

## SVENSK SAMMANFATTNING

### ***Bakgrund***

Barns kognitiva utveckling inbegriper olika förmågor som är betydelsefulla för barnets vardagliga fungerande. Några av dessa förmågor som begåvning, theory of mind (ToM), arbetsminne och inhibering, diskuteras i inledningen av denna avhandling.

Hjärnans utveckling och funktion är beroende på den näring vi tillför den. Långa fleromättade fettsyror är en viktig källa. Det finns två särskilt viktiga fettfamiljer, omega-3 och omega-6 fetter, de är livsnödvändiga och måste tillföras via kosten. Både omega-3 och omega-6 är essentiella för tillväxt, utveckling och funktion av hjärnan. AA och DHA är de viktigaste fettsyrorna i cellmembran, speciellt i den grå substansen där de utgör 6% av dess torra vikt (Bourre, 2006; Heinrich, 2010; Innis, 2007b, 2008).

Barn får under fostertiden sina långa fleromättade fetter från modern, via placenta. Moderns intag av dessa fetter samt hennes förråd i fettvävnaden är därför viktiga för fostrets utveckling (Innis, 2007b, 2008). Efter födelsen är det innehållet av långa fleromättade fettsyror (LCPUFA) i bröstmjölken som säkerställer barnets behov av AA och DHA för hjärnans utveckling. Världshälsoorganisationen (WHO) sammanfattade nyligen de viktigaste studierna på detta område med slutsatsen att bröstmjolk har positiv betydelse för barnets kognitiva utveckling (Horta et al., 2007). Det finns konsistenta fynd om positiva effekter på visuell utveckling för barn som fått mjölkersättning med höga doser LCPUFA jämfört med de barn som fått placebo (Eilander et al., 2007). Gällande kognitiv utveckling finns inkonsistenta fynd. Vissa studier visar på att tillskott till gravida och ammande kvinnor har gynnsam effekt för deras barns begåvningsnivå mätt med intelligenstest (Helland et al., 2003; Willatts et al., 199), medan en metaanalys inte visade in någon sådan effekt hos barn som fått tillskott med fettsyror (Makrides et al., 2005).

Intresset för dessa LCPUFA har varit stort när det gäller eventuella effekter för barn med specifika svårigheter, inte minst när det gäller barn med neuropsykologiska svårigheter som ADHD, dyslexi och autismspektrumstörningar, men även gllande depressioner (Bourre, 2005, 2006, Freeman et al., 2006; Harbottle & Schonfelder, 2008; Richardson et al., 2006; Soh et al., 2009). Behandlingsstudier som hittills har genomförts visar varierande resultat. Vissa har påvisat effekter på barn med ADHD när det gäller uppmärksamhet, medan andra inte har visat några behandlingseffekter. Metodologiska omständigheter att ta i beaktande vid jämförande av olika studier är att det är olika sammansättning av fetter som har använts i olika studier, vissa har både omega-3 och omega-6, andra har använt någon av de långa fleromättade fettsyrorna. Behandlingstiden varierar mellan studier även om den vanligtvis är runt 12-15 veckor. Det finns ingen fastställd optimal behandlingstid i nuläget även om många forskare anser att fetterna bör ha omvandlats i kroppen på ca 8 veckor.

Syftet med denna avhandling har varit att, (1) relatera olika fetter under graviditet och amning till barnens senare kognitiva förmågor i 6–7 års ålder. Dessa longitudinella studier på typiskt utvecklade barn har undersökt barns begåvningsnivå, amning och även deras ToM

förmåga, (2), att med två randomiserade dubbelblinda placebokontrollerade studier undersöka om behandling med ett tillskott av omega-3 fettsyran EPA under 15 veckor kunde minska symptom eller förbättra kognitiv förmåga hos barn med allmän neuropsykologisk omognad, (i risk för att utveckla ADHD) eller hos barn med diagnosticerad ADHD, jämfört med de som fått placebo.

### **Metod**

De två första studierna i avhandlingen härstammar från samma forskningsprojekt. Familjer som kom till mödravården i Linköping blev tillfrågade om de ville delta i ett longitudinellt projekt. Fettsyreanalyser gjordes i den allra första bröstmjölken (colostrum) samt i barnets blod vid 1 och 3 månader. När barnen fyllt 6,5 år blev de tillfrågade om att delta i denna uppföljning och 77 st tackade ja. Barnen fick göra hela WISC-III, ett allmänt begåvningsstest bestående av ett antal olika deltest (Wechsler, 1991), och även göra ett ToM test, bestående av fyra bildberättelser om barn som upplever olika händelser (Lagattuta et al., 1997). ToM studerades med avseende på förståelse av emotionella konsekvenser av att (genom kognitiva ledtrådar) ha blivit påmind om en tidigare sorglig händelse. Barnen fick höra fyra berättelser med tillhörande bilder och presenterades verbala och visuella kognitiva ledtrådar relaterade till den tidigare händelsen. Barnen ombads förklara den känslomässiga reaktionen hos huvudpersonen i berättelsen. ToM krävs för att förstå reaktionerna hos huvudpersonerna

Studierna III och IV är båda randomiserade dubbelblinda placebo kontrollerade studier. I dessa behandlades barn med svårigheter med omega-3 fettsyran EPA under 15 veckor. Alla barnen testades med tester både före och efter behandlingen. Även föräldrar och lärare fick fylla i skattningsformulär. Studie III är en multicenterstudie gällande barn med diagnosticerad ADHD. De som kom till någon av de åtta barnpsykiatriska mottagningar som ingick i projektet, och som kommit ifråga för behandling med läkemedel (Psykostimulantia) för sin ADHD blev tillfrågade om deltagande i denna studie. Studie IV inkluderade barn med mer allmänna symptom på neuropsykologisk omognad. Detta gällde 7-åriga barn där det fanns oro inför skolstart, på grund av rastlöshet, motoriska problem eller svårigheter med uppmärksamhet. I denna studie ingick ett omfattande neurokognitivt testbatteri avseende; verbalt och visuo-spatialt arbetsminne, inhibering, problemlösnings- och planeringsförmåga, läs- och skrivfärdigheter samt ToM.

### **Resultat och slutsatser**

Ett huvudresultat är att längre amningstid leder till signifikant bättre kognitiv utveckling i 6,5 års ålder, resultaten gäller både för total intelligenskvot (IK) och verbal IK mätt med WISC-III. Resultaten kvarstår även efter att vi kontrollerat för kända kovariabler som föräldrarnas utbildning och graviditetslängd. När det gäller fettsyrorna är kognitiv utveckling relaterat till nivåerna av omega-3 fetter i den tidiga bröstmjölken, colostrum, och framförallt till balansen mellan omega-3 och omega-6. Detta styrker tidigare hypoteser om att fetterna i bröstmjölken kan vara en av de faktorerna som gör att amning leder till bättre kognitiv utveckling hos barn (se bl. a. Horta et al., 2007). Skillnaderna är inte stora, men viktiga på gruppnivå. Dessutom tyder fynden i dessa studier på att barns utveckling av ToM kan påverkas av denna balans på så sätt att barn som har mer omega-3 i förhållande till omega-6 har en mer avancerad förståelse av känslomässiga reaktioner mätt med ToM test. Detta är ett

unikty fynd, då oss veterligen inga andra studier om LCPUFA hittills undersökt denna förmåga.

Ett annat huvudresultat i är att ett kosttillskott med omega-3 fettsyran EPA till barn med ADHD inte visar på några fördelar för hela gruppen, bortsett från att problem med uppmärksamhet och kognition mätt med lärarskattningar signifikant minskar efter behandlingen. Däremot finner vi positiva behandlingseffekter effekter i för en subgrupp barn med avvikande omega-3 PUFA balans. Dessa barn fungerar efter behandlingen bättre än tidigare avseende lärarnas skattningar. Detta är i linje med flera tidigare fynd. Även en subgrupp med barn som har mer trotsbeteenden och en subgrupp som har förhållandevis låg nivå hyperaktivitet från början, förefaller bli hjälpta av detta kosttillskott. När det gäller det kognitiva testbatteriet finner vi inga skillnader i någon av behandlingsstudierna.

När det gäller den sista studien (Studie IV) där gruppen med mer allmän neuropsykologisk omognad (i risk för att utveckla ADHD) fick samma behandling som barnen med ADHD finner vi inte heller några effekter av behandlingen. Däremot finns tydliga kognitiva skillnader mellan barnen med den allmänna omognaden jämfört med en åldersmatchad kontroll grupp. Detta indikerar att det redan tidigt kan finnas en kognitiv nedsättning som relativt enkelt kan screenas fram via föräldra- och lärarskattningar.

Det är svårt att studera omega-3 och omega-6 fetters betydelse för den psykiska och kognitiva utvecklingen hos barn. Kognitiva funktioner har vanligen studerats hos spädbarn genom Bayley Scales of Infant Development (BSID) och hos lite större barn med standardiserade testbatterier som Wechslerskalorna. När det gäller behandlingsstudier av barn med kliniska diagnoser är det vanligast att behandlingseffekt har studerats med skattningsformulär av barnets beteenden. En styrka med avhandlingen är att den undersöker de komplicerade sambanden mellan LCPUFA och kognition hos barn från två olika utgångspunkter. Dels med longitudinella studier avseende barn med typisk utveckling och dels med interventionsstudier för barn med ADHD (eller i risk för att utveckla ADHD).

Ytterligare en styrka i avhandlingen är att förutom de inkluderade skattningsskalorna och standardiserade testen har även experimentella tester speciellt designade för barnens ålder använts. Dessutom har vi använt *både* föräldra- och lärarskattningsskalor. En annan styrka är att vi har inkluderat biokemiska mått före och efter behandlingen med omega-3 fetter för att kunna säkerställa eventuella skillnader. En av de största begränsningarna i de utförda studierna är urvalsstorleken, där vi i flera av studierna har små studier med få deltagare.

Rekommendationer för framtida forskning om nutrition och kognition innefattar bland annat fler experimentella åldersanpassade tester. Dessutom vore det önskvärt att även inkludera undersökandet av social kognition och heta exekutiva funktioner i framtida LCPUFA studier.

