

Bacheloroppgave

*Litteraturstudie om flerumettede fettsyrer ved behandling av
AD/HD symptomer hos barn og ungdom*

av

101827

29.04.2016 Kl. 09.00

VF201 – Bacheloroppgave

Bachelor i ernæring

Antall ord:

Fredag 13.05.2016

Høgskolen Kristiania

”Denne bachelorstudien er gjennomført som en del av utdanningen ved Høgskolen Kristiania.
Høgskolen Kristiania er ikke ansvarlig for studiens metoder, resultater, konklusjoner eller
anbefalinger.”

Forord

Jeg ønsker å takke Martin Strand som har veiledet meg under prosessen. Jeg ønsker også å takke mine medstudenter og venner Martine Dammen og Astrid Kirknes som deler interesse i fagfeltet og har bidratt ved å skape samtaler og diskusjoner rundt temaet.

Sammendrag

Bakgrunn

AD/HD er en psykisk lidelse som oppstår som resultat av dysfunksjon i neurotransmisjonssystemene. Lidelsen kjennetegnes ved uoppmerksomhet, hyperaktivitet, redusert motivasjon og komorbidelidelser. Uttredelse av AD/HD hos barn i Norge og andre vestlige land har vokst betydelig de siste 20 årene. AD/HD diagnostiserte barn behandles primært med sentralstimulerende medikamenter. Per i dag dette som den mest effektive behandlingsmetoden for AD/HD symptomer. Kvalme, anemi, anoreksi, dårlig matlyst, redusert vekst, og stoffavhengighet er vanlige bivirkningene som kan oppstå ved bruk av slike medikamenter. Forskning viser at omega-3 plasmanivåer kan være relatert til utredelsen av AD/HD hos barn. Opprettholdelse av anbefalte mengden av omega-3 nivåer i blodet via tilskudd eller ved inntak av fet fisk bidrar til normal hjerneutvikling og signaltransmisjon og dermed støtter teorier om å kunne motvirke symptomer relatert til AD/HD.

Problemstilling

«Hvordan kan et daglig inntak av kosttilskudd med omega-3 fettsyrer påvirke symptomer av AD/HD hos barn og ungdom?»

Metode

For å svare på problemstillingen benyttes en kvalitativ tilnærming i form av en litteraturstudie som metode. Innhenting av resultater i denne litteraturstudien gjennomføres ved et systematisk søk. Denne prosessen er dokumentert slik at det skal kunne etterfølges og gjentas.

Resultater

5 av 6 RCT-studier inkludert i studien tyder på klinisk sett relevante forbedringer i alvorlighetsgraden av symptomer ved bruk av testbehandlingsprodukter bestående av omega-3 fettsyrer sammenlignet med kontrollbehandlinger. Resultater fra metaanalysen tyder på at tilskudd av både omega-3 og omega-6 bidrar med å redusere AD/HD symptomer, noe som motstrider enkelte teorier. Pilotstudien viser en svært gunstig effekt ved bruk av høyere enn konvensjonelle doser omega-3, men denne studien har også en mye høyere risiko for bias og placebo effekt og dermed en lavere grad av validitet.

Konklusjon

Forskning til nå tyder på at et daglig inntak av kliniske doser med omega-3 reduserer alvorlighetsgraden av symptomer relatert til AD/HD hos barn og ungdom. Resultater fra studien understreker at forskningen til nå peker i retning av at omega-3 potensielt kan ha ytterligere effekt ved behandling over lengre tid og ved høyere doser. Omega-3 tilskudd tyder også på å være en gunstig komplementærbehandlingsmetode ved AD/HD siden det viser å ha milde bivirkninger og en liten grad av medikamentelle interaksjoner.

Innholdsfortegnelse

1. Innledning	1
1.1 Forkortelser	1
1.1.1 Diagnoser, diagnostisering, sykdomsutvikling og medikamenter	1
1.1.2 Flerumettede fettsyrer, biokjemiske begreper	1
1.2 Forklaring av faglige begreper	1
1.3 Bakgrunn	2
1.3.1 AD/HD	2
1.3.2 Etiologi	2
1.3.2.1 Eksterne Påvirkninger	2
1.3.2.2 Interne påvirkninger	3
1.3.3 Diagnostisering	3
1.3.3.1 DSM-5 Kriterier for AD/HD	3
1.3.3.2 Kartlegging av diagnostisering og utvikling av symptomer	5
1.3.4 Behandling	5
1.3.4.1 Medikamentell behandling	5
1.3.4.1.1 Psykostimulerende eller sentralstimulerende medikamenter	5
1.3.4.1.2 Ikke-stimulerende medikamenter	6
1.3.4.2 Alternative behandlingsmetoder	6
1.3.4.2.1 AD/HD atferdsterapi	6
1.3.4.2.2 Komplementære behandlingsmetoder	7
1.3.5 Flerumettede Fettsyrer	7
1.3.5.1 Kjemisk Bakgrunn	7
1.3.5.2 Flerumettede Fettsyrer: Fysiologiske Funksjoner	9
1.3.5.3 Forholdet mellom omega-3 og omega-6 fettsyrer	10
1.3.5.4 Omega-3 Mangel	10
1.3.5.5 Plasmanivå av flerumettede fettsyrer hos pasienter med AD/HD	10
1.3.6 Dopaminets betydning for CNS	11
1.4 Problemstilling	13

1.4.1 Begrunnelse for valg av problemstilling	13
1.4.2 Avgrensing og presisering av problemstilling	13
2. Metode	14
2.1 Valg av metode	14
2.2 Litteratursøket	14
2.2.1 Fremgangsmåte	15
2.2.2 Inklusjonskriterier	15
2.3 Prinsipper	16
2.3.1 Informasjonsbearbeiding	16
2.3.2 Kildekritikk	16
2.3.3 Metodekritikk	16
2.3.4 Etikk	16
2.4 Inkluderte studier	17
2.5 Vitenskapsteoretiske og statistiske begreper	17
3. Resultater	20
3.1 RCT-Studier	20
3.1.1 Studie 1	20
3.1.2 Studie 2	21
3.1.3 Studie 3	22
3.1.4 Studie 4	23
3.1.5 Studie 5	24
3.1.6 Studie 6	25
3.2 Metaanalyse	26
3.1.1 Studie 7	26
3.3 Pilotstudie	27
3.3.1 Studie 8	27
4. Diskusjon	29
4.1 RCT-Studiene	29
4.2 Design	29
4.3 Testbehandling	29
4.4 Kontrollbehandling	30

4.5 Varighet av intervensjonsperioder	30
4.6 Målemetoder	31
4.7 Forskjeller i effekt ved ulike symptomer	31
4.8 Bivirkninger ved inntak av testbehandlingsdoser	31
4.8 Effekt på barn uten AD/HD	32
4.9 Frafall	32
4.10 Metaanalysen	32
5. Konklusjon	34
Referanser.....	35
Vedlegg	41
Vedlegg 1	41
Vedlegg 2	42

1. Innledning

1.1 Forkortelser

1.1.1 Diagnoser, diagnostisering, sykdomsutvikling og medikamenter

AD/HD	Attention Deficit / Hyperactivity Disorder
CBCL	Child Behavior Checklist
CPRS	Conner's Parent Rating Scale
CTRS	Conner's Teacher Rating Scale
DSM-4	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders versjon-4
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders versjon-5
ICD-10	International Classification and Disease versjon 10
PMT	Parent Management Training
SWAN	Strengths and Weaknesses of AD/HD and Normal behavior

1.1.2 Flerumettede fettsyrer, biokjemiske begreper

AA	arakidonsyre
ALA	alfalinolensyre
BMI	Body Mass Index
CNS	sentralnervesystemet
cAMP	syklisk AMP
DGLA	dihomogammalinolensyre
DHA	docosahexaensyre
DPA	docosapentaensyre
EPA	icosapentaensyre
GLA	gammalinolensyre
LA	linolsyre
LF-PUFA	langkjedet flerumettet fettsyrer
PAM	palmitat
PL	fosfolipider
PUFA	polyunsaturated fatty acids, samlebetegnelse for flerumettede fettsyrer
ZnSO₄	sinksulfat

1.2 Forklaring av faglige begreper

Cyklookygenase Enzymet nødvendig for syntetisering av arakidonsyre og videre til prostaglandiner. Dette enzymet er et viktig element ved betennelse prosessen, vis syntetisering blir hemmet vil betennelse og inflammasjonsprosessen bli redusert på grunn av en redusert dannelse av prostaglandiner (1, s. 213).

Eikosanoider Samlebetegnelse for prostaglandiner, trombosaner, leukotriener, og prostasykliner (1, s. 213-215). Dannes fra omega-6 og omega-3 fettsyrer og er signalmolekyler med hormon-lignende virkning på celler. De påvirker blodtrykket, hemming eller stimulering av sammenkobling av blodplater, og sammentrekning av glattmuskulatur.

GABA	Transmittersubstans som er kjent som den viktigste inhibitoriske neurotransmitteren i hjernen. Aktivisering av GABA reseptorer fører til søvnighet og avlapning (2).
Glutamat	Viktigste eksitatoriske transmittersubstansen i hjernen (3).
Lipooksygenase	Enzym involvert i syntesen av leukotriener (1, s. 214)
Raffinerte oljer	Varmpressede og filtrerte oljer. Prosessen reduserer innholdet av næringsstoffer, planteestroler og smak (4).
Komorbiditet	Tilstedeværelse av flere enn en psykisk lidelse (5).

1.3 Bakgrunn

1.3.1 AD/HD

Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (AD/HD) er en psykisk lidelse og kjennetegnes ved betydelig grad av konsentrasjonsvansker, impulsivitet og hyperaktivitet (6). Personer med AD/HD har ofte vanskeligheter med å fullføre arbeid og opprettholde effektiv og vedvarende konsentrasjon på skole, jobb, eller ved fritidsaktiviteter. Disse fysiologiske symptomene fører ofte til en rekke andre psykologiske påkjennelser som inkluderer emosjonell ustabilitet, vanskeligheter med å tilpasse sosiale omgivelser og svekket evne til å vedlikeholde forhold til familie og venner. Dette fører ofte til både akademiske og sosiale problemer og kan hemme barnets utvikling over lengre sikt. AD/HD er det begrepet som er oftest gjenkjent, men helsepersonell i Norge bruker begrepet hyperkinetiske forstyrrelser, fordi dette menes å være en bedre fellesbetegnelse for tre forskjellige del typer av lidelsen. Dersom AD/HD ikke blir oppdaget og behandlet ser det ut til å redusere personens livskvalitet og produktivitet. 50-70% av barn med denne diagnosen forsetter å vise symptomer i voksen alder (7). I Norge er forekomsten av kinetiske forstyrrelser beregnet å være cirka 1,1-3,5% av populasjonen (8).

1.3.2 Etiologi

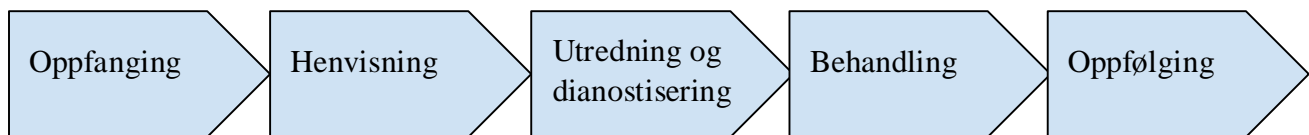
1.3.2.1 Eksterne Påvirkninger

En rekke teorier om etiologien til AD/HD omhandler ytre påvirkninger. Teoriene baserer seg på det som skjer i omverden og hvilke effekter dette kan ha på psykisk helse og føre til utvikling av AD/HD, atferdsproblematikk og konsentrasjonsvansker (9). Enkelte teorier diskuterer hvilke effekter psykososiale faktorer som omsorgssvikt, feminisering og profesjonalisering av omsorg og posttraumatisk stresslidelse kan ha på atferd og konsentrasjon (10). Det finnes også teorier om at ulike miljøfaktorer som feilernæring, overeksponering til massemedia, tilsetningsstoffer og giftstoffer og på hvilke måter eksponering til slike faktorer medfører symptomer relatert til AD/HD (6). Ulike studier tyder på at komplikasjoner i forbindelse med svangerskap og fødsel, slik som alkoholbruk under svangerskap og prematur fødsel, fører til en økt risiko av AD/HD symptomer.

1.3.2.2 Interne påvirkninger

Forskning til nå tyder på at den viktigste faktoren assosiert med etiologien til AD/HD er arvelig, og denne arvelige komponenten kan være så betydelig som 75% (11, 12). Med denne teorien menes det at utvikling av AD/HD skjer ved genetisk nedarvede egenskaper som påvirker enkelte områder i hjernen. Studier som omhandler tvillinger og adaptasjon tyder på en sterk arvelig komponent relatert til forekomst av AD/HD. Resultater fra molekylærgenetiske studier tyder på at det finnes arvelige avvik i gener som regulerer transport eller binding av transmittersubstansen dopamin. Det er i tillegg gode bevis at dopamin har en innvirkning på patogenesen til AD/HD (10). Psykostimulerende medisiner brukes som behandling for å øke tilgjengelighet av dopamin til hjernen. Et antall gener relatert til dopaminreaksjonsveien har også vært innblandet i teorier angående AD/HD, spesielt dopamin D4 og D5 reseptorene (11). Studier har også vist forskjeller i dopamin reaksjonsveien hos pasienter med AD/HD. Professor Terje Sagvolden som har jobbet med og forsket på AD/HD forteller "...det er altså en kjemisk ubalanse, og resultatet blir at en del hjerneceller får problemer med å holde seg passe aktive. Dermed blir cellenes korttidshukommelse dårligere. Dessuten er ADHD-barn ofte klossete. De kommer borti og ødelegger ting uten å ville det, og det liker verken andre barn eller lærere (7)." Barkley hevder i en forskningsartikkel at selv om det er mye diskusjon rundt etiologien til AD/HD, møter tilstanden definisjonen for en psykisk lidelse og bør behandles sådan. Artikkelen konkluderes med at til tross for motstridende bevis for samvariasjon av symptomer ved andre lidelser eller i resultat av ytre påvirkninger, møter lidelsen andre viktige forhold for definisjonen av en psykisklidelse og bør fortsettes å behandles slik (9).

1.3.3 Diagnostisering



Figur 1: Behandlingsforløpet til diagnostisering og behandling av pasienter med AD/HD (6).

Hensikten ved å diagnostisere er å kunne behandle og forbedre hverdagen til pasienter med AD/HD (6). I Norge benyttes to praktiske diagnosesystemer: International Classification and Disease versjon 10 og den amerikanske *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders versjon 5, Text Revision (DSM-5)*. For å kunne diagnostisere AD/HD hos et barn er det flere kriterier som må utfylles. Det finnes ikke en enkelt test som diagnostiserer AD/HD, og flere andre psykiske lidelser som depresjon, angst og ulike stemningslidelser kan vise lignende symptomer. Leger, psykiatere og andre spesialister benytter dermed en av to standardiserte metoder for å diagnostisere pasienter med AD/HD. Disse regelverkene forsikrer at individer blir profesjonelt diagnostisert og deretter får tilpasset behandling. Ved bruk av det samme regelverket vil man på tvers av samfunn identifisere pasienter med AD/HD.

1.3.3.1 DSM-5 Kriterier for AD/HD

DSM-5 manualen er produsert i samarbeid med et stort antall internasjonale eksperter innenfor det kliniske feltet for psykologisk helse (13). Hensikten med manualen er å formidle kritisk evaluerte retningslinjer til leger ved diagnostisering av psykiske lidelser og dermed gi en større grad av validitet i diagnoser. DSM-5 brukes også i form av spørreskjema for å kartlegge

utviklingen av symptomer for AD/HD. Ut fra manualen er retningslinjer til diagnostisering av AD/HD som følgende: Personer med AD/HD viser et vedvarende mønster av uoppmerksomhet og/eller hyperaktivite impulser som forstyrrer personens funksjonsevne og utvikling.

Uoppmerksomhet: Seks eller flere symptomer på uoppmerksomhet må være til stede for barn opp til 16 år og ungdom 17 år og eldre; symptomer på uoppmerksomhet må ha vært til stede i minst 6 måneder. Alvorlighetsgraden av symptomer må sees som upassende i forhold til det som ansees å være normalt mht alder.

- Unnlater ofte å være nøye med detaljer eller gjør slurvefeil i skolearbeid, på jobb, eller andre aktiviteter. Har problemer med å holde fokus på oppgaver eller aktiviteter.
- Synes ikke å lytte når snakket med direkte.
- Følger ikke med på instruksjoner og klarer ikke å fullføre skolearbeid, husarbeid eller oppgaver på arbeidsplassen.
- Har ofte problemer med å organisere oppgaver og aktiviteter, og unngår ofte, misliker eller er motvillig til å gjøre oppgaver som krever mental innsats over lengre tid (for eksempel skolearbeid og lekser).
- Mister ofte ting som er nødvendig for oppgaver og aktiviteter (for eksempel skolemateriell, verktøy, lommebøker, nøkler, papirarbeid, briller, mobiltelefon).
- Er ofte lett distraheret og glemsk når det kommer til daglige aktiviteter.

Hyperaktivitet og impulsivitet: Seks eller flere symptomer på hyperaktivitet-impulsivitet for barn opp til 16 år, fem eller mer for ungdom fra 17 år og eldre; symptomer på hyperaktivitet-impulsivitet har vært til stede i minst 6 måneder til et omfang som er nedbrytende eller upassende for personens utvikling (13):

- Er ofte urolig og klarer ikke å sitte stille. Forlater plassen sin når det forventes at personen sitter stille.
- Løper ofte rundt eller klatrer på ting i situasjoner der det ikke er hensiktsmessig. For voksne mennesker kan dette punktet være begrenset til at personen føler seg rastløs.
- Er ofte ikke i stand til å ta del i fritidsaktiviteter.
- Utad ser det ut som at personen er på farten og opptrer som om han/hun er “drevet av en motor”
- Snakker ofte overdrevent og svarer impulsivt før et spørsmål er avsluttet.
- Har ofte problemer med å vente på hans/hennes tur og avbryter eller forstyrrer derfor andre.

Det finnes også en rekke krav for at symptomer skal valideres som resultat av en AD/HD lidelse (13). Tilstedeværelse av symptomer relatert til uoppmerksomhet, hyperaktivitet eller impulsivitet må ha vært tilstede før personen fylte 12 år. Flere symptomer må være til stede i to eller flere arenaer (for eksempel hjemme, på jobb eller skolen, med venner eller slektninger og/eller med andre fritidsaktiviteter). Det må i tillegg finnes klare bevis på at symptomene forstyrrer eller reduserer kvaliteten på det sosiale eller i arbeidssituasjoner. Symptomene skal ikke kunne forklares av en annen psykisk lidelse (for eksempel en stemningslidelse, angstlidelse, dissociativlidelse eller en personlighetsforstyrrelse). Symptomene skjer ikke i forbindelse med schizofreni eller en annen psykotisk forstyrrelse.

Basert på hvilke typer symptomer kan tre former av AD/HD forekomme (13). Pasienten har *kombinert presentasjon* dersom nok symptomer på både kriteriene uoppmerksomhet og hyperaktivitet, hovedsakelig *uoppmerksom presentasjon* hvis nok symptomer på uoppmerksomhet, men ikke hyperaktivitet-impulsivitet, har vært til stede de siste seks månedene eller overveiende *hyperaktiv-impulsive presentasjon* hvis nok symptomer på hyperaktivitet-impulsivitet, men ikke oppmerksomhet har vært til stede de siste seks månedene. Pasienter med AD/HD kan ha endrende presentasjon av symptomer over tid. Helsepersonell må være oppmerksom på endrende atferdsmønster hos pasienten for å kunne tilpasse behandlingsmetoder tilsvarende.

1.3.3.2 Kartlegging av diagnostisering og utvikling av symptomer

Vitenskaplige studier som undersøker utvikling av AD/HD symptomer benytter ofte spørreskjemaer som primære målemetoder (13). *Conners Parent Rating Scale (CPRS)*, *Conners Teacher Rating Scale (CTRS)*, *Strengths and Weaknesses for AD/HD and Normal behavior (SWAN)*, *Child Behavior Checklist (CBCL)* benyttes universalt og er validerte og godkjente målemetoder for å diagnostisere lidelsen og kartlegge symptomer. Hensikten ved å utvikle standardiserte spørreskjemaer er for å tilby valide målemetoder som er uavhengig av sosiokulturelle forskjeller som kan være faktorer til feildiagnostisering eller evaluering. Spørreskjemaene har som felles trekk at de gir svaralternativer basert på ulike ordinalnivå skalaer.

Conners skjema har to ulike design basert på rollen til den som står ansvarlig for gjennomføring (9). Skjemaene er enten designet for foreldre utfyllelse eller lærer utfyllelse. Korte versjoner av skjemaene, som brukes ofte ved vitenskapelige studier, består av 27 eller 28 spørsmål hver. Spørsmål i skjemaene er delt inn i fire undergrupper og er relatert til enten atferdsproblematikk, kognitive problemer, hyperaktivitet, og generell symptomindeks. En firenivå ordinalskala fra 0-3 benyttes for å besvare enkelte spørsmål. Høyere poengsum indikerer mere alvorlige utbrudd av symptomer. CBCL er et spørreskjema på 120 spørsmål som ofte benyttes ved vitenskapeligforskning på barn i aldersgruppen mellom 6-18 år. Spørsmål besvares på en ordinalnivåskala der 0 betyr ikke sant, 2 betyr ofte sant og 3 betyr veldig sant. SWAN skjemaet benyttes for å måle utvikling av oppmerksomhet og impulsregulering hos barn basert på DSM-kriterier (14, 15). Gradering av skjemaet er basert på oppfatninger fra både foreldre og lærere. Spørreskjemaet består av 18 spørsmål og kan gjennomføres på 5 minutter, noe som gjør den ideell for å samle informasjon på rutinemessig basis. Spørsmål på skjemaet besvares på en skala fra -3 til 3, med syv svaralternativer. Svaralternativ 0 tilsvarer nivå av atferd som ansees å være normalt basert på barnets aldersnivå.

1.3.4 Behandling

1.3.4.1 Medikamentell behandling

1.3.4.1.1 Psykostimulerende eller sentralstimulerende medikamenter

80% av AD/HD pasienter får positiv virkning fra sentralstimulerende midler og dermed er dette den foretrukket behandlingsmetoden (16). Slike medikamenter består av primært racemisk amfetamin og metylfenidat. Amfetamin kategorien består av dextroamfetamin (generisk kjent

som Dexedrine), dextroamfetamin-amfetamin (Adderall) og lisdexoamfetamin (Vyvanse/Elvanse). Disse medikamentene er klassifisert som klasse 2 narkotikum av The Drug Enforcement Administration, den samme klassifiseringen som kokain, morfin og amfetamin (13). Den andre kategorien av sentralstimulerende midler består av preparater som inneholder metylfenidat (Concerta, Metadate og Ritalin) og dexmetylfenidat (Focalin).

Sentralstimulerende midler er typiske medikamenter som kan misbrukes for å få en oppkvikkende effekt (17). Selv når amfetamin og metylfenidat blir brukt etter forskriftene, kan det ha alvorlige bivirkninger som bl.a. søvnløshet, spiseforstyrrelser, pulsendringer, hjerteproblemer og vekttap. Produsentene sier selv at det er et vanedannende stoff. Disse typer stimulerende medikamenter fungerer ved at de øker frigjøring av dopamin og noradrenalin i nerveceller i hjernen, hemmer enzymet *monoamin oksidase* som bryter ned dopamin og øker aktiviteten til enzymet *tyrosin oksidase* (18). Dette fører til økt produksjon av dopamin i nerveceller. Metylfenidat er en gjenopptak-inhibitor av dopamin i nervecellen, mens amfetamin hemmer gjenopptak av noradrenalin. Med andre ord, ved bruk av slike medikamenter øker tilgjengeligheten av noradrenalin og dopamin i visse områder i hjernen og dermed øker også konsentrasjon og motivasjon hos pasienten. Sentralstimulerende medikamenter er enten korttidsvirkende og virker effektivt i 1-4 timer eller lengre virkende der medikamentet fungerer effektivt i 9-12 timer (13).

1.3.4.1.2 Ikke-stimulerende medikamenter

Behandlingen av AD/HD med ikke-stimulerende medikamenter består hovedsaklig av atomoxetin og trisykliske antidepressiva (19). Atomoxetin er bedre kjent som Strattera og er det ikke-stimulerende medikamentet som er mest brukt ved behandling av AD/HD.

Virkningsmekanismen den har i hjernen fungerer noe annerledes enn hos sentralstimulerende medikamenter. Virkningen ligner mer på antidepressive legemidler, og dermed kan det ta lengre tid før pasienten opplever effekt. Selv om disse typer medikamenter er mindre benyttede behandlingsmetoder, tyder forskning på at det kan være en like effektiv behandling av AD/HD symptomer som sentralstimulerende medisiner. Bruk av atomoxetin ved AD/HD er relativt nytt og det er nødvendig med videre forskning for å bekrefte effektiviteten. Vanlige bivirkninger hos barn og ungdom ved bruk av dette medikamentet inkluderer: urolig mage, nedsatt appetitt, kvalme eller oppkast, svimmelhet, tretthet, humørsvingninger og depresjon (20). Det er også nylig funnet ut at bruk av dette medikamentet kan føre til leverskader og eventuelt leversvikt, dermed er medisinen, nå og inntil videre, kun tilgjengelig på spesielle vilkår og lege eller psykiatere må søke myndighetene om tillatelse for hver enkelt pasient (14).

1.3.4.2 Alternative behandlingsmetoder

1.3.4.2.1 AD/HD atferdsterapi

Pasienter med AD/HD har ofte nytte av atferdsterapi og rådgivning som kan gis av en psykiater, psykolog, sosionom eller annet helsepersonell (21). *Komorbiditet* ser ut til å være hyppig blant AD/HD diagnoser. Utvikling tillegg psykiske lidelser som angst eller depresjon ser ut til å være regelen frem for unntaket dersom symptomer ikke kontrolleres effektivt. Resultater fra en Svensk epidemiologisk studie som omhandler voksne tvillinger fant en assosiasjon mellom AD/HD diagnose og økt risiko for alvorlige symptomer av angstlidelse (odds ratio: 5.6),

depresjon (odds ratio: 2.8) bipolarlidelse (odds ratio 8.0), tvangslidelse (odds ratio: 3.9), og alkoholisme (odds ratio: 2.6) (22). Rådgivning, støtte, og atferdsterapi i kombinasjon med medikamentellbehandling anses å være mest effektivt ved behandling av AD/HD og komorbide lidelser (både på AD/HD og symptomer ved andre tilstander. Eksempler på slike behandlingsmetoder ved AD/HD inkluderer atferdsterapi, psykoterapi, foreldres ferdighetstrening, familierapi, og sosial ferdighetstrening. De beste resultatene oppstår når flere mennesker settes sammen og støtter pasienten under behandlingsprosessen. Teamet kan bestå av lærere, foreldre, terapeuter eller leger som arbeider sammen. Foreldre bør lese seg opp på fakta om AD/HD for å kunne sette seg inn i barnets liv og deretter arbeide med barnets lærere for å støtte deres arbeid i klasserommet.

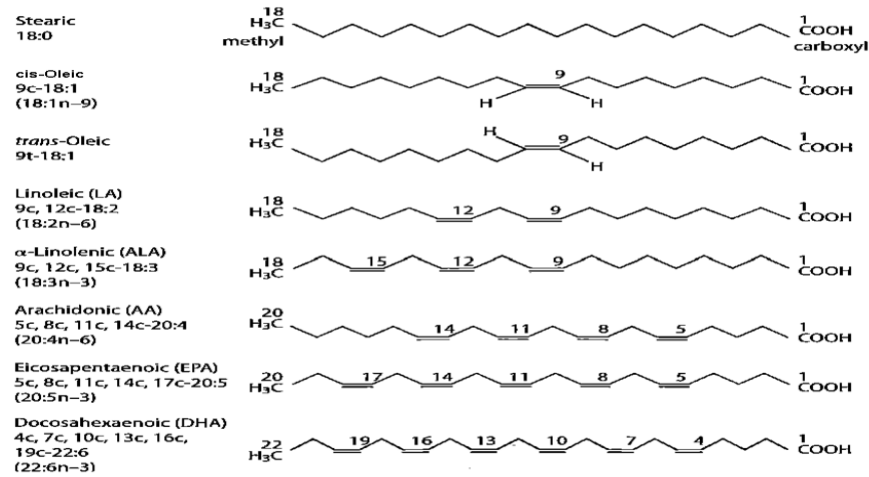
1.3.4.2.2 Komplementære behandlingsmetoder

Det er lite forskning som viser at alternative behandlingsmetoder er valide ved behandling av AD/HD symptomer (23). Noen av de alternative behandlingene som forskes på kan ha en viss effekt, men brukes i mindre grad til å kontrollere utbrudd av symptomer og er ennå ikke bevist vitenskapelig som klinisk effektive. Disse metodene er bl.a. yoga eller meditasjon, spesielle dietter, eller trening. Nevrofeedback, som også kalles elektroencefalografi (EEG), trening er en metode som brukes til å måle endringer i elektriske impulser i hjernen. Treningen består av økter der pasienten fokuserer på visse oppgaver og brukes for å trene konsentrasjonsevner. Hjernebølgeomønstre måles for å evaluere utviklingen av hjernens aktivitet. Målet er å lære å holde bølgeomønstre aktive i frontal korteks av hjernen for å minske symptomer på AD/HD. Noen teorier om kostholds endringer inkluderer eliminering av matvarer som antas å øke hyperaktivitet som sukker og vanlige allergener som hvete, melk og egg. Enkelte teorier anbefaler eliminering av tilsetningsstoffer og fargestoffer fra kosten. Så langt finnes det ikke konsekvente sammenheng mellom kosthold og bedring i symptomer av AD/HD, men noen anekdotiske bevis tyder på en mild effekt. Det finnes mye teoretisk arbeid som indikerer at behandling med omega-3 potensielt kan ha en klinisk effekt ved AD/HD. Videre i studien ser vi nærmere på dette arbeidet.

1.3.5 Flerummettede Fettsyrer

1.3.5.1 Kjemisk Bakgrunn

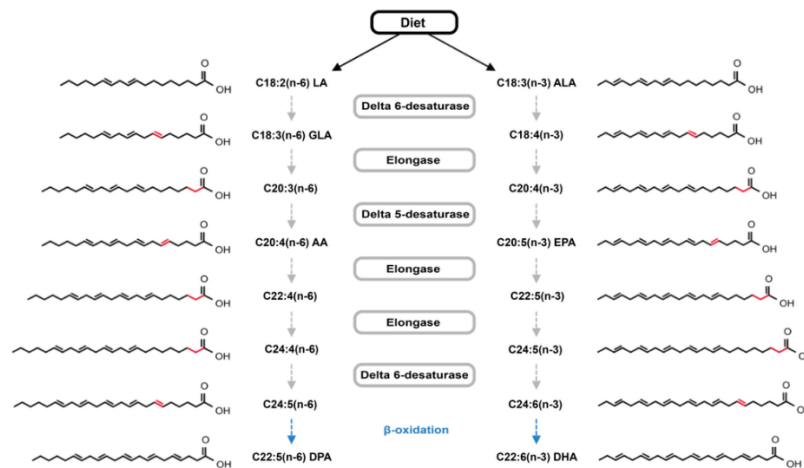
Fettsyrer er organiske stoffer som består av en karbonkjede med en karboksylgruppe (COOH) i den ene enden og en metylgruppe (CH₃) i den andre enden (1, s. 182). De fleste fettsyrene består av 16 til 18 karbonatomer, men fettsyrer med 20 og 22 karbonatomer er også vanlig. Hos mettede fettsyrer er hvert karbonatom bundet til to hydrogenatomer, bortsett fra karbonatomene på hver ende.



Figur 2: Figuren illustrerer kjemiske strukturen til den essensielle omega-6 fettsyren *linolensyre* (LA), essensielle omega-3 fettsyren *alfa-linolensyre* (ALA) og etterløpere (24).

Umettede fettsyrer har en eller flere karbonatomer uten bindinger til to hydrogenatomer, på grunn av dobbeltbindinger (1, s. 182). Fettsyrer med en eller flere dobbeltbindinger mellom karbonatomer på karbonkjedet har andre kjemiske og fysiske egenskaper enn mettede fettsyrer. Umettede fettsyrer har lavere smeltepunkt enn mettede fettsyrer. Fettsyrer som består av flere dobbeltbindinger er ofte flytende ved romtemperatur. Fettsyrer med en dobbeltbinding kalles monoumettede, eller enumettede fettsyrer. Flerumettede fettsyrer (PUFA) er fettsyrer med flere dobbeltbindinger. Disse deles gjerne inn i grupper avhengig av posisjonen av dobbeltbindingene. Dersom den første av flere dobbeltbindinger er mellom det tredje og fjerde karbonatomet fra metylenden av molekylet kalles fettsyren en omega-3-fettsyre.

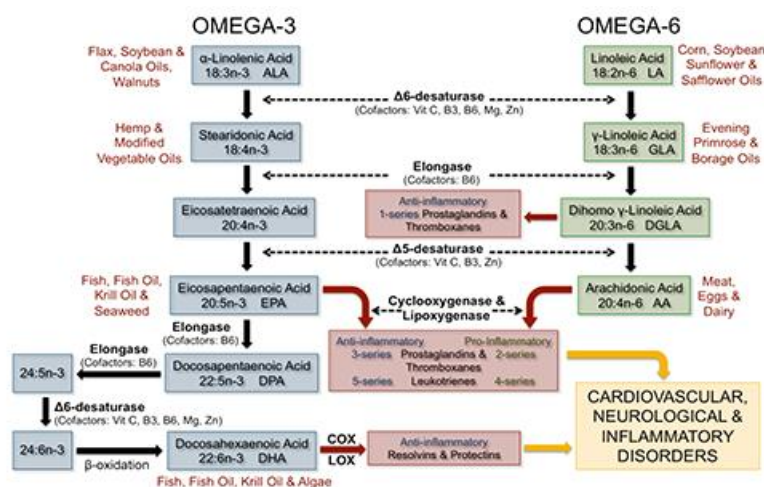
Dersom det første av flere dobbeltbindinger finnes mellom det sjette og syvende karbonatomet fra metylenden kalles det en omega-6 fettsyre (1, s. 182). Linolsyre som finnes bl.a. i soyaolje, regnes som den viktigste omega-6 fettsyren som kun kan fås fra kostholdet. Linolsyre (LA) er en av to essensielle fettsyrer. Disse kalles essensielle fordi menneskekroppen ikke har nødvendige enzymer til å syntetisere de, og det er dermed essensielt med tilførsel av disse typer fettsyrer via mat eller kosttilskudd. Den andre essensielle fettsyren er en omega-3 fettsyre kalt alfa-linolensyre (ALA) og finnes i rapsolje og valnøtter. ALA og LA omdannes til hver sin "familie" fettsyrer: omega-3 familien og omega-6 familien (25). Menneskekroppen produserer ikke disse fettsyrene selv, men vi kan desaturere og forlenge dem, dette illustreres i figuren nedenfor (figur 3). En omega-3 fettsyre kan ikke omdannes til en omega-6 fettsyre, og omvendt. Kroppens evne til å danne icosapentaensyre (EPA) og docosahexaensyre (DHA) skjer i veldig liten grad, og dermed er det også anbefalt et daglig inntak av disse fettsyrene. ALA, EPA og DHA produseres av marineplankton, og dermed er fet fisk gode kilder til disse fettsyrene.



Figur 3: Illustrasjon av kjemiske strukturer til og desaturasjon og forlengelse av omega-3 og omega-6 essensielle fettsyrer og enzymene involvert i de ulike prosessene (25).

1.3.5.2 Flerumettede Fettsyrer: Fysiologiske Funksjoner

Hjernen består av 50-60% lipider, og flerumettede fettsyrer utgjør 35% av denne mengden (27). De fettsyrene som utgjør hoveddelen er arkidonsyre (AA) og docosahexaensyre (DHA). DHA ser ut til å være den dominerende strukturelle fettsyren i hjernebarken, cellemembraner av synapser og i mitokondriene og fotoreseptorer i netthinnen. Flerumettede fettsyrer er ikke bare strukturelle komponenter i nervesystemet, de har også påvirkning på funksjon. Som en del av alle cellemembraner kan de ha innvirkning på mange systemer. Den tredimensjonale strukturen til de ulike flerumettede fettsyrer bestemmes ved graden av desaturasjon. Dette fører til ulike bøyninger i strukturen, noe som er vitalt for fluiditeten av cellemembranen og dermed også funksjonen. Serotonerge, adrenerge og dopaminerge signaltransmisjon systemer påvirkes både direkte og indirekte av flerumettede fettsyrer og dette kan potensielt forklare en sammenheng mellom omega-3 status og stemningslidelser.



Figur 4: Metabolske reaksjonveien til omega-6 og omega-3 PUFA. Figuren viser også hvilke eikosanoider blir metabolisert fra hvilke PUFA (28).

omega-3 har blitt forsket på over lang tid på grunn av sin antiinflammatoriske virkning ved inflammasjonsrelaterte sykdommer (29). Figuren ovenfor (figur 4) konverteres den essensielle omega-6 fettsyren LA til AA og blir deretter metabolisert til omega-6 *eikosanoider*. Disse eikosanoidene har pro-inflammatoriske effekter. Omega-6 eikosanoider har virkninger på bl.a. sammentrekning av glatt muskulatur, innvirkning på blodtrykket og hemming eller stimulering av sammenklebing av blodplater. EPA derimot blir konvertert til en rekke andre metabolitter. omega-3 avhengig eikosanoider motvirker de inflammatoriske effektene av omega-6 eikosanoider. For å vedlikeholde homeostase er det dermed essensielt med et balansert inntak av omega-6 og omega-3. Som man ser fra figurene ovenfor (figur 3, figur 4) konkurrerer de essensielle fettsyrene LA og ALA om de samme enzymene for desaturasjon og forlengelse for omdannelse til ulike fettsyrer i hver sin familie.

1.3.5.3 Forholdet mellom omega-3 og omega-6 fettsyrer

Forholdet mellom omega-3 og omega-6 i kroppen er hovedsakelig bestemt av innholdet fra kosten (25). Den vestlige dietten har utviklet seg til å inneholde mer omega-6 enn omega-3 en det som er tidligere antatt å være evolusjonært optimalt. Per i dag inneholder det gjennomsnittlige vestlige kostholdet en ratio av omega-6 til omega-3 fettsyrer på omtrent 12:1. Det er mye diskusjon og forskning rundt hva den optimale ratioen bør være og det ser ut til å variere avhengig av alder. Det man antar er at ratioen bør være lavere enn det gjennomsnittet ligger på per i dag. En ratio på 2:1 eller lavere er anbefalt og anses mest gunstig. Siden de to familiene av flerumettede fettsyrer har forskjellige egenskaper er en lavere ratio av stor betydning. Omdannelsen av ALA til EPA og DHA vil skje i større grad når ratioen av omega-6 til omega-3 er lavere.

1.3.5.4 Omega-3 Mangel

Ved mangel av omega-3 fettsyrer øker andelen av omega-6 fettsyrer i cellemembraner, dette fører til en rekke konsekvenser (29). DHA er viktig for normal hjerne utvikling, kognitiv og visuell funksjon. Mangel av essensielle fettsyrer er assosiert med redusert mental utvikling og læringsevne. Det er også dokumentert lavere enn normalt sett konsentrasjon av dopamin reseptorer og dopamin i hjernebarken ved mangel.

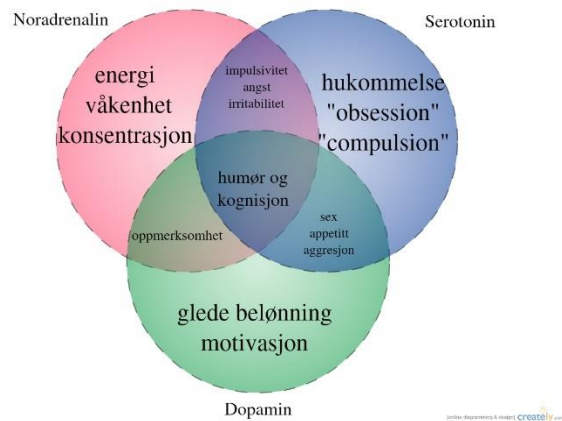
1.3.5.5 Plasmanivå av flerumettede fettsyrer hos pasienter med AD/HD

Teorien om flerumettede fettsyrer og hvilke effekter de har på etologien til AD/HD motstrider ikke nødvendigvis tradisjonelle årsaks modeller for AD/HD (29). Flere studier viser et lavere nivå av EPA og DHA i kroppssammensetningen til barn med AD/HD sammenlignet med alder og skjønnslike kontrollgrupper (30, 31, 32, 33). Det finnes også flere studier som ikke tyder på en signifikant reduksjon av LA og ALA i plasma hos barn med AD/HD, noe som også kan støtte hypotesen om redusert evne ved omdanning av omega-3 forløpere. Atferdsproblematikk som fører til en AD/HD diagnose skyldes en defekt i neurotransmisjon og vi vet at flerumettede fettsyrer påvirker neurotransmisjon (34). Det er mulig at en ubalanse av omega-6 til omega-3 ratio eller en insuffisiens av omega-3 kan forverre allerede sviktende dopaminerge transmisjonssystem. Årsak til en insuffisiens av omega-3 er i midlertidig uklart. Noen hypoteser om denne utilstrekkeligheten er mangel fra kostholdet, mangel av opptak av omega-3 forløpere eller en sviktende evne til å omdanne omega-3 forløpere til EPA og DHA, ekstraksjon av slike

flerumettede fettsyrer fra cellemembranen eller en dårligere evne til å inkorporere slike flerumettede fettsyrer i cellemembranen.

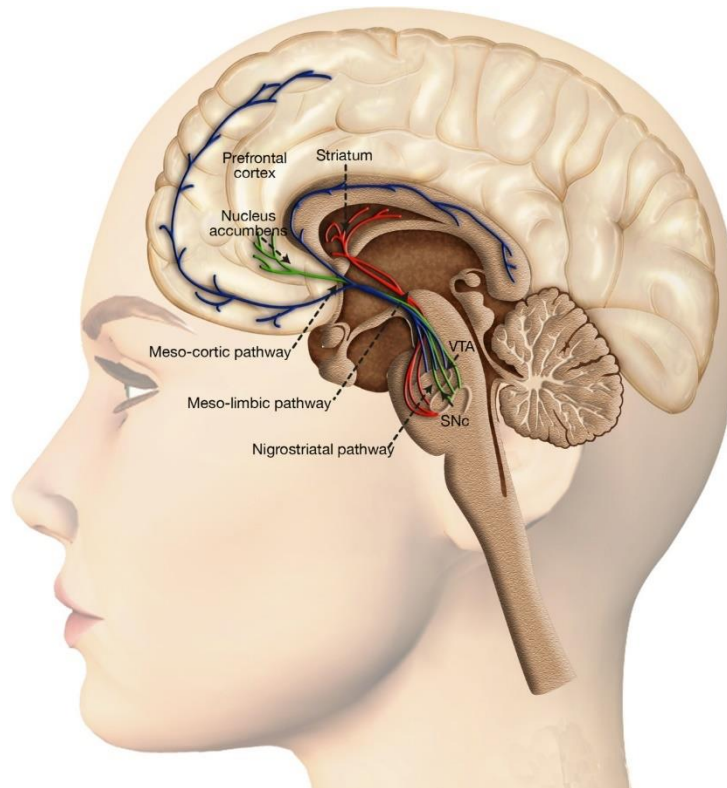
1.3.6 Dopaminets betydning for CNS

Nevrotransmittersubstansen dopamin er essensielt for å videre føre signaler i hjernen (35). Dopamin og noradrenalin samles sammen under betegnelsen biogene aminene: katekolaminer, som dannes av aminosyren tyrosin. De biogene aminosyrene har som fellestrekk at de brukes som transmittersubstans av en få andel nevroner med sterkt forgrenede aksoner. På grunn av den sterke forgreningen kan noen tusen nevroner likevel påvirke en stor del av sentralnervesystemet. Effekten av biogene aminer formidles ved volumtransmisjon og bindes til ekstracellulære reseptorer. Det vil si at ved overflod av nevrotransmittere i synapsen vil diffundere ut av synapsen og kunne påvirke cellen ved å binde til ekstracellulære reseptorer. Dopamin, slik som de andre biogene aminene, virker på metabotrope reseptorer (36). Dette vil si at de har overveiende langsomme og modulerende virkninger på celler. Dopamin kan dermed modulere den spesifikke virkningen av *glutamat* og *GABA* i mange deler av det sentrale nervesystemet. Dermed er dopamin ansvarlig for lykkefølelser, motivasjon og våkenhet, noe som vises å være essensielt for plastisitet og læring.



Figur 4: Venn diagrammet viser hvilke påvirkninger de ulike nevrotransmittere er ansvarlige for, og hvilke effekter som oppstår i respons til deres virkning (34).

De dopaminerge banene deles i tre systemer: det mesocortikale, det mesolimbiske og det nigrostriale systemene (36). Mesocortikale dopaminerge nevroner er involvert i kognitive funksjoner og er spesielt viktig for arbeidshukommelse. Det mesolimbiske systemet påvirker motivasjon og emosjonelle funksjoner. Det nigrostriale systemet spiller en viktig rolle for finmotorisk aktivitet. Nevrobiologisk kan AD/HD symptomer skyldes abnormiteter innenfor dopaminerge systemer.



Figur 4: Forenklet oversikt over de dopaminerge systemene. Den mesocortikale banen er markert i mørk lilla, det mesolimbiske i rødt og det nigrostriale i grønt. (36)

Forskning tyder på at mengden DHA er høyere i frontal korteks enn i andre områder i hjernen hos mennesker med et kosthold som inneholder en lav ratio av omega-6 til omega-3 fettsyrer (37). Vitenskapelig forskning viser at barn med AD/HD som har reduserte dopaminerge systemer også har en redusert blodgjennomstrømning i frontal korteks og basale ganglier. Frontal korteks er også vist å være mere påvirket av ALA-mangel enn andre deler i hjernen. Problematikk rundt motivasjon og læring er direkte relatert til mangel på omega-3 fettsyrer i frontal korteks.

En studie utført av norske forskere fra UiO som omhandler rotter viser at abnormiteter som fører til et hypofunksjonelt mesocortikalt system kan føre til et hyperfunksjonelt mesolimbisk system (38). resultatene viser en tydelig forbedring av AD/HD relatert atferd hos rottene. Resultatene viser en klar forbedring av AD/HD-relatert atferd, samt hurtigere omsetning av signalstoffene dopamin, serotonin og glutamat i nervesystemet etter tilførsel av omega-3-fettsyrer. Dopamin har en kjent rolle i motivasjon, oppmerksomhet og emosjon, og ut fra dette mener forskerne at atferdsproblematikk relatert til AD/HD er korrelert med disse abnormitetene innenfor de dopaminerge transmisjonssystemene. Når forskerne ga rottene en omega-3 fattig diett ble dopamin nivået i frontal korteks betydelig redusert. Dette og en rekke andre funn fra vitenskapelig forskning tyder på at tilførsel av en diett rikelig på omega-3 kan føre til positive endringer i motivasjon, oppmerksomhet og humør ved at dopamin nivå i frontal korteks

stabiliseres. Men spørsmålet er om omega-3 tilførsel kan rette opp i denne svekkelsen fullstendig og etablere ett optimalt nivå av dopamin hos barn med AD/HD.

1.4 Problemstilling

Hvordan kan daglige inntak av kosttilskudd med omega-3 fettsyrer påvirke symptomer relatert til AD/HD hos barn og ungdom?

1.4.1 Begrunnelse for valg av problemstilling

Problemstilling har til hensikt å vurdere om et daglig tilskudd av omega-3 fettsyrer kan benyttes som en effektiv behandlingsmetode med tanke på å dempe symptomer av AD/HD. Dette ved å finne kvantitative studier som har gjennomført forskning på hvilke effekter daglig inntak har på atferdsmønsteret til barn med og uten AD/HD. Hensikten ved å undersøke hvilke effekter omega-3 har på “symptomer relatert til AD/HD” er for å kunne sammenligne effekt uavhengig av diagnose. Dette siden i teorien bak behandling med omega-3 menes det at tilførsel vil være gunstig på grunn av en mangel fra kosten i vestlige land.

1.4.2 Avgrensning og presisering av problemstilling

1. Ved å undersøke “hvordan” menes det å evaluere om omega-3 har effekt og hvilke eventuelle effekter oppstår på utvikling av symptomer.
2. Ved “daglige inntak” menes kontinuerlig inntak av en dose omega-3 fettsyrer en eller flere ganger om dagen over en periode med varighet lengre enn minst to uker.
3. Kosttilskudd med omega-3 menes et tilskudd som består av $\geq 95\%$ av enten ALA, EPA, DHA eller en kombinasjon av disse flerumettede fettsyrene.
4. Ved symptomer av AD/HD menes det de symptomene som belyses om i DSM-5 kriterier for diagnostisering av AD/HD.
5. Barn og ungdom defineres som mennesker i alderen 5-18 år

2. Metode

2.1 Valg av metode

Hensikten med studien er å oppsummere kunnskap for videre forskning og handling. Dermed benyttes en kvalitativ metode i form av en litteraturstudie for å besvare problemstillingen. Litteraturstudien er basert på strategier som har til hensikt å skaffe mest mulig reliabilitet og validitet i resultatene. Innhenting av resultater ble gjennomført ved et systematisk søk. Denne prosessen er dokumentert slik at det skal kunne etterfølges og gjentas.

2.2 Litteratursøket

Før problemstillingen ble satt begynte studien ved å et søk etter relevante studier om temaet på søkemotorer og databaser. Fra dette søket ble det funnet mye varierende informasjon. Det var tydelig at det fantes tilstrekkelig med forskning (med relativt likt design) for å kunne fullføre en litteraturstudie til problemstillingen. Søkeord ble lagret dersom det oppstod relevante treff. Bakgrunnsinformasjon er hentet inn ved å benytte informasjon fra fagartikler, forskningsartikler og fagbøker. Systematiske søk ble gjennomført fra og med januar til mars 2016.

Følgende nøkkelord ble brukt for å søke relevante studier, et begrep fra følgende punkter ble benyttet og kombinert på alle ulike måter:

- “ADHD,” “AD/HD” eller “Attention Deficit/Hyperactivity Disorder”
- “omega 3,” “omega-3,” “PUFA,” “Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid,” “EPA,” “DHA” eller “polyunsaturated fatty acids”
- “treatment” eller “symptoms”
- “children” eller “adolescents”

Følgende søkemotorer ble benyttet under litteratursøket og inkludert i resultater:

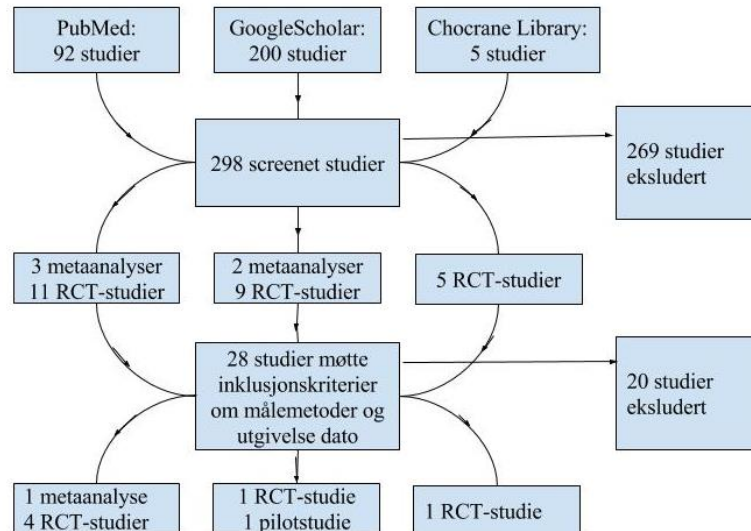
- PubMed
- Google Scholar

Følgende databaser ble benyttet under litteratursøket og inkludert i resultater:

- Cochrane Library

Det opprinnelige utvalget bestod av 28 forskningsartikler. Utvalget av studier benyttet som resultater ble gjort ved å lese gjennom sammendragene og eventuelt forskningsartikkelen for å finne detaljer angående litteraturstudiens kriterier.

2.2.1 Fremgangsmåte



Figur 5: En forenklet oversikt over fremgangsprosessen ved innsamling av resultater. Figuren er satt opp i tre koloner ut fra søkemotoren eller databasen de ble funnet fra. Den øverste rekken med rektangler viser antall relevante treff som ble screenet. De mindre rektangler som er i den første raden nedenfor viser antall og type studie inkludert videre. Nederste raden viser antall og studietype som ble inkludert som resultater i denne studien.

2.2.2 Inklusjonskriterier

Dersom enkelte studier oppfylte følgende kriterier ble de inkluderte videre:

- RCT Studier må måle effektiviteten av behandling med omega-3 flerumettede fettsyrer som primære eller sekundære resultater.
- Testbehandlingsproduktet ved intervensjonsstudier må bestå av 95% ALA, EPA, DHA eller en kombinasjon av disse fettsyrene.
- Testbehandlingens effekt på AD/HD relaterte symptomer må måles ved bruk av minst en av følgende målemetoder: foreldre og/eller lærere fyller ut CPRS og/eller SWAN spørreskjema. Metaanalyser må vurdere RCT studier som følger samme krav.
- Utvalg av barn og ungdom i aldersgruppe mellom 5-18 år.
- Frafall av deltakere <30%, eller tilpasselig justering av intervensjonsperiodens varighet.
- Studier publisert etter år 2000.
- Studier må følge godkjente etiske retningslinjer, intervensjons studier utført på barn kan kun inkluderes dersom de opplyser informasjon om etisk godkjenning.
- Publisert på engelsk eller skandinaviske språk. Dersom forskningsartikkelen er oversatt må språket være tydelig nok for å forstå alle viktige elementer.
- Konklusjoner fra RCT-studier må være basert på *ITT-prinsippet*.

2.3 Prinsipper

2.3.1 Informasjonsbearbeiding

Videreformidling av bakgrunnsinformasjon, vitenskapelig teori og vitenskapelige funn er gjennomført ved følgende prosess; identifisering av relevant informasjon, grundig gjennomlesning av stoffet for forståelse, formidling med egne ord og dobbelt sjekking for videre formidling av presis informasjon (39). Informasjonsbearbeiding av innholdet inkludert i innledningen og diskusjonen av denne litteraturstudien pågikk under hele arbeidsløpet fra desember 2015- mai 2016.

2.3.2 Kildekritikk

Kildekritikk er essensielt ved en litteraturstudie. Dette p.g.a. at studien baserer seg på informasjon hentet fra utvendige kilder. En litteraturstudie med høy kvalitet må dermed bestå av informasjon hentet med kritisk vurdering (40). Vitenskapelige funn inkludert i studien er hentet fra primære kilder, direkte fra forskningsartikkelen. Forskningsartikler er også vurdert med hensikt til å unngå bias som kan oppstå ved skjulte motiver. Vitenskapelige teorier er hentet fra primære og sekundære kilder, og informasjonen er bekreftet fra andre primære eller sekundære kilder.

2.3.3 Metodekritikk

Prinsipper brukt ved vurdering av utvalgte studier er primært basert på *Bradford Hill's Kriterier* for metodevurdering av kausalitet ved kliniske studier. Valg av studier er dermed ikke basert på assosiasjonens styrke (41). Dette p.g.a. at effektstørrelsen ikke nødvendigvis er et tegn på validitet eller reliabilitet. Studiene inkludert er også basert på konsistente funn. Studier med ekstreme avvik i utfall av resultater er ekskludert fra denne studien. Forekomst av AD/HD hos barn og ungdom er universalt sammenlignbart er det også akseptabelt at utvalget i studiene er basert på deltakere fra samme by eller nærområde. Det er dermed inkludert forskningsartikler med mye geografisk variasjon mtp hvor studier ble gjennomført. Noe som også bekrefter konsistens av lignende funn på tvers av grenser. Innholdet i testbehandlingsdose må begrunnes med teori for å etablere spesifisitet av virkningsmekanismen (42). For å undersøke den biologiske effekten av omega-3 fettsyrer ser vi også etter variasjon i dose-respons mellom studiene. Midlertidig er ikke omega-3 inntak klinisk godkjent som primær behandlingsmetode for psykiske lidelser, men det finnes et betydelig antall av studier innenfor feltet som viser kliniske relevante resultater. Mange av disse studiene forsket på lidelser som ofte oppstår i *komorbiditet* med AD/HD.

2.3.4 Etikk

De utvalgte artiklene i studien ble vurdert i forhold til etiske hensyn som ivaretagelse av personvern, informert samtykke og etisk godkjenning. I forhold til etiske retningslinjer er det essensielt å inkludere riktige referanser med tanke på innsamlet informasjon som brukes i studien. Derfor følges Vancouver-referansemetoden for å unngå misvisende representasjon av eget arbeid. Samtidig som det ønskes å unngå plagiering er det i tillegg etisk å gi anerkjennelse til de som har utarbeidet den vitenskapen som inkluderes. Prinsipper fra «CONSORT 2010 Checklist» ble benyttet som retningslinjer for tolkning av resultater, krav om belysning om oppgavens begrensninger, eksklusjon fra utvalget, rekrutteringsprosessen og rapportering av data fra resultater (43).

2.4 Inkluderte studier

Litteraturstudien er begrenset til å hovedsakelig vurdere RCT studier. Hensikten ved å inkludere en metaanalyse er for å få bredde i studien og inkludere en profesjonell oversikt og vurdering av godkjente studier med høy kvalitet innenfor feltet. En *pilotstudie* inkluderes i studien for å vise effekten av omega-3 fettsyrer på symptomer ved en høyere dose og bedre kontroll av eksterne faktorer, og følger ikke inklusjonskriteriene.

For å begrense innholdet i denne studien ble RCT studier fra utvalget rangert basert på kvalitet. Kvaliteten av enkelte forskningsartikler er basert på følgende *skjønnsmessige* egenskaper: antall deltakere, *frafall* av deltakere, omega-3 dosering, studiets varighet, eller dersom studiet benyttet mangelfull metode/design for å få valide funn. 8 RCT studier ble ekskludert på grunn av høyt frafall og få deltakere. 2 av metaanalysene fra utvalget inkluderte fem like studier. Metaanalysen ble valgt basert på at den var den mest omfattende og nyligst publiserte metaanalysen funnet under litteratursøket. En studie inkludert fra utvalget inkluderes også i metaanalysen, men begge studier er inkludert allikevel basert på skjønsmessige evalueringer av kvalitet. Ingen av studiene ekskludert fra metaanalysen ble inkludert i studien. En studie ble ekskludert på grunn av utilbørlig engelsk oversettelse fra den opprinnelige forskningsartikkelen.

Studie	Tittel	Publiseringsår	Type studie
Studie 1	“omega-3 Fatty Acid Treatment of Children with ADHD; A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study”	2009	RCT
Studie 2	“Docosahexaenoic Acid for Reading, Cognition and Behavior in Children Aged 7–9 Years: A Randomized, Controlled Trial (The DOLAB Study)”	2012	RCT
Studie 3	“Comparison of Therapeutic Effects of omega-3 and Methylphenidate (Ritalin®) in Treating Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder”	2014	RCT
Studie 4	“The effect of alpha-linolenic acid supplementation on ADHD symptoms in children: a randomized controlled double-blind study”	2014	RCT
Studie 5	“Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids, cognition, and behavior in children with attention-deficit/Hyperactivity disorder: A randomized controlled trial”	2015	RCT
Studie 6	“Omega-3 and Zinc supplementation as complementary therapies in children with attention-deficit/hyperactivity disorder”	2016	RCT
Studie 7	“Polyunsaturated fatty acids (PUFA) for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents.”	2011	Metaanalyse
Studie 8	“Effects of an open-label pilot study with high-dose EPA/DHA concentrates on plasma phospholipids and behavior in children with attention deficit hyperactivity disorder”	2007	Pilotstudie

2.5 Vitenskapsteoretiske og statistiske begreper

Faglige begrep benyttet i denne studien under metode, resultat og diskusjonsdelen som ikke defineres i teksten er identifisert ved kursiv skrift og forklares nedenfor.

1:1 Allokering	Randomisering av deltakere inn i grupper i en ratio av 1:1 som betyr at studie har som design å fordele antall av deltakere jevnt mellom intervensjonsgruppene (43).
Bradford Hills Kriterier	Kausalitet kriterier ved vitenskapelig forskning, spesielt ved kliniske studier, som bør tas hensyn til for å kunne trekke slutninger om at en faktor er årsak til effekt (41).
Blindet	Ved en enkelt blindet studie vet ikke deltakeren hvilken behandlingsgruppe de er delt inn i, og dermed ikke om de tar kontrollbehandlingsproduktet eller testbehandlingsproduktet (44, s. 99).
Overkryssnings-design	Intervensjonsgrupper i studien krysser over til den ene behandlingen til den andre under intervensjonsperioden (44, s. 102).
Dobbeltblindet	Studier er dobbeltblindet dersom både deltakere og forskere som henter inn data ikke er klare over hvilken behandling som inntas av hvem (44, s. 203).
Frafall	Deltakere som ikke fullførte studien (44, s. 223).
ITT-prinsippet	Intention to treat- prinsippet, begrep brukt i forskning som angir hvor mange personer som må inkluderes i et forsøk med tanke på å evaluere effekt av behandling (44, s. 222).
Intervensjonsperiode	Varighet av forskningen der deltakere blir behandlet med testproduktet eller kontrollproduktet.
Intervensjonsgrupper	Begrepet benyttes for å beskrive alle gruppene inkludert i en studie.
Konfidensintervall	Angir usikkerheten i et statistisk estimat, beskriver intervallet som har 95% sannsynlighet til å dekke en den ukjente p verdien (44, s. 125).
Kontrollgruppe	Begrepet benyttes i denne studien for å beskrive den gruppen som sammenlignes med testgruppen, og blir behandlet med kontrollbehandlingen.
Kontrollbehandling	Behandlingen som ikke inneholder omega-3 fettsyrer, og benyttes for å sammenligne effekt av behandlingen som forskes på.
Mann Whitney U-test	En ikke-parametrisk test for null- hypotesen om at to av prøvene kommer fra den samme populasjonen mot en alternativ hypotese (44, s. 198).

Parallell design	Studiedesign der intervensjonsgrupper inntar samme behandling under intervensjonsperioden (44, s. 212).
Paret t-test	Kalles også student-t test. Statistisk hypotesetest basert på students fordeling. Brukes for å teste om gjennomsnittsverdien i et normalfordeltdatasett er signifikant forskjellig fra en nullhypotese, signifikant forskjell mellom gjennomsnittsverdiene i to datasett eller om stigningstallet til en regresjonslinje er signifikant forskjellig fra null (44, s. 192).
Placebo-kontrollert	Studier som sammenligner effekten av behandlingen som ønskes å forskes på med en falsk behandling (43).
Kji-kvadrat test	Analyse metode for å studere tabeller med vilkårlige vilkårlige antall tabeller og kolonner. det brukes for å analysere forekomst blant ulike kategorier av deltakere (44, s.137).
Kvasi-randomisering	Fordeling av deltakere til intervensjonsgrupper ikke er tilfeldig (43).
Testgruppe	I denne litteraturstudien benyttes begrepet til å beskrive intervensjonsgruppen som får utdelt testbehandling.
Testbehandling	Eller testbehandlingsproduktet, er begrep brukt i denne studien som behandlingsmetoden som forskes på.
Risk Ratio	Forskjeller i forekomst mellom intervensjonsgruppene (44, s. 130).
Stratifisering	Fordeling av deltakere i undergrupper (44, s. 213)
Ublindet	I ublindet studier er deltakere og forskerne opplyst om intervensjonsbehandlinger som blir gitt under studien (43).

3. Resultater

Vedlagt ligger en oversikt over alle inkluderte studier og viktige momenter ved hver studie (vedlegg 1).

3.1 RCT-Studier

3.1.1 Studie 1

Studien «**omega-3 Fatty Acid Treatment of Children with ADHD; A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study**» er gjennomført av forskerne S.A Belanger, et al., i Montreal, Canada, og publisert i 2009 (37). Studien ble godkjent av etikkomiteen ved CHU Saint-Justine i Montreal. Formålet med forskningen er å analysere plasmanivå av PUFA samt undersøke effektiviteten og tryggheten av omega-3 ved behandling av AD/HD hos fransk-kanadiske barneskoleelever. Metoden brukt for å gjennomføre studien er ved kvantitativ tilnærming med *dobbelt-blindet, placebo-kontrollert, randomisert, enveis overkryssnings*. Forskerne benyttet spørreskjemaene SWAN og CPRS som målemetode for å kartlegge eventuelle endringer i «alvorlighetsgraden av AD/HD symptomer. Studien rekrutterte 37 barn fra AD/HD klinikken CHU Saint-Justine. Videre detaljer om rekrutteringsprosessen er ikke beskrevet. Ut av de 37 AD/HD pasientene fullførte 26 studien (70.27%). Ingen av årsakene til frafall var på grunn av bivirkning fra testbehandlingen. Alder av deltakere varierte fra 6 år og 11 måneder til 11 år og 11 måneder. Inklusjonskriterier for utvalget gikk på at barna måtte være diagnostisert med AD/HD basert på DSM-5 kriterier, være mellom alderen 6 år og 11 måneder til 11 år og 11 måneder, og ha en IQ over 85 basert på Welscher's Intelligence Scale for Children. Eksklusjonskriterier var som følgende; komorbiditet med andre psykiske lidelser, allergier mot solsikkeolje eller omega-3 fettsyrer, undergikk behandling med medisiner eller barn med koagulasjons abnormiteter. Kun ett barn fra samme familie ble inkludert i studien. Barn med leukemi eller andre typer kreft, og barn med nevrologiske sykdommer ble også ekskludert. Intervensjonsperioden varte i 16 uker og besto av to delfaser av 8 uker hver. Deltakere ble randomisert i to *intervensjonsgrupper* ved 1:1 allokering. *Intervensjonsperioden* besto av to delfaser av 8 uker hver. En kapsel av *testbehandlingsproduktet* inneholdte 25 mg fosfolipider (PL), 250 mg EPA, 100 mg DHA og 3.75 U alfa-tokoferol. Deltakere fikk en dose basert på vekt, der deltakere i vektklassen mellom 16 kg til 25 kg fikk en daglig dose bestående av to kapsler, vektklassen mellom 26 kg til 35 kg fikk en daglig dose av tre kapsler og vektklassen mellom 36 kg og 45 kg fikk en daglig dose av 4 kapsler. *Placebo-behandlingsproduktet* besto av 500 mg solsikkeolje (70% solsikke olje, 20% oljesyre og 5% av både palmitat og stearinsyre). Foreldre av deltakerne ble bedt om å fylle ut kartleggingsskjema for symptomer ved oppstart og etter hver delfase. Som man ser fra tabellen nedenfor (tabell 2) har begge gruppene statistisk relevante forbedringer av atferd etter den første fasen av undersøkelsen. Under den andre fasen tyder resultatene på signifikante forbedringer i atferd hos deltakere i testgruppen mens barn i kontrollgruppen viste ingen statistisk relevante forbedringer i atferd. I artikkelen belyses det om at det fantes ingen rapportering av bivirkning ved inntak av testbehandlingen.

Tabell 2: Tabellen viser gjennomsnitt poengsum av CPRS underkategorier ved oppstart (Time 0), standardavvik mellom oppstart poengsum og poengsum etter første testfase (Time 0 to time 1), gjennomsnittlige forandringer av poengsum fra slutten av første fase og ved slutten av andre fase (Time 1 to time 2) og standardavvik av poengsum fra oppstart og slutten av testperioden (Time 0 to time 2)(38). Verdier er markert dersom de er statistisk sett klinisk relevante ($p < 0.05$).

Conners' subscales	Baseline values		Differences in % relative to baseline values					
	Time 0		Time 0 to time 1		Time 1 to time 2		Time 0 to time 2	
	Group A	Group B	Group A	Group B	Group A	Group B	Group A	Group B
A Oppositional	64.3	61.7	-3.7	-4.9	-2.3	-7.1	-6.5	-9.5*
B Cognitive problems/inattention	77.0	71.4	-7.5*	-7.3*	-2.4	-6.4	-9.3*	-12.1*
C Hyperactivity	68.1	67.0	-8.8*	-2.6	-1.4	-2.6	-10.1*	-8.9*
D Anxious-shy	57.2	54.1	-5.2*	-3.7*	-1.9	-0.6	-7.1	-7.3
E Perfectionism	54.9	53.8	-5.8	-3.0	-2.1	-6.0	-8.1*	-6.6*
F Social problems	67.1	61.0	-9.8*	-7.6*	1.6	-0.1	-7.7	-6.5
G Psychosomatic	60.0	55.1	-4.8	-3.0	-4.0	-3.6	-6.3	-4.1
H ADHD index	74.6	70.8	-7.6*	-6.5*	-3.8	-5.1	-11.2*	-10.4*
I Conners' global index: Restless-impulsive	69.8	68.2	-7.9*	-6.5*	-1.0	-4.3	-10.7*	-10.0*
J Conners' global index: Emotional lability	59.5	55.5	-4.3	-0.9	2.0	-4.7	-4.5	-3.3
K Conners' global index: Total	67.9	65.3	-7.3*	-4.8	-0.2	-4.7	-9.5*	-8.6*
L DSM-IV symptoms: Inattentive	76.4	71.3	-9.1*	-7.3*	-2.4	-8.3*	-10.9*	-14.8*
M DSM-IV symptoms: Hyperactive-impulsive	67.7	66.9	-7.2*	-3.1	-0.8	-2.4	-8.9*	-7.1*
N DSM-IV symptoms: Total	74.2	71.1	-8.8*	-5.4	-2.3	-6.7	-11.2*	-12.1*

3.1.2 Studie 2

Studien «**Docosahexaenoic Acid for Reading, Cognition and Behavior in Children Aged 7–9 Years: A Randomized, Controlled Trial (The DOLAB Study)**» er gjennomført av forskerne Richardson AJ, et al., i Oxford, United Kingdom, og ble publisert i september 2012 (38). Studiedesignet ble godkjent av Milton Keynes Research and Ethics Committee. Formålet ved studien er å undersøke effekten av kosttilskudd med omega-3 hovedsakelig bestående DHA på leseevne, hukommelse og oppførsel hos friske skolebarn etter en periode med inntak av tilskudd på 16 uker. Studien benytter en dobbeltblindet placebo-kontrollert *parallel gruppedesign*. Målemetodene brukt for å kartlegge behandlingseffekt var ved foreldre og lærer evaluerte SWAN og CTRS spørreskjema. 359 ut av 365 deltakere fullførte studien (98.36%) 1376 friske uten AD/HD diagnose barn i alder 7-9 år fra offentlige Oxfordshire barneskoler som utfylte inklusjonskriteriene, ble rekruttert til å delta i studien. Videre beskrivelse av metoder benyttet ved rekrutteringsprosessen er ikke angitt i forskningsartikkelen. Inklusjonskriteriene bestod av resultater på engelske standardiserte leseprøver på under 33 prosent. Rekrutterte barn fra utvalget ble ekskludert fra studien dersom de hadde nedsatt hørsel eller synsevne, var funksjonshemmede, ustabil hjemmeforhold, dersom engelsk ikke var morsmålet eller språk brukt i hjemmet, spiste fisk flere enn 2 ganger i uken eller tok tilskudd av omega-3 til vanlig. Videre fylte kun 362 barn disse kriteriene og ble invitert til å delta videre i studien. Intervensjonsperioden varte 16 uker og bestod av to delfaser av 8 uker hver. Randomisering skjedde ved 1:1 allokering av deltaker til to grupper, en testgruppe og en kontrollgruppe. Testbehandlingsproduktet besto av 600 mg DHA ble gitt i tre 500 mg kapsler per dag. Hver kapsel besto av en mengde på 200 mg DHA (videre

beskrivelse av andre ingrediens opplyses det ikke om i teksten). Kontrollbehandlingsproduktet besto av mais/soyaolje, men ellers hadde identisk sensoriske egenskaper som testbehandlingsproduktet. Kartlegging av deltakernes leseevner og alvorlighetsgrad av AD/HD symptomer skjedde ved oppstart og slutten av intervensjonsperioden. Ved bruk av ITT-prinsippet beregnes gjennomsnitt og standard avvik av poengsummene fra resultater av spørreskjemaene. 75 % av pillene distribuert til skoler og foreldre ble utdelt til deltakerne. Resultatene viser statistisk signifikante forskjeller i foreldrerapportering av atferd hos testgruppen over kontrollgruppen etter gjennomføring av intervensjonsbehandlinger. Disse statistisk sett klinisk relevante forbedringene i atferd hos intervensjonsgruppen vises i følgende symptomer av AD/HD: rastløshet og impulsiv atferd ($p < 0.01$), emosjonell stabilitet ($p < 0.01$), villighet til å samarbeide ($p < 0.01$) og hyperaktivitet ($p < 0.01$). I motsetning til foreldrene ga lærerne en vurdering av barnas atferd som tyder på minimale endringer i løpet av intervensjonsperioden og det fantes ingen statistisk sett signifikante forskjeller i resultater mellom intervensjonsgruppene. Ingen behandlingseffekt ble funnet i prøven som helhet. En deltaker fra testgruppen rapporterte om utvikling av hudutslett som en grunn til frafall fra studien. Ellers fantes det ingen relevante reportasjer om frafall begrunnet av bivirkninger fra testproduktet.

3.1.3 Studie 3

Studien «**Comparison of Therapeutic Effects of omega-3 and Methylphenidate (Ritalin®) in Treating Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder**» er gjennomført av forskerne Dashti N, et al., i Yazd, Iran og publisert i 2014 (39). Studien fikk etisk godkjenning fra etikkomiteen ved Islamic Azad University. Formålet ved studien er å evaluere effekten av daglige inntak av omega-3 på AD/HD symptomer sammenlignet med medikamentell behandling med Ritalin og placebo. Studien benytter en randomisert placebo-kontrollert parallell gruppedesign. Målemetodene brukt for å kartlegge AD/HD symptomer er ved CPRS og CTRS skjema. Deltakerne bestod av 85 barn i alderen 6-12 år, fra Tamin Ejtemaei Central Hospital i Yazd, Iran. Barn med en poengsum på over 65 på chi-kvadrat test og parett t-test i PASW statistikk på både CPRS og CTRS skjema, IQ høyere enn 70 med Kaufman Brief Intelligence Test og med foreldre/foresattes samtykke ble inkludert i studien. Barn med forekomst av bivirkning fra Ritalin, tidligere behandling for AD/HD, inntatt omega-3 tilskudd i løpet av de siste 3 månedene og/eller alvorlige psykiske lidelser ble ekskludert fra studien. Flere detaljer om rekrutteringsprosessen for utvalget av deltakerne belyses det ikke om i forskningsartikkelen. Intervensjonsperioden varte i 48 uker, fra april 2010 til mars 2011. Deltakere ble delt inn i to testgrupper og en kontrollgruppe. Intervensjonsgruppene besto av en omega-3 gruppe (29 deltakere: 12 jenter og 17 gutter) og en Ritalin gruppe (29 deltakere; 15 jenter og 13 gutter). De resterende deltakerne (28 deltakere, 10 jenter og 18 gutter) ble behandlet med kontrollbehandlingsproduktet. Ritalin gruppen ble behandlet med klinisk sett terapeutiske doser (0,3-1 mg/kg) Ritalin 3 ganger daglig, omega-3 gruppen ble behandlet med "terapeutiske" doser DHA (1g) en kapsel daglig. Den tredje gruppen mottok placebo som kapsler, der kapslene var identiske med omega-3 kapslene (detaljer om innholdet belyses det ikke om i forskningsartikkelen). Ved 1:1 allokering oppnådde forskerne en jevn kjønnsmessig fordeling av deltakere i hver gruppe. Skjønnsmessige kategorier som ble tatt hensyn til inkluderer inkluderer: alder, BMI, kjønn, IQ, og AD/HD deltype diagnoser. Blant de 85 barna som deltok hadde 20 av de AD/HD deltype uoppmerksomhet, 21 hadde AD/HD deltype hyperaktivitet-impulsivitet, og 44 hadde AD/HD kombinert deltype. Studien hadde en høy prosentandel frafall,

men begrunnelse for deltakernes frafall er ikke angitt i forskningsartikkelen. Det belyses derimot om at studiens intervensjonsperiode varighet ble utvidet for å forsikre 85% sikkerhet i resultatene. Dokumentasjon om bivirkninger fra testproduktet er ikke angitt i teksten.

Gjennomsnittspoengsum fra spørreskjemaer ved studieoppstart er som følgende: Ritalingruppen: 24.20 (± 9.76)

omega-3 gruppen: 22.58 (± 9.96)

Kontrollgruppen: 22.58 (± 8.52)

Det fantes ingen statistisk relevante forskjeller mellom intervensjonsgruppene gjennomsnittlige utgangspunkter ($p=0.126$). Etter testperioden hadde gruppene gjennomsnittlige poengsum på spørreskjemaer som følgende:

Ritalin gruppen 17.81 (± 10.32)

omega-3 gruppen: 18.44 (± 8.36)

Kontrollgruppen: 22.66 (± 8.01)

Paret t-test tyder på en klinisk relevant forskjell hos Ritalingruppen ($p = 0.001$) og omega-3 gruppen ($p = 0.001$) (39). kontrollgruppen viser ikke en statistisk relevant behandlingseffekt ($p = 0.888$) Studien konkluderer ved å støtte teorier om effekten av omega-3 ved behandling av pasienter med AD/HD.

3.1.4 Studie 4

Studien «**Reduced Symptoms of Inattention after Dietary omega-3 Fatty Acid Supplementation in Boys with and without Attention Deficit/Hyperactivity Disorder**» gjennomført av forskerne Bos DJ, et al., i Utrecht, Nederland ble publisert i mars 2015 (40). Studien ble godkjent av etikkomiteen ved University Medical Centre i Utrecht, Nederland. Formålet ved studien er å undersøke effekten av et daglig inntak av omega-3 flerumettede fettsyrer på resultater fra foreldre utfylte CBCL og SWAN skjema hos gutter mellom 8 og 14 år med og uten AD/HD. skjema. Det er en dobbeltblindet placebo-kontrollert RCT studie, med enveis overkryssningsdesign og 4 intervensjonsgrupper. 77 ut av 80 deltakere fullførte studien. 40 gutter med DSM-4 AD/HD diagnose ble rekruttert fra Universitetssykehuset i Utrecht, og gjennom reklamering via TV og avis annonser. Utvalgte barn med AD/HD fikk bekreftet sin diagnose av en psykiater med spesialisering innenfor AD/HD. Både umedisinerte pasienter og pasienter som undergikk behandling med psykostimulerende medikamentet Ritalin ble inkludert i studien. Medisinerte deltakere fikk beskjed om å ikke endre medisineringsmønstrer under intervensjonsperioden. Kontrollgruppen bestod av 39 gutter uten AD/HD. Utvalget ble rekruttert fra barneskoler i Utrecht og nærrområder via plakater på skolen, reklamering på tv og avis annonser. Ut fra bekvemmelseutvalget fra rekrutteringsprosessen valgte forskerne deltakere for kontrollgruppene basert på følgende skjønsmessige kriterier: BMI, IQ og alder. Alle deltakerne uten AD/HD gjennomgikk intervju og ble analysert for psykologiske og nevrologiske lidelser, og ble ekskludert dersom dette ble oppdaget. Intervensjonsperioden ble gjennomført over 16 uker med to delfaser av 8 uker hver. Deltakere ble *stratifisert* i to hovedgrupper, deltakere med AD/HD og deltakere uten AD/HD. Randomisering av deltakere i testgrupper og kontrollgrupper skjedde ved 1:1 allokering. Kontrollbehandlingsproduktet besto av kun margarin (enumettede fettsyrer fra *raffinerte planteoljer*) og hadde samme sensoriske egenskaper som testproduktet.

Testproduktet besto av 650 mg DHA og 650mg EPA. Deltakere ble bedt om å unngå inntak av omega-3 fra andre kilder under intervensjonsperioden. Mål ble tatt ved oppstart og etter hver delfase av undersøkelsen. 3 deltakere forlot studien pga. utvikling av hudutslett som senere ble bekreftet urelatert til testproduktet. Resultater fra CBCL skjemaer viser en signifikant forbedring i atferd relatert til konsentrasjon, følgeing av regler og aggresjon hos testgruppen av deltakere med AD/HD ($p < 0.001$). Deltakere behandlet med metylfenidat under testperioden viste ingen ytterlige signifikante forskjeller i atferd ved inntak av omega-3 tilskudd. Deltakere uten AD/HD viste ingen statistisk relevante forbedring i resultater fra skjemaene. Testgruppen tyder på en klinisk effekt av omega-3 ut fra CBCL skjemaer, spesielt på oppmerksomhetsdelskalaen sammenlignet med kontrollgruppen. Uavhengig av diagnose tyder resultater fra intervensjonsgruppene på en sammenheng mellom varighet av testbehandling og behandlingseffekt. Resultatene viser at fra og med oppstart og etter 67% av intervensjonsperioden betydelig forbedring av symptomer som tilsvarer et standardavvik av 3.42 poeng ($p = 0.001$). Etter 90% av perioden med testbehandlingen viser resultatene en gjennomsnittlig forbedring med et standardavvik av 6.51 poeng ($p < 0.001$).

3.1.5 Studie 5

Studien «**Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids, cognition, and behavior in children with attention-deficit/Hyperactivity disorder: A randomized controlled trial**» ble gjennomført av forskerne C. M. Milte, et al., i Adelaide og Brisbane, Australia og publisert i desember 2011 (41). Studien ble godkjent av Human Research Ethics Committee ved University of South Australia og Queensland University of Technology. På denne tiden mente forskerne av studien at dette var den første og eneste vitenskapelige forskningstudien som sammenlignet et daglig tilskudd av EPA-rik olje med DHA-rik olje sammenlignet med en kontrollbehandling. Forskerne hadde som formål å evaluere endringer i atferd og symptomer relatert til ADHD i sammenheng med daglige inntak av EPA-rik olje, DHA-rik olje og Omega-6 rik olje. Denne studien er en dobbeltblindet RCT studie med tre-veis overkryssningsdesign. Testperioden varte i 12 måneder, delt i 3 delfaser av 4 måneder hver. Beregnet utvalgsstørrelse for studien var 120 personer for å sikre resultater med *teststyrke* på 80%. Denne utvalgsstørrelsen tar hensyn til frafall på 30%. Rekrutteringsprosessen varte fra juni 2007 til juni 2009. Forskerne benyttet media, TV-intervju, avis annonser og nyhetsbrev fra barneskoler i nærheten av Adelaide og Brisbane som rekrutteringsverktøy. Inklusjonskriterier for studien bestod av en daværende AD/HD diagnose, alder mellom 7-12 år, foreldrerapportert atferd som tyder på AD/HD, ved resultater på 90% eller høyere ut fra CPRS skjema eller dokumentasjon på betydelig lavere leseevner ved testresultater fra standardiserte prøver. Fra bekvemmeljesutvalget var 120 deltagere valgt basert på telefonintervju med foreldre. Ut fra 110 mulige deltakere rekrutterte forskningsteamet 90 barn videre i deltakelsen. Deltakere ble ekskludert fra forskningen dersom de hadde inntatt tilskudd med omega-3 eller benyttet AD/HD medikamenter innen 3 måneder før intervensjonsperioden. 87 av 90 deltakere invitert til å delta i studien fullførte. Randomisert av deltakere i 3 ulike grupper skjedde ved 1:1 allokering. Deltakerne inntok 4 doser daglig av enten 1109mg EPA og 108mg DHA, 1032mg DHA og 264mg EPA, eller 1467mg LA. Forskerne målte endringer i atferd ved foreldre utfylling av CPRS og målte leseevner ut fra Wechsler's Individual Achievement Test—Third Edition. Biokjemiske mål av PUFA nivå i erytrocytter av hver deltager ble også registrert gjennom intervensjonsperioden. Ulike mål ble tatt ved oppstart av intervensjonsperioden og etter hver delfase. Forskningsartikkelen opplyser at det ikke fantes

relevante reportasjer om bivirkninger som oppsto i resultat av inntak av omega-3. Deretter oppdaget forskerne at den sterkeste (men ikke statistisk relevante) assosiasjonen var den mellom en økning i DHA erytrocyttnivå som korrelerte med forbedret leseevne ($p=0.394$) og samarbeidsvillighet ($p=0.392$). Denne effekten vises i størst grad hos deltakere med reduserte leseevner. Studien tyder på en mild forbedring av AD/HD symptomer ved daglige inntak av 1 g DHA, men resultatene er ikke klinisk sett relevante og kan ikke benyttes som bevis for å støtte teorien.

3.1.6 Studie 6

Studien «**Omega-3 and Zinc supplementation as complementary therapies in children with attention-deficit/hyperactivity disorder**» er gjennomført av forskerne Bahman Salehi, et al., i Arak, Iran (42). Forskningsartikkelen ble publisert i 2016. Studien er godkjent av etikkomiteen ved Arak University of Medical Sciences. Formålet med studien er å evaluere inntak av sink sulfat ($ZnSO_4$) og omega-3 som supplerende behandlingsmetoder med Ritalin hos barn med AD/HD. Studien er dobbeltblindet med parallell gruppedesign med 3 intervensjonsgrupper. Intervensjonsperioden varte i 8 uker. Inklusjonskriterier for utvalget er beskrevet som følgende: 6-15 år, DSM-4 AD/HD diagnose. Eksklusjonskriterier var tidligere bruk av psykostimulerende medisiner, diagnoser av andre psykiske lidelser og/eller overfølsomhet for inntak av sink sulfat eller omega-3. Utvalget bestod av barn fra barne- og ungdomsskoler i Arak. 150 barn ble invitert til deltakelse. Deltakere ble randomisert til intervensjonsgrupper ved *blokkrandomisering* basert på en jevn fordeling av deltype diagnoser. Målemetoden brukt for å kartlegge utvikling av symptomer er ved foreldres utfylling av CPRS ved oppstart av testperioden og deretter etter hver andre uke gjennom intervensjonsperioden. Alle deltakere ble behandlet med Ritalin og dosen ble bestemt ut fra deltakerens vekt (10 mg to ganger daglig for deltakere i vektclassen <20 kg, 20 mg to ganger daglig deltakere i vektclassen >20 kg) Kontrollgruppen (50 deltakere) mottok daglige forsyninger av placebo-produktet, som inneholdt sukker. Omega-3 testgruppen (50 deltakere) ble administrert kapsler med 100 mg EPA for barn i vektclassen <25 kg, 200 mg til de i vektclassen mellom 26-35 kg, og 400 mg for de som veide >35 kg. Sinkgruppen fikk kapsler med 22mg sink sulfat. Alle intervensjonsproduktene hadde samme sensoriske egenskaper. Studien belyser ikke om frafall eller bivirkninger fra inntak av testproduktet. Etter testperioden ble gjennomsnittlige poengsum fra spørreskjemaene analysert som resultat av klinisk respons. Det fantes ingen statistisk signifikante forskjeller mellom intervensjonsgruppene ved oppstart ($P = 0,07$). Videre var det ingen statistiske signifikante forskjeller i forbedring av atferd mellom intervensjonsgruppene etter andre, fjerde og åttende uke. Det fantes ingen ytterligere forbedringer hos enkelte gruppe etter andre, fjerde og åttende uke ($P > 0,05$). Likevel, de gjennomsnittlige poengsummene endret seg i andre, fjerde og åttende uke etter oppstart av behandlingen og viste en betydelig nedadgående trend hos alle intervensjonsgruppene ($P < 0,01$) som presentert i tabellen nedenfor (tabell 4).

Tabell 3: Gjennomsnittlige poengsummer av CPRS i omega-3-, Sink- og kontrollgruppene ved oppstart, og etter andre, fjerde og åttende uke.

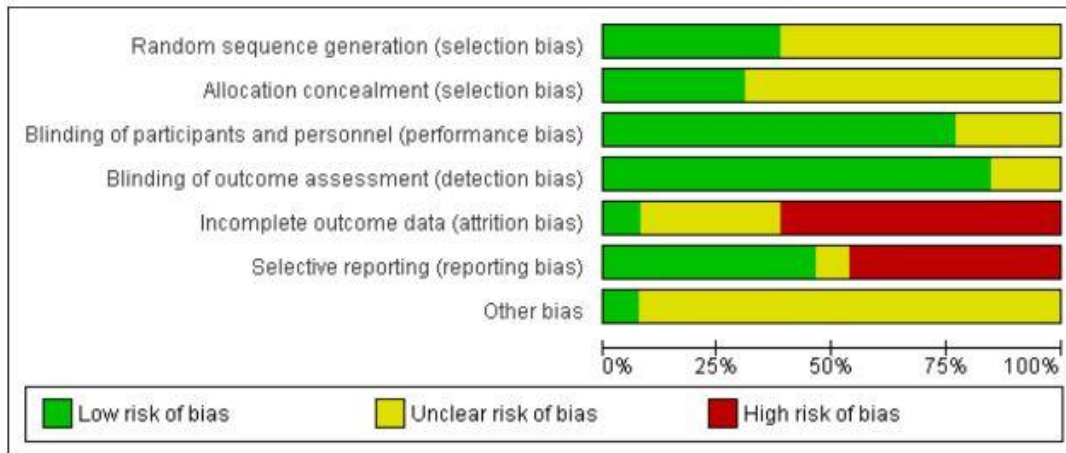
Groups	Baseline	During treatment			P*
		2 nd week	4 th week	8 th week	
Control	55±9.3	45.1±5.4	40±7.6	36.1±4.3	0.011
Zinc sulfate	59.5±10.2	45.5±6.8	40.9±8.5	36.5±5.8	0.001
Omega-3	56.1±9.5	45.8±7.6	41±6.8	36.5±8.9	0.005
P value	0.07 ^z	0.781	0.465	0.581	

Ved delgruppe analyse viser resultatene av pasienter med AD/HD deltypene karakterisert med uoppmerksomhet og hyperaktivitet signifikante forbedringer i atferd ved behandling med omega-3 i forhold til resultater ved kontroll-behandling ($p = 0.03$) (42). Behandling med ZnSO₄ tyder også på ytterlige forbedringer av symptomer ved samme delgruppeanalyse ($p = 0.02$). Det forklares i studien at et standard iransk kosthold er ofte rammet av sinkmangel og dermed er det ofte gunstig med supplementering med sink-sulfat ved psykiske lidelser.

3.2 Metaanalyse

3.1.1 Studie 7

Metaanalysen «**Polyunsaturated fatty acids (PUFA) for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents**» er gjennomført av forskerne D. Gillies, et al., i Parramatta NSW, Australia. Studien ble publisert i juli 2012 (43). Formålet til studien er å vurdere effektiviteten av flerumettede fettsyrer ved behandling av barn med AD/HD ut fra resultater samlet fra tidligere forskning. Forskerne gjorde dette ved å søke på ulike databaser i august 2011 (The Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, PsychINFO, CINAHL, BIOSIS, Science Citation Index, Conference Proceedings Citation Index, og Dissertation Abstracts). To forfattere av undersøkelsen utførte hver sin evaluering av passende studier til utvalget. Uenigheter med valg av inkluderte studier ble løst ved diskusjon med en tredje person fra forskningspartiet. Inklusjonskriterier for studiene i metaanalysen er som følgende: Randomiserte eller *kvasi-randomiserte* studier, allokeringsmetoder uavhengig av randomisering (f.eks. fødselsdato eller personnummer), studier utført på barn og ungdom i aldersgruppen 0-18 år og barn med klinisk AD/HD diagnose (komorbiditet inkludert). Metaanalysen inkluderer 13 studier og 1011 deltakere. 5 studier ble ekskludert fra det originale utvalget. Åtte av de inkluderte studiene hadde en parallell design: 5 studier sammenlignet bruk av omega-3 tilskudd med placebo, to sammenlignet bruk av et kombinert omega-3/6 tilskudd med placebo og en studie sammenlignet bruk av omega-3 tilskudd med et multivitamin tilskudd. Fem av disse studiene hadde overkryssningsdesign. To av overkryssningsstudiene evaluerte bruk av et kosttilskudd med kombinert omega-3 og omega-6 til bruk med placebobehandling. En av overkryssningsstudiene evaluerte bruk av omega-3 tilskudd med omega-6 tilskudd. Den andre evaluerte bruk av omega-3 tilskudd med og uten kombinert bruk av omega-6. Den siste overkryssningsstudien evaluerte behandling med omega 3 fettsyrer med dexamfetamin. Intervensjonsperiodene varte mellom 4 til 16 uker.



Figur 6: Figuren ovenfor illustrerer nivå av bias av alle inkluderte studier i metaanalysen ut fra forskjellige katekorier. Graden av bias ble vurdert med hjelp av «the Cochrane Collaboration’s tool for assessing bias» inkluderer andre mulige kilder til bias, som består av variasjon av deltagerens utgangspunkt, med mye variasjon i intervensjonsbehandlinger benyttet med tanke på mengde og innhold. Dermed består metaanalysen av mange delanalyser som evaluerer effekt ut fra resultater fra 2-5 studier (43).

Resultater fra metaanalysen tyder på en signifikant sannsynlighet i forbedring av AD/HD symptomer ved bruk av omega-3/6 tilskudd (to studier, 97 deltakere tilsammen; *risk ratio*: 2.19, 95% *konfidens intervall*: 1.04-4.64) (44). Forskerne fant ingen statistisk relevante forskjeller i foreldrerapportering av atferd ved bruk av PUFA tilskudd sammenlignet med placebobehandling (fem studier, 413 deltakere SMD: -0.17, 95% CI: -0.38 til 0.03).

3.3 Pilotstudie

3.3.1 Studie 8

Pilotstudien «**Effects of an open-label pilot study with high-dose EPA/DHA concentrates on plasma phospholipids and behavior in children with attention deficit hyperactivity disorder**» er gjennomført av forskerne Sorgi EP, et al., i Massachusetts, USA (45). Den etiske komiteen “Integreview” i Houston, USA godkjente studiedesignplanen før gjennomføring. Formålet til studien er å undersøke endringer i plasmanivå og effekten av en høyere enn normalt testet dose med omega-3 tilskudd. 9 barn i alderen mellom 8-16 år ble rekruttert til studien fra pasientlisten hos Hollowell Center i Sudbury Massachusetts. Studien var ublindet og deltakere var pasienter av samme psykiater. Psykiateren var opplyst om studiedeltakelse, men blindet til mengde av og endringer i daglige doser. Studien inkluderte flere gutter (n = 6) enn jenter (n = 3). 2/3 av deltakerne hadde deltype diagnose med kombinert presentasjon av uoppmerksomhet og hyperaktivitet. Tilsvarende deltakere bestod av en jevn fordeling av de to resisterende AD/HD deltypene. Tre deltakere sluttet frivillig med psykostimulerende medikamenter før undersøkelsen begynte. Resten av deltakerne fortsatte med sine normale behandlingsregimer. Intervensjonsproduktet besto av 30ml av 16.2g omega-3 fettsyrer (10g EPA og 5.4g DHA). Intervensjonsperioden varte 8 uker. Blodlipidnivå ble testet for hver pasient ved oppstart av undersøkelsen og ved begynnelsen av hver fjerde uke. Dersom målingene viste at pasienten hadde en AA: EPA ratio over 1 justerte forskerne doseringsstørrelsen. Deltakere ble bedt om å

spise et variert og balansert kosthold uten andre kilder til omega-3. Spørreskjemaene ADHD SC-4 og CPRS ble gjennomført av pasienten og psykiateren ved begynnelsen av uke en og etter hver fjerde uke. Ved uke 8 hadde tre pasienter AA: EPA ratio under 1 og dosen ble redusert til 15 ml per dag. 2 pasienter hadde en tilsvarende ratio mellom 1 og 1.5, det daglige inntaket til disse pasientene ble justert opp til 20 ml. Studien viser at ved slutten av intervensjonsperioden endret pasientens nivå av EPA og DHA i enkelte PL med en gjennomsnittlig faktor av 9.2 (EPA) og 2.4 (DHA). Den største reduksjon i ratio av AA: EPA i blodet til pasienter skjedde under uke 1-4 av undersøkelsen. Data fra analysen av en pasient inkludert i studien viser at denne ratioen hadde en mild reduksjon mellom uke 1-4, men returnerte til det originale nivået ved uke 8. Pasientens foreldre meldte om dårlig samsvar under uke 4-8 av intervensjonsperioden, noe som er tydelig ut fra blodplasma lipidmålingene. Bivirkning under intervensjonsfasen bestod av kun en tilbakemelding om løs mage etter uke 4 når pasienten ble bedt om å øke dagsdosen. Analyse av CPRS viste en statistisk relevant forbedring i svekkelsen i alle fire emner: oppførsel, kognitive evner og oppmerksomhet, hyperaktivitet og AD/HD indeks. Resultater fra studiet viser også en statistisk relevant korrelasjon i forhold til reduksjon av AA: EPA ratio og forbedring av symptomer.

4. Diskusjon

5 av 6 RCT-studier av de inkluderte studiene viser klinisk relevante forbedringer i alvorlighetsgraden av symptomer ved bruk av testbehandlinger bestående av omega-3 fettsyrer sammenlignet med kontrollbehandlinger. Resultater fra metaanalysen tyder på at tilskudd av både omega-3 og omega-6 bidrar med å redusere AD/HD symptomer, noe som motstrider enkelte teorier. Pilotstudien viser en svært gunstig effekt ved bruk av høyere enn konvensjonelle doser omega-3, men denne studien har også en mye høyere risiko for bias og placebo effekt og dermed en lavere grad av validitet. Ut fra dette er spørsmålet: hvorfor finnes det så begrenset godkjennelse om hvorvidt inntak av omega-3 er en effektiv behandlingsmetode? Er dette på grunn av mangel av valid forskning, eller er det pga. den begrensede effekten av omega-3 på CNS?

4.1 RCT-Studiene

Søkestreiff under litteratursøk stadiet viste et resultat studier med mye variasjon ved design, utvalgsriterier og testbehandlingsprodukt innhold. Utvalgsstørrelser i studiene er sammenlignbare og varierer fra ca. 20-190 personer. Måle metodene benyttet for primære resultater var i tillegg oftest ved bruk av godkjente spørreskjema.

4.2 Design

Det er utfordrende å sammenligne resultater fra RCT-studiene på grunn av mye variasjon i design blant enkelte studier. Studien inkluderer to enveis overkryssningsstudier med to testgrupper, en enveis overkryssningsstudie med fire intervensjonsgrupper og en treveis overkryssningsstudie med tre intervensjonsgrupper (36, 39, 40). To av studiene har parallell design med to intervensjonsgrupper og en studie har parallell design med tre intervensjonsgrupper. Ulike design vil ha ulike trusler mot validitet. Det vil si at det er uanstendig å sammenligne studiene på lik linje, til tross for at resultatene kan synes å være utvilsomt positive.

Fordelen ved overkryssningsdesign ved forskning på effekten av omega-3 på atferd er at graden av placeboeffekt er tydeligere og målbart, dette synes i studie 1 (36). Til tross for dette overveier de negative aspektene av et slikt design de positive. På grunn av randomisering, er det større sjanse for at deltagere i ulike grupper har sammenlignbare høye ratio av omega-6 til omega-3. Dersom en gruppe er behandlet med omega-3 under den første intervensjonsfasen, kan stabiliseringen av omega-6 til omega-3 nivå ha en vedvarende effekt på symptomer og dermed føre til misvisende resultater. I diskusjonsdelen av metaanalysen mener forskerne at parallellgruppedesign er optimalt for denne typen studie på grunn av en etterfølgende testbehandlingseffekt. Dette ser ut til å være et viktig moment for videre forskning (41).

4.3 Testbehandling

Sammensetningene og dosene av omega-3 fettsyrer benyttet som testbehandlingsprodukter innen RCT studiene er relativt konservative i forhold til kliniske doser av omega-3 ved behandling av psykiske lidelser som bipolar lidelse, demens, Huntingtons sykdom, schizofreni og depresjon hos voksne (46). Siden forskningen er utført på barn er det begrensede muligheter til å teste høyere doser med tanke på etiske retningslinjer. Dosen er også valgt ut fra godkjente teorier om det optimale forholdet mellom omega-6 og omega-3, et tema som er kontroversielt og diskuteres i

stor grad til nå. Pilotstudien er inkludert fordi den benytter en høyre testdose enn det som forskes på konvensjonelt, og forskerne justerer dosen ut fra mål av AA: EPA ratio hos pasienten (45). Dette ser ut til å medføre en større grad av behandlingseffekt. Dermed er disse enkelte aspektene ved pilotstudiens design gode elementer for videre forskning.

Daglige inntak av omega-3 er antatt å øke mengden av omega-3 fettsyrer i membraner. Teorier bak dette ligger i at det vil hemme AA avhengig cellesignalisering (46). Dette skjer enten direkte ved at AA blir erstattet med eikosanoid substrater av *cyklookxygenase* og *lipookxygenase* eller indirekte ved å endre ekspresjonen av proteiner involvert i cellekaskaden og cellens genekspresjon. Selv om hjernen består av en mindre andel EPA, tenkes det at EPA og DHA er like effektive med tanke på å inhibere AA-signalisert eikosanoid syntese. Dette motstrider teorier om at EPA er mer effektivt ved behandling av stemningslidelser. In vitro forskning tyder på at inntak av en høy dose av EPA over lang tid kan øke utslipp av AA fra cellemembraner, mens DHA ikke har særlig effekt. EPA og potensielt andre omega-3-flerumettede fettsyrer ser ut til å ha to forskjellige cellulære effekter og biokjemiske mål med hensyn til fosfolipid metabolismen; ved lave doser kan de øke inkorporasjon av både seg selv og omega-6 flerumettede fettsyrer i membranen, men ved høyere doser ser de ut til å redusere omega-6 innlemmelse. Resultater fra studie 5 viser ikke klinisk relevante forskjeller mellom behandlingseffekten av inntak av hovedsakelig EPA eller DHA. Som det diskuteres tidligere, kan dette oppstå på grunn av en kort intervensjonsperiode og/eller for lave doser.

4.4 Kontrollbehandling

RCT-studienes og metaanalysens forskningsartikler beskriver innholdet og utseendet til kontrollbehandlingsproduktet brukt i undersøkelsene i ufullstendig (36, 37, 38, 39, 40, 41). Studie 3 belyser heller ikke om innholdet eller utseendet (38). Maskering av kontrollprodukter er essensielt for validiteten av en klinisk undersøkelse og bør dokumenteres mer presis slik at den vitenskapelige kommunen kan bedre tolke resultater fra undersøkelsen. Ufullstendig rapportering fører til mistanke om at foreldre, og muligens deltakere, er klare over at de er i kontrollgruppen. I dette tilfellet vil det føre til misvisende resultater. Dersom kontrollbehandlingsproduktet ikke er identisk med den testbehandlingsproduktet kan det føre til presentasjon av bias ved utfylling av spørreskjema og invaliditet i resultatene.

4.5 Varighet av intervensjonsperioder

Resultatene tyder det på en korrelasjon mellom varighet av intervensjonsperioden og klinisk relevante behandlingseffekt. Dette kan være p.g.a. en forlenget virkningstid før omega-3 behandling viser effekt på symptomer. Dersom deltakeren har en høy ratio av omega-6 til omega-3 i utgangspunktet av intervensjonsperioden vil det ta lengre tid før ratioen stabiliseres og før omega-3 tilskuddet påvirker pasientens atferd. Studier med lengre intervensjonsperioder (studie 2 og studie 3) viser resultater med større grad av statistisk relevans (35, 36). Det kan være p.g.a. av at det tenkes å ta opp mot tre måneder for hjernen å gjenopprette optimale PUFA ratio ved behandling av omega-3 mangel (32). Kun 2 av 6 RCT-studier inkludert har testperioder som varer lengre enn 3 måneder (studie 3 og studie 4) (38, 39).

Det er utfordrende å sammenligne behandling med umettede fettsyrer direkte med medikamentell behandling. Det er midlertidig mye diskusjon om den optimale

doseringsmengden og virkningshastighet/varighet angående omega-3 ved behandling. Studie 3 viser resultater som kan støtte visse teorier angående virkningstid. Ved medikamentell behandling med metylfenidat regner man med en 75% responsrate. (45) Medikamentet har en rask virkning (innen en time) og skal vare i 12 timer. Under medikamentets virkningstid viser det en reduksjon av symptomer ofte over 50%. Analyse av frafall vises å være høyere i studien der medikamentell behandling ikke er tillatt (studie 1) og dette kan være pga. en lengre virkningstid før omega-3 viser å dempe symptomer effektivt. Avhengig av alvorlighetsgraden av symptomer hos enkelte barn, kan testperiodens varighet ha vært for lang for deltakeren å gå uten medisinsk behandling. Spørsmålet er da om omega-3 kan benyttes som tilleggsbehandling og om man da vil se ytterlige forbedringer i symptomer, eller om medikamentell behandling kan overlappes med omega-3 behandling dersom pasienten ønsker å bytte behandlingsmetode.

4.6 Målemetoder

Spørreskjemaer ansees å være en mindre troverdig målemetode for resultater. Foreldre, lærere og psykiatere inkludert i studiene har tatt subjektive beslutninger om alvorlighetsgraden av deltakerens AD/HD symptomer. Dette gjør det vanskelig å ta absolutte beslutninger om behandlingseffekt. Deltagere blir bedømt på en ordinalnivås rangeringskala basert på subjektiv standard. I noen tilfeller kan det tenkes at oppførselen av et barn med AD/HD kan ansees å være meget bra ut fra barnets utgangspunkt, mens samme type oppførsel vil anses å være normalt hos et barn uten AD/HD. Denne forskjellen kan føre til en feil representasjon i resultater fra studier som sammenligner resultater fra barn med og uten AD/HD, forskjellige del typer av AD/HD og AD/HD med tilstedeværelse av komorbide lidelser (studie 4 og studie 5) (39, 40).

Rangering av barnets atferd kan også påvirkes av foreldre/lærere/psykiaterens sinnstilstand. Dersom spørreskjema ble utfylt av både foreldre og lærere fantes det ofte ikke statistisk relevante resultater fra spørreskjemaer utfylt av lærere (studie 1, studie 2, studie 3) (36, 37, 38). Dette kan være pga. lærerens mer objektive tilnærming til, og høyere forventninger av barnet i klasserommet.

4.7 Forskjeller i effekt ved ulike symptomer

Resultater fra studie 3 viser klinisk sett relevante funn som støtter teorien angående omega-3 som en effektiv behandlingsmetode ved nesten alle kategorier av AD/HD symptomer (38).

Resultatene viser en statistisk relevant forskjell i forhold til forbedring av hyperaktivitet-impulsivitet ved medikamentell behandling i forhold til omega-3 behandling. Studie 4 viser lignende resultater; omega-3 synes å ha bedre effekt på resultater fra spørreskjemaer angående oppmerksomhet. Noe som indikerer at behandling med omega-3 PUFA muligens ikke er like effektiv for å kontrollere AD/HD symptomer relatert til hyperaktivitet. Dette fører til spørsmål om omega-3 tilskudd har større fysiologiske effekter på visse dopaminerge systemer og er dermed bedre egnet til AD/HD deltyper uten hyperaktivitet. Pasienter med ulike diagnoser av AD/HD deltyper bør muligens behandles ved bruk av ulike metoder ergo omega-3 er kanskje bedre egnet ved behandling av visse deltype diagnoser.

4.8 Bivirkninger ved inntak av testbehandlingsdoser

Som man ser fra resultatene tyder det på en lav forekomst av bivirkninger ved inntak av omega-3 fettsyrer i motsetning til bruk av sentralstimulerende medikamenter. Dette kan være pga. at omega-3 fettsyrer er tenkt å ha vært en større andel av kosten en det normalt sett er per dags dato

i vestlige land. Teorier om dette mener at menneskekroppen har evolusjonærmessig vært avhengig av en større grad av omega-3 fettsyrer for å opprettholde optimal funksjon (29). Siden mennesker har i de siste årtusen migrert innlands og kostholdet har endret med samme hastighet som teknologi, har inntaket av omega-3 blitt betydelig redusert. Dermed ved å øke inntaket av omega-3 være naturlig og medføre få bivirkninger. Dette fører til spørsmål om mål av PUFA ratio og stabilisering av omega-3 mangel være et tiltak ved fremtidige behandlingsforløp.

4.8 Effekt på barn uten AD/HD

Studie 2 tyder på at omega-3 tilskudd kan føre til forbedring i AD/HD symptomer hos friske barn med gjennomsnittlig lavere leseevner (37). Resultater fra denne studien viser en statistisk relevant forbedring i symptomer relatert til AD/HD etter intervensjonsbehandling, men det fantes ikke en statistisk relevant forbedring på deres leseevner. Dette tyder på at daglige inntak av omega-3 kan føre til betydelige endringer hos friske mennesker på lik linje som for AD/HD pasienter.

4.9 Frafall

Studie 1 og studie 3 har en høy prosentandel frafall (36, 39). Studie 1 har også relativt kort intervensjonsperiode og eksperimentbehandling periode (36). Det belyses kun om en årsak til frafall i forskningsartikkelen, og dette var på grunn av vanskeligheter med å svelge kapslene. Siden utvalgsstørrelsen for denne studien var så få som 37 deltakere er en så høy prosent andel frafall en stor trussel til reliabiliteten av resultatene. Forskningsartikkelen av studie 6 belyer ikke om prosent frafall fra undersøkelsen, noe som gjør at denne studien har en større risiko for bias og resultater må vurderes med tvil.

4.10 Metaanalysen

Forskerne beskriver i metaanalysen at det finnes en stor variasjon av innhold og doser i eksperimentelle behandlinger, inklusjonskriterier og utvalgsstørrelser ved studier angående effekten av PUFA på AD/HD symptomer (43). Det gjør at enkelte studier blir vanskelige å sammenligne med hverandre.

I forskningsartikkelen belyses det om en uklar risiko for bias i resultatene og a. manglende dokumentering i forskningsartiklene. De forklarer at beskrivelse av metoder om studiedesign og allokering er utilstrekkelig forklart i majoriteten av forskningsartiklene. I tillegg, dersom studien er dobbeltblindet er prosedyren til dette sjeldent utfyllende forklart. Siden alle studiene ikke kunne sammenlignes på lik linje, er resultater delt opp i mange ulike delanalyser som undersøker studier av samme type.

Resultater fra denne studien er også motstridene med enkelte teorier forsket på i denne litteraturstudien. Metaanalysen tyder på en klinisk effekt kun ved bruk av omega-3/6 tilskudd. Ved en nærmere undersøkelse av litteratur ble det funnet forskning som støtter disse funnene. Omega-6 fettsyren *gammalinolensyre* (GLA) er forløperen til antiinflammatoriske eikosanoider. Som man ser i figuren fra innledningen som illustrerer desaturasjon og eikosanoid dannelse (figur 4) er GLA forløperen til produksjon av inflammatoriske eikosanoider. GLA er også forløper til *dihomogammalinolensyre* (DGLA) som ser ut til å føre til antiinflammatorisk effekter. Det ser også ut til positiv påvirkning på gen ekspressjon som fører til regulering av

matriksproteiner relatert til immunforsvaret og celledød (57). Dette vil si at ved høye doser av omega-3 fettsyrer og en lavere dose GLA vil føre til positive effekt på signaltransmisjonssystemene og blodgjennomstrømning i frontalkorteks ergo gode resultater ved behandling av AD/HD relaterte symptomer. Dette skjer hovedsakelig fordi den overveldende mengden men omega-3 fettsyrer benytter enzymene nødvendig for desaturasjon og forlengelse og en mindre grad av GLA blir omdannet til AA. Dette forårsaker dannelsen av inflammatoriske eikosanoider og fremmer dannelsen av antiinflammatoriske omega-6 avhengige eikosanoider.

5. Konklusjon

5 av 6 RCT-studier viser klinisk relevante behandlingseffekter i alvorlighetsgrad av symptomer ved behandling med omega-3. Metaanalysen tyder på klinisk relevant behandlingseffekt ved bruk av et kombinert omega-3/6 tilskudd. Pilotstudien tyder på betydelige endringer i forhold til forbedring av symptomer ved inntak av høye doser av omega-3.

Per i dag er ikke omega-3 ansett som en klinisk relevant behandlingsmetode ved AD/HD, p.g.a. manglende validitet i vitenskapelig forskning. Forskning til nå tyder på at et daglig inntak av kliniske doser med omega-3 virker dempende på symptomer relatert til AD/HD hos barn og ungdom. Resultater fra studien tyder på at omega-3 potensielt kan ha ytterligere effekt ved behandling over lengre tid og ved høyere doser. Det tyder også på at inntak av omega-3 tilskudd er en gunstig komplementær behandlingsmetode, ved AD/HD fordi det viser å ha milde bivirkninger og medikamentelle interaksjoner er minimale. For å optimalisere behandlingseffekt samt hindre utbrudd av alvorlige bivirkninger er videre forskning betydningsfullt.

I forhold til videre forskning er det fremdeles ett behov for RCT-studier med lengre intervensjonsperioder, mer kontroll av eksterne variabler, og mer valide målemetoder av alvorlighetsgrad av utfall av symptomer. Teoretiskbakgrunn og resultater fra metaanalysen viser at det er relevant med videre forskning på effekten av inntak av en høyere dose EPA i kombinasjon med GLA, for å finne den mest effektive behandlingsdosen

Referanser

1. Ferrier DR, Harvey RA. Biochemistry. 6. utg. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2014. 4 s.
2. Gottesmann C. GABA mechanisms and sleep. [internett]. National Center for Biotechnology Information. U.S. National Library of Medicine; 2002 [hentet 2016-04-06]. Tilgjengelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11983310>
4. Dietrichs E, Gundersen V. Glutamat – hjernens viktigste transmitter [internett]. Tidsskrift for Den norske legeforening. Den norske legeforening; 2006 [hentet 2016-04-06]. Tilgjengelig fra <http://tidsskriftet.no/article/1439475/>
5. Lundberg N. oljeraffinering – Store norske leksikon [internett]. Oljeraffinering. Det Store Norske Leksikonet; 2009 [hentet 2016-04-06]. Tilgjengelig fra: <https://snl.no/oljaffinering>
6. Utredning, behandling og oppfølging av personer med psykoselidelser [internett]. 5 Samtidige lidelser (komorbiditet) -. Helsedirektoratet; [hentet 2016-04-06].Tilgjengelig fra: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/psykoselidelser/samtidige-lidelser>
7. ADHD/Hyperkinetisk forstyrrelse – Nasjonal faglig retningslinje for utredning, behandling og oppfølging [internett]. Helsedirektoratet. 2016 [hentet 2016-01-19]. Tilgjengelig fra: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/adhd>
8. ADHD: hva er det? [internett]. Helsebiblioteket. no. folkehelseinstituttet; 2014 [hentet 2016-01-19]. Tilgjengelig fra: <http://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/psykiskhelse/Adhdhvaerdet>
9. Stor geografisk variasjon i forekomst av autisme og AD/HD [internett]. Folkehelseinstituttet. 2013 [hentet 2016-01-19]. Tilgjengelig fra: http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=239&trg=Content_6496&Main_6157=6261:0:25,5726>MainContent_6261=6496:0:25,5729&Content_6496=6178:107684:25,5729:0:6562:1:::0:0
10. Barkley RA. A Critique of Current Diagnostic Criteria for Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics [elektronisk artikkel]. 1990 [hentet 2016-4-25] ;11(6). Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2289969>
11. Gillies D, KH Sinn J, S LAD S, J Leach M, J Ross M. Polyunsaturated fatty acids (PUFA) for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents [elektronisk artikkel]. 2012 [hentet 2016-4-25]. Tilgjengelig fra: <http://onlinelibrary.wiley.com/enhanced/doi/10.1002/14651858.CD007986.puB2>
12. Willcutt E. The Etiology of ADHD: Behavioral and Molecular Genetic

Approaches [elektronisk artikkel]. SpringerReference . 2006 [hentet 2016-04-25];53(1):5–20. Tilgjengelig fra:

http://psych.colorado.edu/~willcutt/pdfs/willcutt_adhd_genetics_inpress.pdf

13. Hallowell EM, Ratey JJ. Delivered from distraction: getting the most out of life with attention deficit disorder. New York: Ballantine Books; 2005. s. 74. s

8. Symptoms and Diagnosis [internett]. Center for Disease and Control Prevention; 2016 [hentet 2016-04-25]. Tilgjengelig fra:

<http://www.cdc.gov/ncbddd/adhd/diagnosis.html>

14. Screening and Diagnostic Tools for Use With Children [internett]. ADHD&YOU. [hentet 2016-04-25]. Tilgjengelig fra: <http://www.adhdandyou.com/hcp/childrenadhdscreeing.aspx>

15. Brites C, Salgado-Azoni CA, Ferreira TL, Lima RF, Ciasca SM. Development and Applications of the SWAN Rating Scale for Assessment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Literature Review. [elektronisk artikkel] *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. Associação Brasileira De Divulgação Científica, 2015. [hentet 2016-02-05]. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4671522/>

16. Strengths and Weaknesses of ADHD Symptoms and Normal Behavior Rating Scales (SWAN) [internett]. DefiniPoint. [hentet 2016-04-25].

Tilgjengelig fra:

https://www.attentionpoint.com/x_upload/media/images/swandescriptionquestions.pdf

17. Malt U. Psykofarmaka [internett]. Store Norske leksikon. [hentet 2016-04-25].

Tilgjengelig fra: <https://snl.no/psykofarmaka>

18. Hva er Ritalin? [internett]. Stiftelsen for en stoffri verden. [hentet 2016-04-20]]Tilgjengelig fra: http://no.drugfreeworld.org/drugfacts/ritalin.html#footnote1_66qkt99

19. Behandling [internett]. ADHD guide. [hentet 2016-04-20].

Tilgjengelig fra: <http://www.adhdguide.no/behandling.html>

20. Medisiner for å behandle ADHD hos barn [internett]. IW olobot, Helse.

Norsk medisinsk senter. [hentet 2016-04-20] Tilgjengelig fra:

<http://o.oolco.com/emne/adhd/medisinerforabehandleadhdhosbarn>

21. For parents [internett]. ADHD | Strattera (atomoxetine). Strattera®; 2013

[hentet 2016-04-25]. Tilgjengelig fra: <http://www.strattera.com/>

22. ADHD Educational Institute [internett]. ADHD Epidemiology. Shire; [hentet 2016May10].

Retrieved from: <http://www.adhd-institute.com/burden-of-adhd/epidemiology/comorbidities/>

23. Mayo Clinic Staff. Attentiondeficit/hyperactivity disorder (ADHD) in children [internett]. MAYO CLINIC. [hentet 20160420]. Tilgjengelig fra: <http://www.mayoclinic.org/diseasesconditions/adhd/diagnosistreatment/treatment/txc20196197>
24. Omega i kroppen [internett]. Fettsyrer og signalstoffer. BioActive Foods AS; [hentet 2016-05-04]. Tilgjengelig fra: <http://www.1life63.com/no/omega-i-kroppen-fettsyrer-og-signalstoffer/fettsyrer-og-signalstoffer>
25. Pereira H, Barreira L, Figueiredo F, Custódio L, Vizetto-Duarte C. Polyunsaturated Fatty Acids of Marine Macroalgae: Potential for Nutritional and Pharmaceutical Applications [internett]. marine drugs. MDPI; 2012 [hentet 2016-05-04]. Tilgjengelig fra: <http://www.mdpi.com/1660-3397/10/9/1920/htm>
26. Schuchardt JP, Huss M, Stauss Grabo M, Hahn A. Significance of longchain polyunsaturated fatty acids (PUFAs) for the development and behaviour of children. European Journal of Pediatrics Eur J Pediatr. [elektronisk artikkel]. 2009 [hentet 2016-04-25] Dec;169(2):149–64. Tilgjengelig fra: <http://link.springer.com/article/10.1007/s0043100910358#page2>
27. Simopoulos AP. The Importance of the Omega6/Omega3 Fatty Acid Ratio in Cardiovascular Disease and Other Chronic Diseases. Experimental Biology and Medicine [internett]. 2008Jan [hentet 2016-04-25];233(6):674–88. Tilgjengelig fra: <http://ebm.sagepub.com/content/233/6/674>
28. Gillingham L. The metabolic fate of alpha linolenic acid (ALA) - IHP [internett]. Integrated Health Practicioners. IHP Magazine Inc.; 2013 [cited 2016May4]. Tilgjengelig fra: <http://ihpmagazine.com/the-metabolic-fate-of-alpha-linolenic-acid-ala-2/>
29. Haag M. Essential fatty acids and the brain. Can J psychiatry [elektronisk artikkel]. 2003Apr [hentet 2016-04-25];48(3):195–203. Tilgjengelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12728744>
30. Kidd PM. Omega3 DHA and EPA for Cognition, Behavior, and Mood: Clinical Findings and Structural Functional Synergies with Cell Membrane Phospholipids. Alternative Medicine Review [elektronisk artikkel]. 2007Nov3 [hentet 2016-04-25]; 12 (3) Tilgjengelig fra: <http://www.altmedrev.com/publications/12/3/207.pdf>
31. Chalon S, Vancassel S, Zimmer L, Guilloteau D, Durand G. Polyunsaturated fatty acids and cerebral function: Focus on monoaminergic neurotransmission. Lipids [elektronisk artikkel]. 2001 [hentet 2016-04-25];36(9):937–44. Tilgjengelig fra: <http://link.springer.com/article/10.1007%2fs1174500108047>
32. Richardson A. Omega 3 Fatty acids in ADHD and related neurodevelopmental disorders. Int Psychiatry [elektronisk artikkel]. National Center for Biotechnology Information. U.S. National Library of Medicine; 2006 [hentet 2016-04-25]. Tilgjengelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16777670>

33. Bekarog M, Asian Y, Gedik Y, Deger O, Mocan H, Erduran E, et al. Relationships Between Serum Free Fatty Acids and Zinc, and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Research Note. *J Child Psychol & Psychiat* *Journal of Child Psychology and Psychiatry* [elektronisk artikkel]. 1996 [hentet 20160411];37(2):225–7. Tilgjengelig fra: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.14697610.1996.tb01395.x/abstract>
34. Burgess S, Peck PC. Long Chain Poly Unsaturated Fatty Acids in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2000 [elektronisk artikkel]. Jan;71(1)327330 [hentet 20160425] Tilgjengelig fra: <http://ajcn.nutrition.org/content/71/1/327S.short>
35. Stevens L, Zhang W, Peck L, Kuczek T, Grevstad N, Mahon A, et al. EFA supplementation in children with inattention, hyperactivity, and other disruptive behaviors. *Lipids* [elektronisk artikkel]. 2003 [hentet 2016-04-25] ;38(10):1007–21. Tilgjengelig fra: <http://link.springer.com/article/10.1007%2fs1174500611550>
36. Knab AM, Lightfoot JT. Does the difference between physically active and couch potato lie in the dopamine system? *Int J Biol Sci* 2010 [elektronisk artikkel]; 6(2):133150.[hentet 2016-04-25] Tilgjengelig fra: <http://www.ijbs.com/v06p0133.htm>
37. Chalon S, et al. Polyunsaturated fatty acids and cerebral function: focus on monoenergetic neurotransmission. *Lipid*. 2001. Sept; 36(9) 93744
38. Sagvolden T, Borgå Johansen E, Aase H. Fra forskningsfronten: Attention Deficit Hyperactivity Disorder (AD/HD) integrerte funn fra laboratoriestudier [internett]. Norsk Atferdsanalytisk Forening. Diskriminanten; [hentet 2016-04-25]. Tilgjengelig fra: <http://www.nta.atferd.no/loadfile.aspx?idfile=523>
39. Midtland M, Glad A. Informasjonsbearbeiding og beslutningstaking; en gjennomgang av litteratur [internett]. TØI; 1998 [hentet 2016-05-04]. Tilgjengelig fra: <https://www.toi.no/getfile.php?mmfileid=8816>
40. Tangen L. Oppsummering [internett]. NTNU: Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet. VIKa; 2011 [hentet 2016-05-02]. Tilgjengelig fra: <http://www.ntnu.no/viko/kildekritikk/oppsummering>
41. Reekum RV, Streider DL, Konn DK. Applying Bradford Hill's Criteria for Causation to Neuropsychiatry [internett]. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*: Vol 13, No 3. American Psychiatric Association; 2001 [hentet 2016-04-28]. Tilgjengelig fra: <http://neuro.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/jnp.13.3.318>
42. Ross BM, Seguin J, Siewerda LW. Lipids in Health and Disease [internett]. Omega-3 fatty acids as treatments for mental illness: which disorder and which fatty acid? *BioMed Central*; 9ADAD [hentet 2016-04-28]. Tilgjengelig fra: <http://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-511x-6-21>

43. Glossary [internett]. Consort - Transparent reporting of trials. Koneka; [hentet 2016-04-28]. Tilgjengelig fra: <http://www.consort-statement.org/resources/glossary>
44. Aalen OO. Statistiske metoder i medisin og helsefag: Odd O. Aalen (red.). Oslo: Gyldendal akademisk; 2006. 11 s.
45. Bélanger SA, Vanasse M, Spahis S, Sylvestre MP, Lippe S, l'Heureux F, et al. Omega3 fatty acid treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder: A randomized, doubleblind, placebocontrolled study. *Paediatrics & Child Health* . 2009;14(2):8998. Tilgjengelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19436468>
46. Richardson AJ, Burton JR, Sewell RP, Spreckelsen TF, Montgomery P. Docosahexaenoic Acid for Reading, Cognition and Behavior in Children Aged 7–9 Years: A Randomized, Controlled Trial (The DOLAB Study). Scott JG, ed. *PLoS ONE* . 2012;7(9):e43909. doi:10.1371/journal.pone.0043909. :Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3435388/>
47. Dashti N, Hekmat H, Soltani HR, Rahimdel A, Javaherchian M. Comparison of Therapeutic Effects of Omega3 and Methylphenidate (Ritalin ®) in Treating Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder [elektronisk artikkel]. *Iranian Journal of Psychiatry and Behavioral Sciences*. 2014;8(4):711. Tilgjengelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4364471/>
48. Bos DJ, Oranje B, Veerhoek ES, et al. Reduced Symptoms of Inattention after Dietary Omega3 Fatty Acid Supplementation in Boys with and without Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Neuropsychopharmacology* . 2015;40(10):22982306. doi:10.1038/npp.2015.73. Tilgjengelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4538345/>
49. Milte CM, Parletta N, Buckley JD, Coates AM, Young RM, Howe PRC. Eicosapentanoic and docosahexanoic acids, cognition, and behavior in children with attentiondeficit/Hyperactivity disorder: A randomized controlled trial. *Nutrition* [elektronisk artikkel]. 2011Dec15 [hentet 2016-04-23];28:670–7. Tilgjengelig fra: [http://www.nutritionjrnal.com/article/s08999007\(12\)000020/pdf](http://www.nutritionjrnal.com/article/s08999007(12)000020/pdf)
50. Salehi B, Mohammadbeigi A, Sheykholeslam H, Moshiri E, Dorreh F. Omega3 and Zinc supplementation as complementary therapies in children with attentiondeficit/hyperactivity disorder [elektronisk artikkel]. *Journal of Research in Pharmacy Practice*. 2016 [hentet 2016-04-25]. Retrieved from: <http://doi.org/10.4103/2279042x.176561>
51. Gillies D, Sinn JKH, Lad SS, Leach MJ, Ross MJ. Polyunsaturated fatty acids (PUFA) for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, [elektronisk artikkel]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* ; [hentet 2016-04-25].

Tilgjengelig fra:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.cd007986.pub2/epdf/standard>

52. Sorgi PJ, Hallowell EM, Hutchins HL, Sears B. Effects of an Openlabel pilot study with highdose EPA/DHA concentrates on plasma phospholipids and behavior in children with attention deficit hyperactivity disorder. Nutrition Journal [elektronisk artikkel]. 2007Jul13 [hentet 2016-04-25];6(1):16.

Tilgjengelig fra: <http://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/14752891616>

53. Arnold LE. Methylphenidate vs. amphetamine: Comparative review . Methylphenidate vs amphetamine: Comparative review [elektronisk artikkel]. 2000Jan [hentet 2016-04-23];3(4):200–11. Tilgjengelig fra:

http://kb.osu.edu/dspace/bitstream/handle/1811/51577/fac_arnolde_jattentiondis_2000_3_4.pdf?sequence=1

54. Grosso G, Galvano F, Marventano S, Malaguarnera M. Omega3 Fatty Acids and Depression: Scientific Evidence and Biological Mechanisms [elektronisk artikkel]. <http://www.hindawi.com/journals/omcl/2014/313570/>. Hindawi Publising Corporation; 2014 [hentet 20160421]. Tilgjengelig fra: <http://www.hindawi.com/journals/omcl/2014/313570/>

Vedlegg

Vedlegg 1

Vedlegg 1: Oversikt over viktige elementer av RCT-studiene						
Studie	1	2	3	4	5	6
År	2009	2012	2014	2015	2015	2016
Land	Canada	UK	Iran	Nederland	Australia	Iran
*n=	26	359	85	79	87	150
Frafall	30%	2%	51,7%	4%	3%	Ikke oppgitt.
Utvalg med AD/HD diagnose	JA	NEI	JA	JA	JA	JA
Utvalg uten AD/HD diagnose	NEI	JA	NEI	JA	JA	NEI
Studiedesign	Enveis-overkryssning	Parallell	Parallell	enveis-overkryssning	Tre-veis-overkryssning	Parallell
Varighet på eksperimentell periode	8 uker	16 uker	48 uker	8 uker	12 uker	8 uker
Testbehandling	* PL: 25mg. EPA:250mg. DHA: 100mg. Alfa-Tokoferol: 3.75 U	DHA: 600mg.	Ritalin: 0,3-1 mg/kg DHA: 1000mg.	EPA: 650mg. DHA: 650mg.	1) EPA:1109mg DHA:100mg 2) DHA:1032mg. EPA: 264mg.	Ritalin: 0,3-1 mg /kg. kroppsvekt EPA:***100, 200 eller 400mg.
Placebobehandling	70% (500 mg) LA, 20% oleic acid (L:O). 5% av både PAM og r AS.	Korn og soyaolje.	Ikke angitt.	Margarin.	1467 mg. LA	1) Ritalin + sukker. 2) Ritalin + 22 mg. ZnSO
Målemetode	SWAN, CPRS	SWAN, CPRS	CPRS, CTRS	SWAN, CBCL	CPRS	CPRS
Skjema utfylt av lærere	JA	JA	JA	NEI	NEI	NEI
Skjema utfylt av foreldre/foresatte	JA	JA	JA	JA	JA	JA
Statistisk relevante resultater	JA	JA	JA	JA	NEI	JA

Beskrivelse av tabell:

*n= Antall deltakere som fullførte studiet.

**Dosering basert på deltakers vekt: 16-25 kg- 2 kapsler, 26 -35 kg- 3 kapsler og 36- 45 kg- 4 kapsler.

***100 mg EPA for barn <25 kg, 200 mg til 26-35 kg, og 400 mg for barn > 35 kg/daglig.

Vedlegg 2

Vedlegg 2: Oversikt over alle studiene inkludert i metaanalysen.	
Forfatter (et al.), år	Studie tittel
Aman, 1987	“The effects of essential fatty acid supplementation by Efamol in hyperactive children”
Arnold, 1989	“Potential link between dietary intake of fatty acids and behavior: pilot exploration of serum lipids in attention-deficit hyperactivity disorder”
Belanger, 2009	“Gamma-linolenic acid for attention-deficit hyperactivity disorder: placebo-controlled comparison to D-a”
Brue, 2001	“omega-3 fatty acid treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study”
Gustaffson, 2010	“The use of a dietary supplement combination and an essential fatty acid as an alternative and complementary treatment for children with attention-deficit/hyperactivity disorder” “EPA supplementation improves teacher-rated behaviour and oppositional symptoms in children with ADHD”
Hamazaki, 2004	“The effect of docosahexaenoic acid-containing food administration on symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder - a placebo-controlled double-blind study”
Hirayama, 2004	“Effect of docosahexaenoic acid-containing food administration on symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder - a placebo-controlled double-blind study”
Johnson, 2009	“omega-3/omega-6 fatty acids for attention deficit hyperactivity disorder: a randomized placebo-controlled trial in children and adolescents”
Manor, 2011	“The effect of phosphatidylserine containing omega3 fatty-acids on attention-deficit hyperactivity disorder symptoms in children: a double-blind placebo-controlled trial, followed by an open-label extension”
Raz, 2009	“The influence of short-chain essential fatty acids on children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a double-blind placebo-controlled study”
Sinn, 2007	“Polyunsaturated fatty acid supplementation for ADHD symptoms: response to commentary EFA supplementation in children with inattention, hyperactivity, and other disruptive behaviors”
Stevens, 2003	“Correlation between changes in blood fatty acid composition and visual sustained attention performance in children with inattention: effect of dietary n-3 fatty acids containing phospholipids”
Vaisman, 2008	“A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder”
Voigt, 2001	