

Fra forskningsfronten: Attention Deficit Hyperactivity Disorder (AD/HD) integrerte funn fra laboratoriestudier.

**Et besøk på Fysiologisk Institutt ved
Universitetet i Oslo.**

Den 12. oktober 2000 fikk redaksjonen, etter nøye planlegging, anledning til å avlegge Professor Terje Sagvolden og hans forskningsgruppe et besøk. Vi ble møtt av en hjertelig velkomstkommité som til vår overraskelse hadde satt av det meste av arbeidsdagen til å vise oss rundt og innvie oss i deres forskningsprosjekter. Foruten professor Sagvolden selv bidro doktorgradskandidatene Heidi Aase og Espen Borgå Johansen til å gjøre besøket svært hyggelig og informativt for oss.

“The origin of the laboratory”

Terje Sagvolden startet med et innledende spørsmål: Om vi kjenner til barneboka der AD/HD første gangen er beskrevet? Han kan etter en liten pause informere oss i redaksjonen at AD/HD første gangen ble beskrevet i 1845 i ”Die geschichte von Zaptel Philip” i barneboka ”Der Struwelpeter” av Hoffmann, og viser oss en tegning fra boka av en gutt i kaotiske omgivelser.

Sagvolden kan fortelle at han først begynte å interessere seg for små hjerneskader som student på Psykologisk institutt i 1968/69, i en tid hvor det fremdeles ble antatt at hyperaktivitet hos barn skyldtes hjerneskader. Etter grunnfag i psykologi i 1964/65, vurderte han hva han ønsket å gjøre videre, og om han i det hele tatt ville fortsette med psykologi.

Møtet med andre forskere som Per Andersen, Terje Lømo, Tim Bliss og Holger Ursin, ble tungen på vektskålen. Slike forskeres innfallsvinkler med hensyn til hvordan man kunne studere kliniske problemer bidro til å styrke troen på psykologi som fag tilstrekkelig til at han fortsatte sine studier og sin profesjonelle karriere. Systematiske undersøkelser av hvordan hjernen arbeider i tilknytning til læring og hukommelse, systematisk

undersøkelse av atferd, det biologiske grunnlaget for emosjoner og kognitiv psykologi var grunnleggende for studiene. Selv studier av slike kompliserte prosesser kan konsentreres om modeller med enklere nervesystem enn det mennesker har. Utfordringen ble dermed å finne metoder som kunne brukes komparativt og å finne fram til egnede dyremodeller.

I Europa ble de fleste dyrestudier på den tiden gjennomført i labyrinter og i såkalte ”open field” forsøk. Disse metodene var åpenbart ikke presise nok til å kunne studere hvordan nevroner og celler virker på hverandre.

Prof. Sagvolden fikk anledning til å arbeide sammen med A. Charles Catania ved University of Maryland, Baltimore County i 1974, og fikk slik også omfattende opplæring i operant psykologi; verktøyene, begrepene og metodeoppsettene. Sagvolden beskriver operante metoder som det mest betydningsfulle bidraget til den nyere psykologien, og sammenligner dem med et ”elektronmikroskop” i studiet av atferd (se også intervju i *European Psychologist*, vol. 5, No. 2, June 2000, pp. 149 – 152).

Vel tilbake i Norge ble han i 1976 fortalt om en ung forsker, Stein Knardahl, som studerte stress gjennom å se på blodvolum og blodtrykk. Dyremodellen som ble anvendt i studiene, spontant hypertensive rotter (SHR), hadde som navnet tilsier forhøyet blodtrykk og forhøyet blodvolum. I tillegg til dette viste disse rottene seg også å være hyperaktive. SHR som dyremodell for AD/HD er siden validert gjennom en rekke studier. Sagvolden har en utstrakt publikasjonsliste, bygget opp gjennom en årrekke – og det produseres stadig nytt materiale for internasjonal publikasjon.

Forskningsprogrammet inkluderer også utstrakt internasjonalt samarbeid. Sagvolden kan fortelle at det blant annet ble avholdt internasjonale møter i 1985 og 1987, noe som igjen ble bakgrunnen for opprettelsen av nettverk for AD/HD i Europa. Videre ble det i tillegg for bare ca 3 år siden, opprettet et afrikansk nettverk. I alle studiene er operante teknikker vesentlig, slik at samme type instrumenter og analyser anvendes i alle studiene.

Som en introduksjon og som et bakteppe til presentasjonen av de aktuelle studiene som drives i regi av Sagvolden presenterer vi i all korthet noen av begrunnelsene for denne type studier. I presentasjonen av studiene har vi funnet det best at de involverte selv har stått for formuleringene – dere vil snart forstå hvorfor.

Fordeler med en dyremodell

- Enklere nervesystem
- Mer oversiktlig genetik (Som en kuriositet fikk vi vite at menneskene har felles genetisk materiale med Gjær 36 % (sic), Rotter 95% og menneskeaper 99%)
- Bedre kontroll med utviklings- og læringshistorie
- Enklere å finne kontrollgrupper
- Enklere å ha kontroll med eksperimentelle betingelser

- Muliggjør intervensjoner som av etiske, metodiske og/eller økonomiske grunner ikke kan gjøres med mennesker (for eksempel utprøving av medikamenter og lesjonsstudier)

Operante metoder

- Muliggjør studiet av enkeltaspekter ved atferd
- Muliggjør større grad av kontroll med eksperimentelle betingelser
- Felles sett av begreper uavhengig av hvilket fenomen man studerer
- Universelle atferdsfenomener kan studeres i alle levende organismer: muliggjør komparative forskningsprogrammer
- Objektive metoder muliggjør replikasjon av studier og funn

Etablerte funn og teoretisk bakgrunn

Tidligere studier av barn med AD/HD viser:

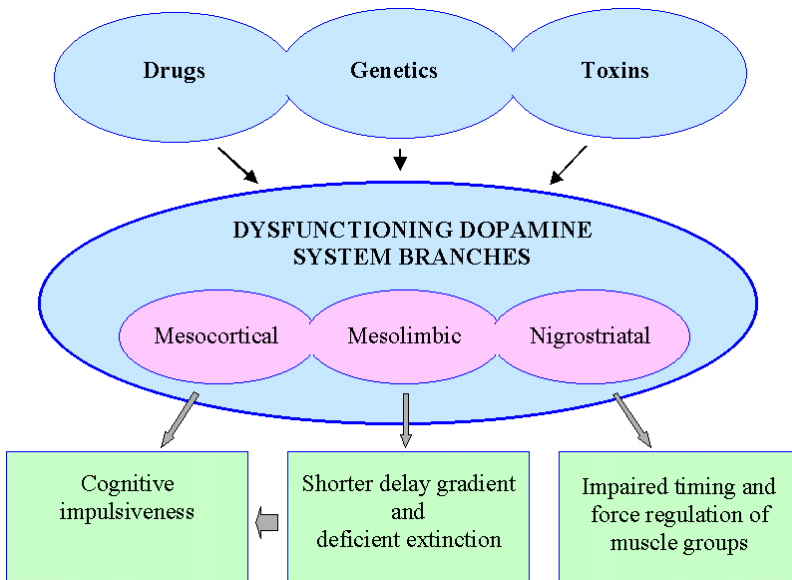
- 1) de er mindre sensitive til endringer i belønningsbetingelser enn andre barn (Kollins et al., 1997)
- 2) de fungerer som andre barn under kontinuerlig forsterkning, men gjør det dårligere enn andre under intermitterende forsterkning (Douglas & Parry, 1994)
- 3) de velger konsekvent en liten forsterker som kommer med én gang, mens andre barn velger en stor forsterker de må vente litt på (Rapport et al., 1986; Sonuga-Barke)
- 4) de kan ikke vente med å respondere når dette kreves for å oppnå en forsterker (Gordon, 1979)
- 5) de er mer sensitive til umiddelbare forsterkere og styres ikke av tidligere forsterkningshistorie (Tripp & Alsop, 1999).

Tidligere studier av dyremodellen på AD/HD (SHR) viser:

SHR er hyperaktiv når forsterkertettheten er lav, mens atferden er normal ved høy forsterkertetthet (Sagvolden et al, 1993). SHR kan heller ikke vente når det kreves for å oppnå en forsterker (ved Differential Reinforcement of Low rate, DRL) (Wultz og Sagvolden, 1992; Sagvolden et al., 1989).

Teoretisk bakgrunn

I modellen (se figur nedenfor) antas det at genetikk, medikamenter/stoff og nevrotoksiner kan forårsake dysfungerende dopamin-systemer i hjernen. Dopaminsystemene, er i modellen, inndelt i tre greiner (dette fordi de ikke er uavhengige, men delvis må sees i sammenheng): det mesokortikale, det nigrostriatale og det mesolimbiske. Et dysfungerende mesokortikalt dopaminsystem vil føre til kognitiv impulsivitet, et dysfungerende mesolimbisk dopaminsystem vil føre til motoriske vansker, mens et dysfungerende mesolimbisk dopaminsystem vil føre til endrete forsterknings- (kortere delay-of-reinforcement gradient) og ekstinksjonsprosesser.



Studiene

Espen B. Johansen som tidligere var ansatt på Torshov kompetansesenter i 2 ½ år ved teamet som arbeidet med vanskegruppene AD/HD, Tourette syndrom og beslektede vanskeområder. Han forklarer sitt prosjekt slik:

Det mesolimbiske systemet er mest interessant for min studie der vi undersøker virkninger av intrakraniell selvstimulering (ICSS) (dvs. en forsterker gitt direkte til det mesolimbiske system i form av en ørliten strømpuls) på SHR. Gjennom ICSS kan vi helt nøyaktig variere de viktigste stimulusparametre ved forsterkning: intensitet (i mikro A), varighet (millisekunder) og tid fra respons til forsterkerpresentasjon. Vi håper at funnene kan belyse forsterknings- og ekstinksjonsprosesser hos SHR, og at dette gjennom videre studier med barn kan gi økt kunnskap om AD/HD bl.a med hensyn til optimal tilrettelegging for disse barna.

Heidi Aase som også har sin bakgrunn fra Torshov kompetansesenter ved teamet som arbeidet med vanskegruppene AD/HD, Tourette syndrom og beslektete vanskeområder forklarer sitt prosjekt slik:

Målet med prosjektet er todelt:

- 1) å finne ut hvordan forsterkere påvirker atferd hos barn med AD/HD sammenlignet med vanlige barn; og
- 2) å utvikle en test som kan identifisere mulige forskjeller i forsterkningsmekanismer.

I tillegg deltar jeg i en parallell studie i Sør-Afrika hvor vi undersøker i hvilken grad testen er kulturfri.

Utgangspunktet er en hypotese om at barn med AD/HD "har" en kortere og brattere delay-gradient (forsterkergradient; se figur) enn typiske eller vanlige barn, og at dette medvirker til impulsivitet, utvikling av hyperaktivitet og vansker med å etablere diskriminativ kontroll over atferd (sviktende vedvarende oppmerksomhet). En kort delay-gradient betyr at forsterkere som formidles umiddelbart etter ønsket atferd har tilnærmet like stor effekt på atferden til barn med AD/HD som på atferden til vanlige barn, mens utsatte eller forsinkede belønninger ikke påvirker atferden til barn med AD/HD i det hele tatt. En kort gradient betyr at forsterkeren ikke vil bidra til å skape assosiasjon mellom de tre faktorene i treternskontingensten hvis disse ikke etterfølger hverandre tett i tid og dermed etableres ikke diskriminativ kontroll over atferden. En kort gradient vil også bare forsterke opp korte tidsperioder mellom responser og bidra til at atferden blir oppstykket og fragmentert, og vi vil se impulsivitet kjennetegnet av kort tid på aktiviteter og raske skift mellom aktiviteter. Vi vil også forvente større variabilitet i atferden til barn med AD/HD.

Denne teorien testes ut i en studie der barn mellom 6 og 13 år, med og uten diagnosen AD/HD, gjennomfører en databasert test. Testen innebærer at barna skal trykke ved hjelp av musetasten på en av to firkanter på dataskjermen og motta forsterkere for korrekte trykk. Forsterkere er tegneseriebilder på skjermen som presenteres i 1.5 sekunder sammen med en morsom lyd. Forsterkere leveres i et multippelt forsterknings skjema hvor det veksles mellom to variable intervaller (VI) – VI 2 sekunder og VI 20 sekunder. Med dette skjemaet kan vi undersøke effekten av forsterkere som kommer med korte mellomrom vs. de som kommer med lange mellomrom på responsmønsteret til barna. Testen fordrer ingen datakunnskaper hos barna, bortsett fra noe erfaring med musebruk.

Vi forventer at forskjeller i responsmønsteret mellom barn med AD/HD og barn uten diagnosen bare vil finnes i det lange VI-skjemaet, fordi barn med AD/HD har problemer med sjeldne forsterkere. Forskjellene vil bestå i flere korte interrespons tider, færre korrekte responser og et mer variabelt responsmønster.

Siden testen er utviklet med basis i grunnleggende forsterkningsmekanismer, vil vi forvente at kulturelle forskjeller ikke skal spille en rolle i hvordan barna responderer. Dette testes ut i et parallelt prosjekt i Sør-Afrika. Her testes barn fra den generelle populasjonen (dvs. ikke henviste vs. ikke-henviste barn), og responderingen analyseres ut fra type skole barna kommer fra (urban, semi-urban, landsskole), hvilket språk de snakker og etter skårer på et screeningskjema for AD/HD-relaterte vansker.

I tillegg til undersøkelse av forsterkningsmekanismer, tester prosjektet flere av prediksjonene fra modellen (se figur): at et dysfungerende dopaminsystem også vil påvirke subtile motoriske ferdigheter samt ferdigheter relatert til planlegging og organisering av atferd ("eksekutive funksjoner").

Implikasjoner av studiene

Intervensjon i form av anvendt atferdsanalyse som behandling av AD/HD hos barn har til nå kun frembragt moderate resultater. Medikamentell behandling i kombinasjon med atferdsanalytiske intervensjoner er en kombinasjon som i mange tilfeller har gitt gode resultater. Fortsatt regnes medikamentell behandling som den enkeltintervensjon som gir de overlegent beste effekter for mange barn og unge med AD/HD. Studiene som gjennomføres ved Fysiologisk institutt viser at både medikamentell og atferdsanalytisk behandling kan styrkes gitt at funksjonelle forhold ved forstyrrelsen avdekkes.

Bidragene fra operant forskning i og utenfor laboratoriet viser at kognitive forklaringsmodeller ikke er tilstrekkelige. Kunnskap om endringer i forsterkermekanismer tilrettelegging av optimale læringsbetingelser har åpenbart andre implikasjoner enn å formulere problemene ved AD/HD som en disinhibisjonsfeil.

Adresser

Fysiologisk institutt: <http://www.med.uio.no/imb/fysiol/index.html>

Terje Sagvolden: terje.sagvolden@basalmed.uio.no

Espen Borgå Johansen: e.b.johansen@basalmed.uio.no

Heidi Aase: heidi.aase@basalmed.uio.no