppkomsten av arbetsminnen i pannloben, en process som ofta fungerar sämre vid ADHD.



PREKLINISK FORSKNING forts.

I samband med att **Oscar Marín**, verksam som professor på King's College London, erhöll ECNP:s neuropsykofarmakologiska pris, höll han en pedagogisk föreläsning om hur hjärnans mikronätverk kan vara avgörande för flera psykiatriska tillstånd, inklusive psykos och ADHD. Hans forskning har fokuserat på hur hjärnan innehåller både stimulerande neuron (excitatoriska, som glutamatneuron, som är hjärnans huvudsakliga neuron) och hämmande neuron (inhibitoriska GABA-neuron). De hämmande neuronerna utövar dämpning på glutamatneuronerna, men när denna balans, den så kallade inhibitoriska-excitatoriska balansen, inte fungerar blir glutamatneuronerna överaktiva. Detta kan ske när en del av neuronerna över- eller underproduceras, men också när förändringar i koncentrationer av synapser sker.

Oscar Marín visade hur djur, där denna balans inte fungerar, försämras i pannlobsmedierade regleringsfunktioner, det vill säga funktioner som bland annat inte fungerar normalt vid ADHD. Då de hämmande interneuronerna också är viktiga för att upprätthålla hjärnans rytmer, såsom gammalytmen, förändras även dessa, vilket leder till försämrad kognition.

En föreläsning som drog många hundra, kanske tusen, åhörare handlade om organoider. Med hjälp av hudceller och outvecklade celler, s.k. prekursorceller, från friska personer samt patienter med olika psykiatriska tillstånd har man lyckats odla fram neuron som bildar nätverk av celler som kommunicerar i ett 3D-nätverk. Dessa organoider kan bli upp till någon millimeter stora och uppvisar egenskaper som liknar hjärnans.

Man har även lyckats fusionera flera olika typer av organoider som samarbetar, där axon växer in i varandra och celler vandrar över mellan de olika organoiderna.

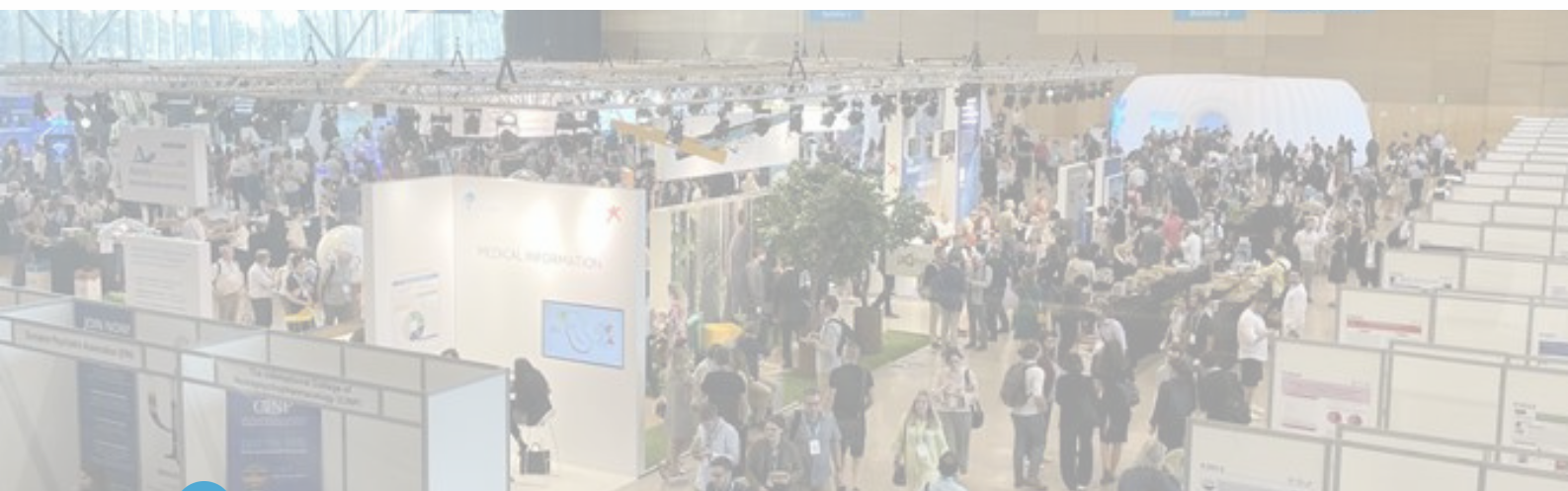
Tanken är att dessa organoider ska användas för att testa olika farmakologiska preparat men också för att förstå psykiatriska tillstånd. I Sverige har bland andra **Carl Sellgren** använt sig av organoider för att studera orsaker till psykos. Det är samtidigt av stor vikt att det parallellt med forskningen förs en etisk diskussion om organoider, med tanke på möjligheten att man successivt närmar sig någon slags artificiell funktionell mänsklig hjärnvävnad.

Prof. **Eero Castrén** presenterade data om en ny och potentiell verkningsmekanism för SSRI och psykedelika. Han visade att båda läkemedelsgrupperna delvis fungerar genom främjande av BDNF-signalering, något som är av stor vikt för synapsbildning och neuronal plasticitet. Läkemedlen faciliterar nämligen signalering via BDNF-receptorn Trk-B genom understödjande av dimerisering i cellmembranet.

En annan föreläsning som också drog väldigt många åhörare handlade om hur tarmfloran faktiskt kan påverka hjärnan och beteende. En klassisk engelsk föreläsning, som när de är som bäst, med mycket torr humor och fantastisk pedagogik hölls av Prof.

John Cryan från University College of Cork på Irland.

De som innan var tveksamma om denna koppling blev dess förkunnare vid föreläsningens slut.



KLINIK OCH ADHD

Missbruk av cannabis är vanligt vid ADHD, och man har uppskattat att mellan 20 och 25% av de som missbrukar cannabis även har diagnosen ADHD. En förklaring är att ungdomar med ADHD är mer benägna att ta risker och sämre på att hämma impulser. Just denna fenotyp fastnar också lättare i missbruk än populationen i övrigt. Slutligen kan den lugnande verkan som cannabis ofta ger vara av vikt då många med ADHD känner en oro i kroppen och tankarna. Men cannabis-användning innebär också ökade risker.

I en ECNP-session om cannabis och psykos ledd av prof **Robin Murray** fick vi återigen en rad indirekta men övertygande bevis för att cannabis kan leda till manifest psykosjukdom, inklusive schizofreni. Vi vet sedan länge att det finns en stark koppling mellan cannabisanvändning och psykosjukdom, bland annat från forskning som utfördes i Sverige bland värnpliktiga för flera decennier sedan. Många epidemiologiska studier har därefter bekräftat detta samband, samt att vi ser en ökning av psykosjukdom i relation till ökad cannabis-konsumtion och ökad THC-koncentration i den cannabis som säljs. Men kausaliteten har inte kunnat bekräftas, och det finns alternativa hypoteser som säger att de som löper ökad risk att utveckla psykosjukdom är benägna att oftare använda sig av cannabis. Sessionens fyra talare gav övertygande argument för att det finns stark indirekt evidens för kausalitet, att cannabisanvändning ökar risken för psykos. Vid ADHD finns en ökad risk för psykos som inte är kopplad till missbruk. Därmed kan risken öka additivt om man både har ADHD och röker cannabis.

Med titeln 'Advancing the understanding of treatment discontinuity in adult ADHD using real-world data' hölls en öppen diskussion modererad av Prof. Dr. J. **Antoni Ramos-Quiroga** från Fundació Institut de Recerca – Hospital Universitari Vall d'Hebron i Spanien och Prof. **Christine Freitag** från JW Goethe Universitetet i Tyskland. Bland annat diskuterades följsamhet till medicinering, och moderatorerna presenterade forskningsdata från 9 olika länder (Sverige inkluderat) för åren 2010-2020.

Följsamheten till behandling efter 1 år var följande: barn 65%, tonåringar 48%, unga vuxna 39%, och vuxna 47%. Intressant var att när man tittade på följsamheten efter 5 år hade den ökat, vilket indikerar att det finns en dynamik i symtom och funktionsnedsättningsmönster där patienter vid olika tidpunkter i livet har olika behov av medicinering.

Under sessionen gavs åhörarna möjligheten att ställa mer generella frågor kring ADHD. Moderatorerna och auditoriet var överens om att olika beredningsformer av metylfenidat kan ha olika effekter och biverkningsmönster, trots att de innehåller samma aktiva substans. Orsaken till detta är huvudsakligen okänd, men det kan således vara värt att pröva behandling med ett annat metylfenidatpreparat även om ett första behandlingsförsök inte har varit framgångsrikt.

Vad gäller maxdosering av metylfenidat var Prof. Freitag och Prof. Ramos-Quiroga inte helt eniga. Prof. Ramos-Quiroga använder sig av 2 mg/kg kroppsvikt som maxdosering, medan Prof. Freitag var betydligt försiktigare. Enligt Prof. Ramos-Quiroga är dock lisdexamfetamin den substans som har bäst effekt och bästa säkerhetsprofilen vid behandling av vuxna.

I Sverige, till skillnad från många andra länder, är dock metylfenidat fortfarande det förstahandsalternativet vid nyinsättning, men det verkar mest vara av hälsoekonomiska skäl.

Annat som framkom under diskussionen var att vid samsjuklighet mellan bipolär sjukdom och ADHD anses litium och centralstimulantia vara säkra att kombinera. Enligt klinisk erfarenhet bör man hos patienter med ADHD och substansberoende behandla beroendet och ADHD:n parallellt. Vid samsjuklighet mellan ADHD och substansberoende är centralstimulantia det mest effektiva behandlingsalternativet jämfört med atomoxetin, men doserna som krävs är oftast högre än vid behandling av enbart ADHD, något som har varit känt sedan länge. Vid samsjuklighet mellan ADHD och autism så är dock atomoxetin i stort sett lika effektivt som metylfenidat.



KLINIK OCH ADHD forts.

I en session med titeln 'Top Paper Session' presenterade **Prof. Jonna Kuntsi** från King's College i London fyra olika ADHD-relaterade publikationer från det senaste året, vilka hon bedömt vara vetenskapligt framstående eller kliniskt mest relevanta. Följande fyra publikationer hade valts ut:



1 Controversies about ADHD: Early or also late-onset? Neurodevelopmental or also stress-related?

Jan Buitelaar. *European Neuropsychopharmacology. Volume 77, December 2023, Pages 1-3*

Författaren ville undersöka hur symtom och funktionsnedsättning hos patienter med ADHD varierar över tid (genom återkommande bedömningar) på så sätt övervägdes möjligheten för sent debuterande ADHD. Slutsatsen blev att utvecklingen av ADHD fenotyp är komplex och varierar stort. Av de som uppvisar tidiga sårbarhetstecken och subkliniska symtom kommer en betydande andel att konvertera till en mer klinisk presentation när de senare i livet möter större utmaningar. ADHD-symtom kommer och går genom livet i relation till stressfulla livsomständigheter. Sammantaget pekar detta mot att ADHD-diagnosen bör kunna rekonceptualiseras och inte enbart ses som en utvecklingsneurologisk störning utan även som ett stressrelaterat (kontextberoende) tillstånd där symtom och grad av funktionsnedsättning varierar genom livet. På samma sätt som att livshändelser och olika faser i livet kan kräva olika grad av kognitiv funktion kan kraven även skifta mer kortsiktigt och beroende på miljö, till exempel om en skolklass är stökig eller lugn.

2 The stability and persistence of symptoms in childhood-onset ADHD.

Anna R. Van Meter et al. *European Child & Adolescent Psychiatry (2023)*

Syftet var att undersöka symtomfluktuationer över tid hos barn med ADHD. 6–12-åriga barn med ADHD undersöktes årligen via kliniska intervjuer under sammanlagt en 8-års period. Resultaten visade att cirka 49% hade ett mer persisterande förlopp, 37% uppvisade remission, medan 13% hade en mer fluktuerande symtombild. Pojkar tenderade att vara överrepresenterade bland de med persisterande eller fluktuerande förlopp, medan flickor oftare uppvisade remission av symtom. Slutsatsen blev att barn och unga vuxna med ADHD uppvisar fluktuationer i symtom över tid, vilket understryker vikten av kontinuerlig övervakning och detaljerad bedömning av faktorer som sannolikt kan påverka förloppet och utfallet om man vill förbättra möjligheterna att hjälpa ungdomar med ADHD.



KLINIK OCH ADHD forts.

3 **Computerized cognitive training in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a meta-analysis of randomized controlled trials with blinded and objective outcomes (Review).** Samuel J Westwood , Valeria Parlatini , Katya Rubia , Samuele Cortese , Edmund J S Sonuga-Barke ; European ADHD Guidelines Group (EAGG). Mol Psychiatry 2023 Apr;28(4):1402-1414. doi: 10.1038/s41380-023-02000-7. Epub 2023 Mar 29.

Författarna genomförde en meta-analys av 36 olika randomiserade/kontrollerade studier som undersökte effekterna av datoriserad kognitiv träning. Slutsatsen var att inga effekter kunde ses vad gäller minskning av kombinerade eller hyperaktiva/impulsiva ADHD-symtom. En diskret minskning av symtom på ouppmärksamhet kunde skönjas, men den var så pass liten att den troligen saknar klinisk signifikans. Kortvarig förbättring av arbetsminnet kunde ses med vissa indikationer på mer långvarigt positiva effekter på verbalt arbetsminne. Dessa effekter verkar dock inte vara överförbara till andra exekutiva funktionsdomäner eller ha någon inverkan på akademiska färdigheter. Studien får ses som ett hårt slag mot datoriserad kognitiv träning av barn och vuxna med ADHD, men troligen är det sista ordet ännu inte sagt.

4 **Relative age in the school year and risk of mental health problems in childhood, adolescence and young adulthood.** Thomas Broughton , Kate Langley , Kate Tilling , Stephan Collishaw . J Child Psychol Psychiatry. 2023 Jan;64(1):185-196. doi: 10.1111/jcpp.13684. Epub 2022 Aug 15.

Syftet med studien var att undersöka förhållandet mellan skolelevens 'relativa' ålder och rapporterad mental ohälsa. I England och Wales, där studien utfördes, bestäms relativ ålder i förhållande till skolstarten den 1 september. Barn födda i september är de äldsta under läsåret, och de som är födda i augusti är de yngsta. Detta leder till en åldersskillnad på upp till 12 månader mellan barn i samma klass. Genom att använda skattningarna Strength and Difficulties Questionnaire (SDQ, föräldraskattning) och Short Mood and Feelings Questionnaire (själv- och föräldraskattning) kunde man jämföra relativ ålder gentemot risken för mental ohälsa i åldrarna 4-25 år. Studien visade att relativa åldersskillnader förekom endast efter skolstart. ADHD-subskalan i SDQ var den som stod för störst skillnader jämfört med relativ ålder. Skillnaderna var tydligast vid 11 års ålder för att sedan försvinna helt i vuxen ålder. Resultaten kan tyda på att en beteendekomponent som bedöms som kliniskt relevant bland barn egentligen handlar om skillnader i utveckling.

Till slut vill vi passa på att nämna de pågående ambitionerna att införa så kallad NbN (Neuroscience Based Nomenclature). Initiativtagarna anser att benämning av läkemedel utifrån den ursprungliga behandlingsindikationen (t.ex antipsykotika, antidepressiva) är ett förlegat och ofta missvisande koncept. Många av dessa läkemedel har nämligen ofta varierande affinitet för en rad olika receptorer, vilket ger multipla dosberoende verkningsmekanismer. En mer verkningsmekanistiskt relaterad nomenklatur skulle sannolikt bland annat minska risken för missförstånd kring behandlingsindikation och därmed förhoppningsvis öka patienternas följsamhet till behandling.

För de kollegor som söker en konferens med hög vetenskaplig kvalitet samt en god balans mellan grundforskning och klinik kan vi varmt rekommendera ECNP.