



UPPSALA
UNIVERSITET

Hur påverkar fysisk aktivitet ADHD-symtom?

Fokus på dopaminsystemet.

Anna Runsö

Independent Project in Biology
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, vårterminen 2013
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Hur påverkar fysisk aktivitet ADHD-symtom? - Fokus på dopaminsystemet

Anna Runsö

Självständigt arbete i biologi 2012

Sammandrag

ADHD är en vanlig sjukdom i Sverige idag med en ärftlighet på ca 80%. Sjukdomen definieras av överaktivitet, koncentrationssvårigheter och impulsivitet vilket ger problem inte bara i skolan och på arbetet utan även i sociala situationer. Många är idag överens om att ADHD till åtminstone en del orsakas av polymorfismer på de gener som kodar för katekolaminreceptorer och katekolamintransportörer och då framför allt de som är kopplade till dopamin. Som det ser ut idag så medicineras ADHD-patienter framför allt med centralstimulerande mediciner varav de vanligaste är metylfenidat och amfetamin. Alla centralstimulerande ADHD-läkemedel på marknaden idag är narkotikaklassade och flera har börjat oroa sig för att användandet av sådana preparat kan ha negativ inverkan på både individen och samhället. Denna litteraturöversikt har fokuserat på om man skulle kunna ersätta delar av ADHD-medicineringen med fysisk träning och ifall det är de ökade dopaminkoncentrationerna under träning som leder till förbättringen.

Flera studier har presenterat resultat som pekar på att barn och vuxna med ADHD kan gynnas av att vara fysiskt aktiva. Man kunde se förbättringar i kognitionen som till exempel förhöjd koncentration förmåga och minskad impulsivitet. Studier har visat att träning hos friska individer kan höja halterna av dopamin i blodet med upp till 150%. Då de mediciner som används för behandling av ADHD påverkar dopaminsystemet kan man anta att det är dopaminutsöndringen under träning som ger symtomminskning. Detta är dock ännu oklart och det finns både studier som talar för och emot att det är dopaminutsöndring under träning som gör att ADHD-symtomen minskar.

Inledning

Rapporterna om hur många det egentligen är som lider av ADHD i Sverige och världen varierar mycket och detta beror framför allt på olika sätt att diagnostisera (Socialstyrelsen 2002). Bara i Sverige används två olika diagnosystem; *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM), som är en manual från Amerikanska psykiatriska föreningen; och *International Classification of Diseases* (ICD) som är WHO's manual (Socialstyrelsen 2002).

Man kan konstatera att det ofta är barn i skolåldern som diagnostiseras med sjukdomen då det ofta är då symtomen börjar bli problematiska, men ofta rapporterar föräldrar att symtomen har varit märkbara även tidigare. Enligt DSM så är ADHD är en sjukdom som definieras av betydande överaktivitet, koncentrationssvårigheter och impulsivitet (Tripp & Wickens 2008, Gapin et al. 2011). Om man ser till vad som krävs i skolan, att man ska sitta still och koncentrera sig etcetra, så inser man direkt hur ett barn med ADHD har svårt att passa in. På grund av de problem som individer med ADHD konfronteras med så är det vanligt att man efter diagnostisering börjar medicinera individen även innan skolåldern (Socialstyrelsen 2002).

ADHD medicineras idag framför allt med stimulanter (Lenz 2012), det vill säga läkemedel som höjer den synaptiska aktiviteten i det centrala nervsystemet. Den vanligaste är

metylfenidat och ibland används även amfetamin. Båda dessa läkemedel är centralstimulerande och påverkar framför allt kroppens dopaminsystem. Metylfenidat blockerar DAT (dopamin transporters), som finns i membranet på den presynaptiska nervcellen, och fungerar som en antagonist till dopamin (Binder et al. 2009 sid. 2348). En blockering av DAT leder till att mängden dopamin i den synaptiska klyftan hålls högre då DAT inte kan transportera tillbaka dopaminet in i den presynaptiska cellen.

Båda de aktuella läkemedlen är narkotikaklassade i Sverige och många hävdar att medicinering med dessa läkemedel leder till problem både för individen som medicineras och för samhället. Bland annat så har man i USA sett positiva samband mellan hur mycket av dessa mediciner som skrivs ut och hur många fall av missbruk bland tonåringar som rapporteras (Setlik et al. 2009). Det finns också flertalet biverkningar vid bruk av centralstimulerande ADHD-medicin; däribland sömnproblem, yrsel, huvudvärk, oro och nedstämdhet (Doggett 2004). I vissa fall så minskar också effekterna av medicineringen med tiden och då måste doserna höjas för att få samma effekt (Robinson et al. 2012). Dessa problem med nuvarande ADHD-medicinering öppnar upp för frågan om alternativa behandlingsmetoder.

Man har kunnat se att fysisk aktivitet ökar dopaminnivåerna i hjärnan (Sutoo & Akiyama 2003). Då ökad dopaminaktivitet också är en av de primära effekterna av amfetamin och metylfenidat kan man fundera på ifall man skulle kunna ersätta delar av, eller kanske hela, medicineringen med fysisk aktivitet. Experiment gjorda på SHR (spontaneously hypertensive rats), en vanlig djurmodell för att experimentellt studera ADHD, visar att träning hade samma effekt på djurens rörelsemönster och sociala interaktioner som metylfenidat (Robinson et al. 2012). Detta indikerar att träning kan fungera som substitut för vissa av de stimulerande ADHD-medicinerna.

Denna litteraturstudie kommer fokusera på ifall det finns något stöd för att träning skulle kunna minska symtomen av ADHD hos människor och söka bekräfta eller förkasta följande hypotes:

man borde med hjälp av fysisk aktivitet kunna komma upp i tillräckligt höga nivåer av dopaminaktivitet i hjärnan för att få en effekt som hämmar symtomen av ADHD

Detta kommer att undersökas genom studier av publicerade arbeten från forskning inom primärt neurobiologi men också till viss del inom idrottsvetenskap, medicin och psykologi.

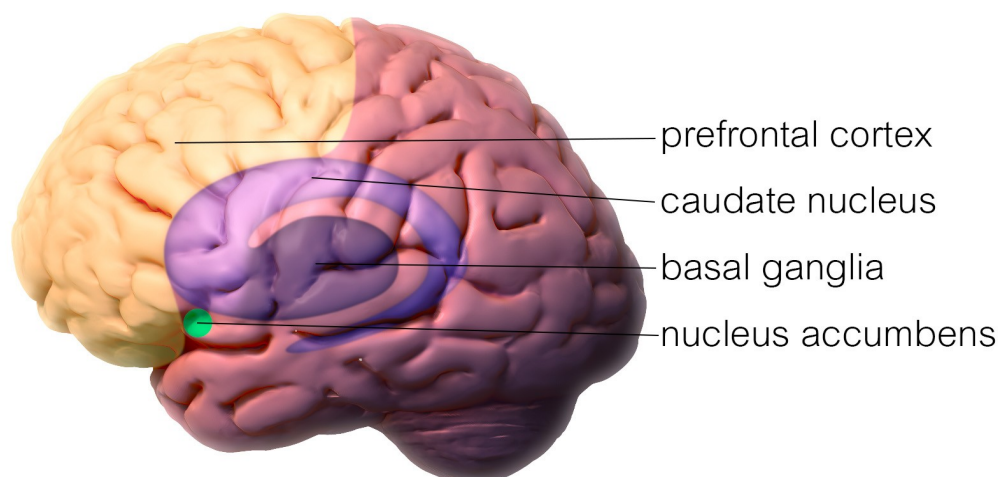
Frågor som denna litteraturstudie också kommer försöka finna svar på är:

1. Vilka delar av dopaminsystemet är annorlunda hos en person med ADHD i jämförelse med hos friska individer?
2. Hur påverkas dessa delar av den nu vanligaste ADHD-medicineringen?
3. Hur mycket fysisk aktivitet skulle krävas för att nå dopaminnivåer som skulle minska symtomen av ADHD?

Dopaminsystemet hos individer med ADHD

Den ADHD drabbade hjärnans struktur

För att kunna förstå ADHD bättre så har man sökt i sjukdommens etiologi, det vill säga de fysiologiska aspekter som ligger bakom de symtom som drabbade uppvisar. Man har med hjälp av bland annat MRI (magnetic resonance imaging) och PET (positronemissionstomografi) scanning kunnat hitta vissa strukturella skillnader mellan hjärnorna hos individer med och utan ADHD-diagnos. Flera olika delar av hjärnan har studerats och man har kommit fram till att flera delar av den ADHD-drabbade individens hjärna skiljer sig från den friska individens hjärna. Vissa delar av hjärnan har visat sig vara mindre medan andra delar, som i en frisk hjärna är symmetriska, är asymmetriska i den ADHD-drabbade hjärnan. Generellt så verkar de flesta avvikelser man hittat vara lokaliserade i frontalloben men även mer specifika områden har pekats ut (Gapin et al. 2011). Exempel på dessa är *nucleus caudatus* och övriga *basala ganglia* samt *prefrontala cortex* (figur 1) (Hynd et al. 1993, Lenz 2012). I dessa tre delar av hjärnan används dopamin som neurotransmittor. *Prefrontala cortex* och dopaminsystemet bildar bland annat ett nätverk som är kopplat till beteende och kognition (Wigal et al. 2012).



Figur 1: *Nucleus caudatus*, *basala ganglia* och *prefrontala cortex* är delar av hjärnan där man hittat strukturella avvikelser hos individer med ADHD. Illustrerad av Malmgren, B.

Volkow et al. (2009) visade genom att använda PET att antalet D2 (dopaminreceptor 2) och D3 (dopaminreceptor 3) var lägre i *nucleus accumbens* hos individer med ADHD än hos friska individer. Genom att använda [^{11}C]kokain (radioaktivt märkt kokain) och PET fann samma studie också att antalet lediga (obundna) DAT molekyler också var färre i *nucleus accumbens* och i mellanhjärnan hos de med ADHD. *Nucleus accumbens* och mellanhjärnan är båda delar av dopaminbelöningsvägen (dopamine reward pathway).

Genetiska polymorfismer

De flesta av ovan nämnda strukturella skillnader anses bero på defekter i neurotransmittersystemen (Hynd et al. 1993). För att komma fram till ADHDs etiologi, det vill säga de bakomliggande orsakerna till de symtom man kan koppla till ADHD, har man studerat de gener som kodar för receptorer och transportörer av de neurotransmittorer som man misstänkt ligger bakom symtomen. Genom metaanalyser av forskningen inom området har man kommit fram till att ADHD är till 75-80% ärftligt (Faraone & Biederman 1998, Faraone et al. 2005). Som det ser ut just nu förefaller ADHD bero av ett flertal gener vilka

man endast tror har mindre påverkan var och en för sig (Faraone & Biederman 1998). De gener som de flesta undersökningar verkar vara överens om som delaktiga i ADHD är generna som kodar för: D4 (dopaminreceptor 4) (Faraone & Biederman 1998, Swanson et al. 1998, Rowe et al. 2001, Faraone et al. 2005, Bobb et al. 2006), D5 (dopaminreceptor 5) (Bobb et al. 2006) och DAT (Cook et al. 1995, Bobb et al. 2006).

D4

D4 är en G-proteinkopplad receptor, med affinitet för dopamin och noradrenalin, och misstänks vara en del av ADHDs etiologi. Detta då receptorn, bland annat, är vanlig i de frontalsubcortikala nätverk som styr det som på engelska kallas för *novelty seeking behaviour*. Individer med detta karaktärsdrag karaktäriseras av impulsivitet och utforskande samt att de är lätt exalterade och ändrar snabbt humör. Detta är karaktärsdrag som också ofta sammankopplas med ADHD. (Faraone & Biederman 1998)

7-repeat allelen i D4-genen har diskuterats som en möjlig källa till de beteenderelaterade problem som kopplats till D4-defekter, men resultaten från de studier som har gjorts är inte helt samstämmiga då vissa funnit signifikanta data för att detta loci är kopplat till vissa symtom av ADHD medan andra inte funnit samma sammanband (Swanson et al. 1998, Faraone et al. 2005). Rowe et al. (2001) studerade symtom kopplade till detta loci i en familjebaserad studie och fann samband mellan polymorfismer vid 7-repeat allelen och symtom i form av koncentrationssvårigheter. Föräldrar till barn med ADHD rapporterade att även de haft mer koncentrationssvårigheter under sin barndom än föräldrar till barn utan ADHD. Vid genscanning av dessa föräldrar så fann man att de hade en polymorfism på just 7-repeat allelen vilket saknades hos föräldrarna till barn utan ADHD. Detta stärker sambanden mellan att defekter på D4-genen leder till åtminstone vissa av ADHDs symtom.

D5

Genetiska studier på D5s koppling till ADHD har framförallt fokuserat på ett loci cirka 18.5 kb 5' om transkriptionsstartplatsen (Faraone et al. 2005). Många studier har fått fram positiva men ickesignifikanta samband för att detta loci skulle vara inblandat i ADHD men när Lowe et al. (2004) genomförde en studie där de slog samman data från flera undersökningar så fann de ett signifikant samband mellan polymorfism vid nämnda loci och ADHD. I samma undersökning så konstaterar de dock att denna polymorfism endast verkar finnas i vissa subtyper av ADHD (Lowe et al. 2004).

DAT

Man började fundera på ifall defekter på DAT-genen (SLC6A3) kunde vara en viktig del av ADHDs etiologi när man såg att den medicinering som minskade symtomen av ADHD (bla metylfenidat) påverkar just DAT. När man undersökte vuxna individer med ADHD med SPECT (*single photon emission computed tomography*), med avseende på DAT, kom man fram till att de hade 70 % högre DAT-aktivitet i striatum (figur 4) än friska individer (Krause et al. 2003). Striatum kopplas ofta till inläring och detta stärker bevisningen för att just defekter på DAT-genen skulle kunna bidra till ADHD. En studie visar också att individer med ADHD har ett så kallat tandem repeat polymorfism, lokaliserat i den oöversatta 3' regionen av DAT-genen, som skulle kunna vara ansvarigt för DAT-defekterna hos individer med ADHD (Cook et al. 1995). Bowton et al. (2009) hävdar också att de funnit en koppling mellan hDAT A559V (human DAT coding variant Ala559Val) och ADHD. De menar att till skillnad från hDAT vildtypen, som kräver höga Na⁺ koncentrationer för att aktiveras, så aktiveras A559V varianten lättare vilket leder till ökad DAT-aktivitet i synapserna. Detta gör att individer med denna genvariant uppvisar vissa av de symtom som sammankopplas med

ADHD.

Problemet med många av de studier som gjorts på DAT-genens inblandning i ADHD är att de gett låga s.k. OR-värden vilket innebär att resultaten i studierna är signifikanta men att signifikansen är låg. Detta kan tolkas som att fler studier krävs för att helt kunna fastställa hur DAT-genen är kopplad till ADHDs etiologi. (Faraone et al. 2005).

Miljömässiga orsaker till ADHD

Man har som presenterats här ovan kommit fram till att ärftligheten är stor när det gäller ADHD, men då ärftligheten inte är 100% så finns det fortfarande rum för miljömässiga faktorer att påverka (Faraone et al. 2005). En studie på detta genomfördes av Lou et al. (2004) där man kunde koppla koncentrationssvårigheter och defekter i dopaminsystemet till lågt cerebralt blodflöde innan födseln. De undersökte barn i tonåren som var för tidigt födda och vars cerebrala blodflöde vid födseln hade undersökts. Resultaten hade då visat låga cerebrala blodflöden och i tonåren så uppvisade dessa barn koncentrationssvårigheter. Lou et al. (2004) mätte antalet lediga D2 och D3 och fann att de hade fler lediga receptorer än andra barn i samma ålder. De fann då ett samband mellan antalet lediga receptorer och koncentrationsförmåga, ju fler lediga receptorer desto svårare var det för barnen att koncentrera sig. Detta hävdade de kunde bero på det låga cerebrala blodflöde som barnen haft som nyfödda.

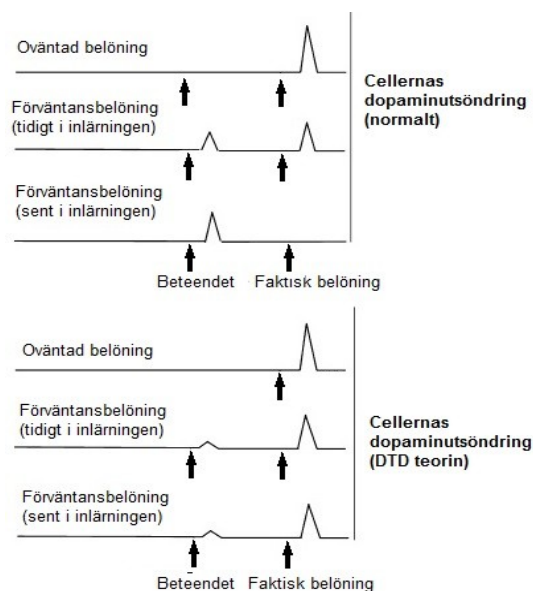
Koppling mellan defekt och symptom

De genetiska polymorfism som beskrivs ovan påverkar utsöndrande och receptorbindande av dopamin på ett eller annat sätt. Denna defekta neurotransmission påverkar i sin tur inte bara den faktiska signaleringen mellan nerver, utan också hur olika delar av hjärnan utvecklas och de flesta strukturella defekter i hjärnan hos ADHD-drabbade antas bero av detta. Både de strukturella defekterna och transmissionsdefekterna leder i sin tur till de symptom som man kan se hos individer med ADHD. Dopaminsystemet påverkar bland annat motorik, motivation och inlärning och inom just dessa områden har man kunnat se att individer med ADHD uppvisar ett förändrat beteende i jämförelse med friska individer (Wigal et al. 2012).

Bland annat beskriver Tripp & Wickens (2008) hur barn med ADHD inte får samma typ av positiva förstärkning som friska barn under perioden innan förstärkning (figur 2). Positiv förstärkning inträffar när en individ får en positiv respons på ett beteende. Detta kan till exempel vara att få muntligt beröm eller tillgång till något man vill ha när man bettet sig på ett önskvärt sätt. Detta ger i sin tur ett dopaminpåslag i hjärnans belöningssystem. Detta dopaminpåslag leder till det som kallas LTP (long term potentiation) av de inblandade synapserna vilket i slutändan leder till inlärning av det beteende som lett fram till berömmet. Nästa gång en individ utför samma beteende kommer hjärnan reagera med dopaminpåslag redan innan det faktiska berömmet kommer. Denna förväntansbelöning gör att inlärningen går snabbare och att man får positiv förstärkning på det faktiska beteendet och inte på något annat beteende. Individer med ADHD saknar denna förväntansbelöning och detta kallar Tripp & Wickens (2008) för DTD (Dopamine Transfer Deficit) och hävdar att detta leder till inhiberat inlärande då LTP i framför allt striatum inte uppstår lika lätt. Detta skulle kunna vara förklaringen till varför individer med ADHD söker snabba mindre förstärkningar istället för att invänta en större förstärkning (Johansen et al. 2009). Johansen et al. (2009) beskriver också hur brist på förväntansbelöning gör att individer med ADHD redan hinner byta fokus till ett annat beteende innan den faktiska belöningen, med tillhörande dopaminpåslag, för det första beteendet kommer. Detta gör att förstärkningen sker på det andra beteendet vilket belöningsgivaren kanske inte alls menade. Detta fördröjer också inlärande då individer med

ADHD kan råka få positiv förstärkning på även icke önskvärda beteenden (Johansen et al. 2009). Ett exempel på detta skulle kunna vara när läraren ser ett barn i skolan göra något bra. Läraren tänker ge eleven beröm men det tar en liten stund (det räcker med minuter) innan läraren får möjlighet att berömma eleven. Om eleven är frisk så kommer den kunna koppla berömmet till tidigare positiva beteende men om eleven har ADHD så kan den redan ha hunnit flytta fokus till någonting annat vilket gör att kopplingen mellan berömmet och det positiva beteendet inte blir lika stark.

Kopplingen mellan förväntansbelöning och tillgängligheten på lediga D2 och D3 i *nucleus accumbens* och i mellanhjärnan, testades av Volkow et al. (2011). Personer med ADHD blev undersökta med PET-scanner för att mäta receptortillgängligheten och samma personer fick sedan genomföra ett MPQ (multidimensional personality questioner) och resultaten av PET och MPQ jämfördes. Det visade sig att individer med ADHD hade låg tillgänglighet på D2 och D3 i jämförelse med friska individer. De med låg tillgänglighet på D2 och D3 gav också liknande svar på MPQ. Utifrån de MPQ-svar de fick kunde Volkow et al. (2011) dra slutsatsen att denna brist på tillgängliga D2 och D3 inte bara ledde till inlärningsproblem utan att de med ADHD även hade problem med motivationen.

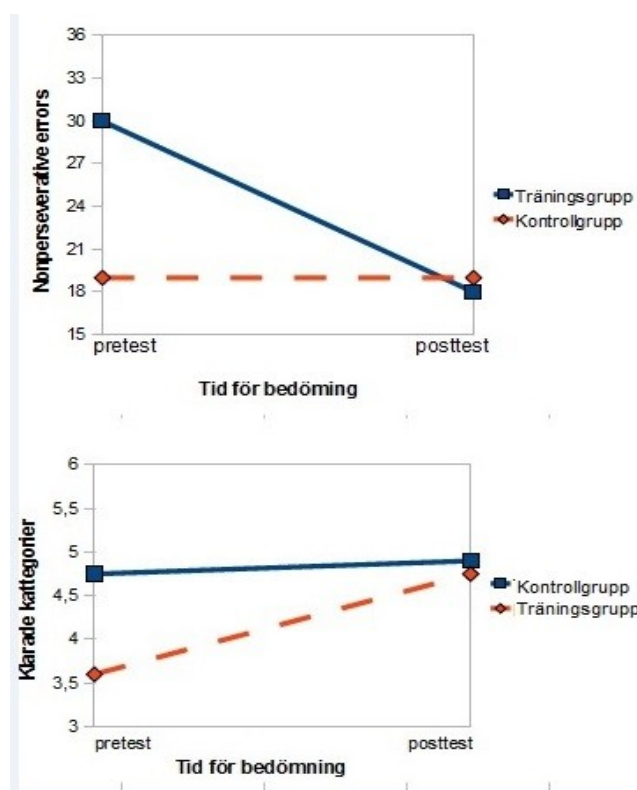


Figur 2: DTD-teorin hävdar att individer med ADHD inte får samma dopaminpåslag innan en förväntad positiv förstärkning som friska individer. Efter Tripp & Wickens (2008).

Kopplingen mellan fysisk aktivitet, dopaminutsöndring och minskade ADHD-symtom

Påverkan av fysisk aktivitet på de olika ADHD-symtom

Studier har publicerats som visar att de processer som sker i kroppen vid träning ger bland annat ökade nivåer av dopamin, norepinefrin och serotonin i blodet. Dessa höjer den mentala kapaciteten och välbefinnandet hos friska individer generellt och hos individer med vissa sjukdomar specifikt (Wigal et al. 2012). Till exempel så har man kunnat se förbättring hos individer med bland annat demens och Alzheimers efter träning. Ett flertal studier har publicerats som visar positiva resultat för att fysisk aktivitet skulle kunna lindra symtomen av ADHD (Lenz 2012, Gapin et al. 2011, Wigal et al. 2012). Författarna till vissa av de positiva studierna menar att individer med ADHD som tränar regelbundet kan sluta med sin medicinering medan andra menar att man inte kan ersätta hela utan bara delar av behandlingen med fysisk aktivitet (Tantillo et al. 2002, Gapin et al. 2011).



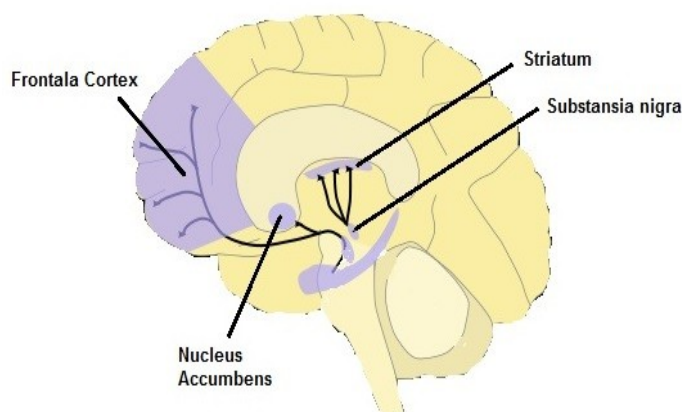
Figur 3: Individer med ADHD gjorde färre fel och klarade av fler kategorier på ett WCST efter träning än innan träning. Fritt översatt från Chang et al (2012).

Medina et al. (2010) genomförde en studie som gav positiva resultat för att barn med ADHDs kognitiva färdigheter blev bättre efter träning. De lät barnen göra ett Conner's CPT-II (Continuous Performance Test-II), som framför allt mäter koncentrationsförmåga och impulsivitet, före och efter träning och fann att resultaten på testen förbättrades märkbart efter fysisk aktivitet. En studie av Chang et al. (2012) pekar även den på att medelhård träning i 30 minuter markant förbättrar kognitiva förmågor hos barn med ADHD (figur 3). Chang et al. (2012) lät först både barn med ADHD och den friska kontrollgruppen göra ett test av den kognitiva förmågan (WCST, *wisconsin card sorting test*) och sedan träna och

därefter upprepa det aktuella testet. Barnen med ADHD gjorde signifikant bättre ifrån sig efter träning medan effekten av träning var försumbar hos de friska barnen.

Effekten av fysisk aktivitet på dopaminhalterna i hjärnan

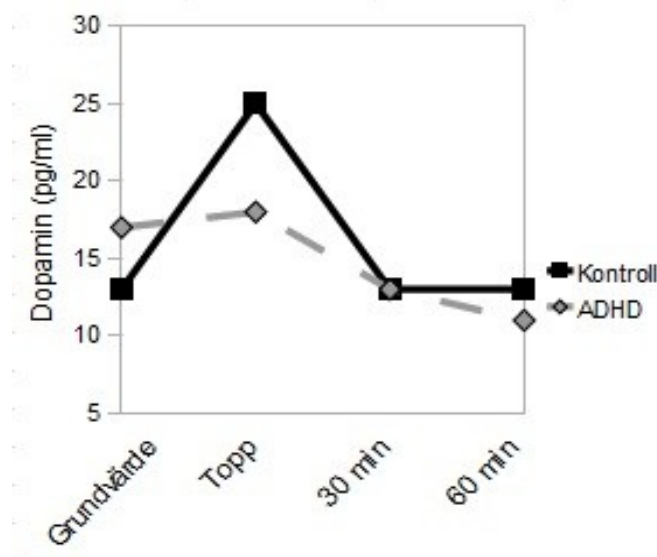
Det har sedan länge varit känt att dopaminnivåerna i blodet påverkas av fysisk aktivitet, Loon et al. (1979) kom till exempel fram till att cykling i maxpuls ledde till en 50-150% ökning av dopaminkoncentrationen i blodplasman, men det är först på senare tid man har börjat förstå vad det har för effekt på hjärnan. Man har till exempel kunnat se hur kronisk fysisk aktivitet (fysisk aktivitet flera gånger under en längre period) ökar antalet dopaminreceptorer i hela hjärnan (Lenz 2012). Experiment på råttor har också visat att antalet D2 blir fler i striatum under perioder av träning (figur 4) (Tantillo et al. 2002). Det finns dock resultat som motsäger att träning skulle ha en påverkan på dopaminnivåer i striatum hos människor. Wang et al. (2000) mätte hur mycket dopamin som frigjordes i synapserna i striatum hos människor under träning genom att mäta hur många D2 som var upptagna. De kom fram till att efter 30 minuters hård fysisk aktivitet så kunde man inte se någon skillnad mot innan träning i hur många D2 som var upptagna vilket de hävdar innebär att inget extra dopamin frigjordes i de synaptiska klyftorna under träningen. Sutoo & Akiyama (2003) är däremot övertygade om att dopaminhalterna i hjärnan ökar efter träning och deras studie presenterar en förklaring till hur. Genom experiment på råttor har de kunnat visa att Ca^{2+} halterna i blodet ökar efter träning. Detta Ca^{2+} transporteras med blodet upp till hjärnan där det leder till ökad syntes av dopamin. Försök på SHR har också visat att ökade Ca^{2+} nivåer i blodet efter träning ledde till minskning av de hyperaktiva syntomen hos råttorna.



Figur 4: Några av de områden man har studerat med avseende på förändringar i dopaminsignaleringen efter träning är frontala cortex, nucleus accumbens, striatum och substantia nigra.

Kim et al. (2011) genomförde också en studie på råttor där de visade att SHR hade mycket mindre TH (tyrosin hydroxylas)-immunoreaktiva fibrer än friska råttor. TH är ett enzym som katalyserar ett steg av dopaminsyntesen och TH-immunoreaktiva fibrer är nervvävnad som man, med hjälp av immunologiska metoder, kan visa innehåller TH. Kim et al. (2011) visade också att träning ökade mängden TH-fibrer i *substantia nigra* (en del av hjärnstammen) hos SHR. TH är den begränsande faktorn vid syntesen av dopamin och en ökad mängd TH-fibrer, hävdar författarna, innebär en ökad produktion av dopamin. Dopamin tillverkat i *substantia nigra* transporteras ut till andra dopaminberoende delar av hjärnan (figur 4).

Studier på människor med ADHD har också genomförts där man har mätt dopaminhalterna i blodplasman efter träning. Wigal et al (2003) mätte dopaminhalten i blodplasman hos en grupp där hälften var drabbade av ADHD och andra halvan av gruppen inte hade någon diagnos. Individerna i båda testgrupperna var cirka 10 år gamla. Deras studie visade att barnen utan ADHD fick en mycket högre dopaminhalt i plasman efter fysisk aktivitet än barnen med ADHD (figur 5).



Figur 5: Dopaminhalten i blodplasman hos barn efter fysisk aktivitet är högre hos barn utan ADHD än hos de med sjukdomen. Efter Wigal et al. (2003).

Medina et al. (2010) som rapporterade ökad kognitiv förmåga hos barn med ADHD efter träning menade också att denna inte hade något med dopamin att göra. Lenz (2012) hävdar dock att det faktiskt kan vara dopaminökningen efter träning som minskar symtomen av ADHD. Han pekar på ökningen av dopamin i bland annat cortex och basala ganglia som sker under, och en period efter, träning och menar att eftersom de områdena är delar av ADHDs etiologi så kan ökning av dopamin i dessa också vara anledningen till de minskade symtomen.

Diskussion

Denna litteraturstudie har presenterat resultat från studier som talar både för och emot att det skulle vara ökade dopaminhalter efter träning som minskar symtomen av ADHD. Studierna som gjorts på ADHDs etiologi talar för att det är defekter på dopaminsystemet som orsakar de flesta av de symtom man kan observera hos drabbade (Cook et al. 1995, Faraone & Beiderman 1998, Swanson et al. 1998, Rowe et al. 2001, Faraone et al. 2005, Bobb et al. 2006, Wolkow et al. 2009). Forskarna verkar också överens om att ADHD till stor del är ärftligt och att det därför borde vara genetiska polymorfismer som ligger bakom de defekter som leder till symtomen. Vilka dessa genetiska polymorfismer är verkar dock vara mindre säkert. Man har pekat ut polymorfism på D4, D5 och DAT-generna som några av de troligaste

orsakerna till de huvudsakliga symtom man kan se hos ADHD drabbade men mer forskning krävs för att man ska kunna fastställa exakt vad det är som orsakar ADHD. Med en sådan kunskap skulle det förhoppningsvis bli lättare att diagnostisera och behandla sjukdomen. Om man visste vilka typer av genavvikelser det är som leder till sjukdomen skulle man kanske till och med kunna diagnostisera med hjälp av ett blodprov och gensequencing. Man borde då också kunna behandla på ett tämligen exakt sätt med mediciner som är inriktade på just den variant av sjukdomen man har.

Forskningen är dock inte där ännu och andra metoder behövs för behandling av ADHD. De resultat som presenteras i denna litteraturstudie visar tydligt att fysisk aktivitet bidrar till minskade symtom hos ADHD-drabbade. Enligt Chang et al. (2012) räckte det med medelintensiv träning, 30 minuter om dagen för ADHD-drabbade för att få bättre resultat på test som mäter den kognitiva förmågan.

Det finns mycket som talar för att det skulle kunna vara ökad dopaminutsöndring under träning som orsakar minskningen av ADHD-symtomen (Lenz 2012). Kopplingen mellan ADHD och de polymorfismer på gener som kodar för dopaminreceptorerna samt DAT visar att defekter i dopaminsignaleringen är en faktor i ADHD och de mediciner som dämpar ADHD-symtom inriktar sig just på DAT. Att det skulle vara ökning av dopaminhalten efter träning som minskar symtomen har visats i försök på SHR men säkra bevis på att detta även skulle vara fallet hos människor saknas. Tvärt om så finns det de som argumenterar för att det inte är dopamin som påverkar symtomen efter träning. Wigal et al. (2003) jämförde mängden dopamin i blodplasman efter träning hos barn med ADHD och hos friska barn. De kom fram till att dopaminökningen i blodet var lägre hos de med ADHD. Att mäta mängden dopamin i blodet borde dock inte vara tillräckligt för att säga om det är höjda dopaminnivåer i hjärnan som orsakar symtomlindringen eller inte. Då dopamin inte kan passera blodhjärnbarriären borde dopaminmätningar på blodet inte räcka för att säga något om dopaminnivåerna i hjärnan.

Frågan borde alltså vara om dopaminhalten i hjärnan ökar hos ADHD-drabbade under och efter träning. De studier som talar för detta har mätt mängden och tillgängligheten på dopaminreceptorer efter träning. De har kommit fram till att mängden dopaminreceptorer ökar under regelbunden träning vilket borde innebära att dopaminsignaleringen också blir kraftigare (Tantillo et al. 2002, Lenz 2012). Detta skulle i sin tur kunna vara anledningen till de kognitiva förbättringarna som observerats hos ADHD-drabbade efter träning. Fler studier på människor skulle dock behövas för att kunna bekräfta ett sådant påstående.

Ifall det är så att man skulle kunna ersätta hela eller delar av den farmakologiska behandlingen av ADHD med träning kan denna litteraturstudie varken säkert bekräfta eller förneka. Inte heller har den kunnat svara på hur mycket träning som krävs för att uppnå samma dopaminhalter i de synaptiska klyftorna som vid medicinering med metylfenidat. Däremot så verkar det helt klart att fysisk aktivitet hjälper ADHD drabbade att hantera sin sjukdom. Osäkerheten kring vad som ligger till grund för den kognitiva förbättringen hos ADHD-drabbade efter träning gör dock att mer forskning skulle behövas kring detta.

Tack

Jan Örberg för god handledning.

Ella Fransén, Hannes Gröntoft och Johannes van den Weghe för bra kommentarer.

Björn Malmgren för hjälpen med illustreringen av figur 1

Andreas Runsö för inspirationen till att skriva om ämnet.

Referenser

- Binder MD (ed.), Hirokawa N (ed.) & Windhorst U (ed.). (2009). *Encyclopedia of Neuroscience* (elektronisk resurs). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Bobb AJ, Castellanos FX, Addington AM & Rapoport JL. (2006). *Molecular Genetic Studies of ADHD: 1991 to 2004*. American Journal of Medical Genetics Part B 141:551-565
- Chang YJ, Liu S, Yu HH & Lee YH. (2012). *Effect of Acute Exercise on Executive Function in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. Archives of Clinical Neuropsychology 27: 225- 237
- Cook EH, Stein MA, Krasowski MD, Cox NJ, Olkon DM, Kieffer JE, et al. (1995). *Association of Attention Deficit Disorder and the Dopamine Transporter Gene*. American Journal of Human Genetics 56:993–998.
- Doggett AM. (2004). *ADHD and Drug Therapy: Is it Still a Valid Treatment*. Journal of Child Health Care 8: 69-81
- Faraone SV & Biederman J. 1998. Neurobiology of Attention-Deficit Hyperactive Disorder. BIOL Psychiatry 44: 951-958
- Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA & Sklar P. (2005). *Molecular Genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. BIOL Psychiatry 57: 1313-1323
- Gapin JJ, Labban JD & Etnier JL. (2011). *The Effects of Physical Activity on Attention Deficit Hyperactivity Disorder Symptoms: The Evidenc*. Preventive Medicine 52: 70- 74
- Hynd GW, Hern KL, Novey ES, Eliopoulos D, Marshall R, Gonzalez JJ & Voeller KK. (1993) *Attention Deficit- Hyperactivity Disorder and Asymmetry of the Caudate Nucleus*. Journal of Child Neurology 8: 339- 347
- Johansen EB, Killeen PR, Russel VA, Tripp G, Wickens JR, Tannock R, Williams J & Sagvolden T. (2009). *Origin of Altered Reinforcement Effects in ADHD*. Behavioral and Brain Functions 5: (lyckas inte hitta sidnummer)
- Kim H, Heo HI, Kim DH, Ko IG, Lee SS, Kim SE, Kim BK, Kim TW, Ji ES, Kim JD, Shinb MS, Choi YW & Kim CJ. (2011) *Treadmill exercise and methylphenidate ameliorate symptoms of attention deficit/hyperactivity disorder through enhancing dopamine synthesis and brain-derived neurotrophic factor expression in spontaneous hypertensive rats*. Neuroscience Letters 504: 35– 39
- Krause K-H, Dreselb SH, Krausec J, Fougereb C & Ackenheild M. (2003). *The Dopamine Transporter and Neuroimaging in Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 27: 605-613

- Lenz TL. (2012). *A Pharmacological/Pysiological Comparison Between ADHD Medications and Exercise*. American Journal of Lifestyle Medecicne 6: 306- 308
- Loone GL, Schwarts L & Sole MJ. (1979). *Plasma Dopamine Response to Standing and Exercise in Man*. Life Sciences 24: 2273- 2278
- Lou HC, Ross P, Pryds O, Karrebæl H, Lunding J, Cumming P & Gjedde A. (2004) *ADHD: increased dopamine receptor availability linked to attention deficit and low neonatal cerebral blood flow*. Developmental Medecine & Child Neurology 46: 179-183
- Lowe N, Kirley A, Hawi Z, Sham P, Wickham H, Kratochvil CJ, Smith SD, Lee SY, Levy F, Kent L, Middle F, Rohde LA, Roman T, Tahir E, Yazgan Y, Asherson P, Mill J, Thapar A, Payton A, Todd RD, Stephens T, Ebstein RP, Manor I, Barr CL, Wigg KG, Sinke RJ, Buitelaar JK, Smalley SL, Nelson SF, Biederman J, Faraone SV & Gill M. (2004). *Joint Analysis of the DRD5 Marker Concludes Association with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Confined to the Predominantly Inattentive and Combined Subtypes*. American Journal of Human Genetics 74:348-356
- Medina JA, Netto TLB, Muszkat M, Medina AC, Botter D, Orbetelli R, Scaramuzza LFC, Sinnes EG, Vilela M & Miranda MC. (2010). *Exercise impact on sustained attention of ADHD children, methylphenidate effects*. ADHD Attention Deficit Hyperactive Disorder 2: 49- 58
- Robinson AM, Eggelston RL & Bucci DJ. (2012). *Physical Exercise and Catecholamine Reuptake Inhibitors Affect Orienting Behavior and Social Interaction in a Rat Model of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. Behavioral Neuroscience 126: 762- 771
- Rowe DC, Stever C, Chase D, Sherman S, Abramowitz A & Waldman ID. (2001). *Two Dopamine Genes Related to Reports of Childhood Retrospective Inattention and Conduct Disorder Symptoms*. Molecular Psychiatry 6:429–433.
- Setlik J, Bond GR & Ho M. (2009). *Adolescent Prescription ADHD Medication Abuse Is Rising Along With Prescriptions for These Medications*. Pediatrics 124: 875-880
- Socialstyrelsen. (2002). *ADHD hos Barn och Vuxna*. Socialstyrelsen. Artikelnr 2002-110-16
- Sutoo D & Akiyama K. (2003). *Regulation of Brain Function by Exercise*. Neurobiology of Disease 13:1-14
- Swanson JM, Sunohara GA, Kennedy JL, Regino R, Fineberg E, Wigal T, Lerner M, Williams L, LaHoste GJ & Wigal S. (1998). *Association of the Dopamine Receptor D4 (DRD4) Gene with a Refined Phenotype of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): a Family-Based Approach*. Molecular Psychiatry 3:38-41
- Tantillo M, Kesick CM, Hynd GW & Dishman RD. (2002). *The Effects of Exercise on Children with Attention-Deficit Hyperactive Disorder*. Medecine & Science in Sports & Exsercise 34: 203- 212
- Tripp G & Wickens JR. (2008) *Research Review: Dopamine Transfer Deficit: a*

Neurobiological Theory of Altered Reinforcement mechanisms in ADHD. Journal of Child Psychology and Psychiatry 49: 691- 704

Volkow ND, Wang GJ, Kollins SH, Wigal TL, Newcorn JH, Telgang F, Fowler JS, Zhu W, Logan J, Ma Y, Pradhan K, Wong C & Swanson JM. (2009). *Evaluating Dopamine Reward Pathway in ADHD.* JAMA 302: 1084- 1091

Volkov ND, Wang GJ, Kollins SH, Wigal TL, Newcorn JH, Telgang F, Fowler JS, Zhu W, Logan J, Ma Y, Pradhan K, Wong C & Swanson JM. (2011). *Motivation Deficit in ADHD is Associated with Dysfunction of the Dopamine Reward Pathway.* Molecular Psychiatry 16: 1147- 1154

Wigal SB, Nemet D, Swanson JM, Regino R, Trampush J, Ziegler MG & Cooper DM. (2003). *Catecholamine Response to Exercise in Children with Attention Deficit Hyperactive Disorder.* Pediatric Research 53: 756- 761

Wigal SB, Emmerson N, Gehricke JG & Galassetti P. (2012) *Exercise: Applications to Childhood ADHD.* Journal of Attention Disorders 17: 279-290