

*White Matter by Diffusion MRI Following Methylphenidate Treatment: A Randomized Control Trial in Males with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*

### **Sammanfattning**

Författarna önskade undersöka hur metylfenidat påverkar hjärnans vita substans, specifikt det dopaminerga systemet, samt om eventuell påverkan var åldersbaserad. Den vita hjärnmassan förbinder nervceller i hjärnan med varandra. De sammanfattar att effekten av metylfenidat är hög, men det saknas kunskap om hur och om substansen påverkar den vita hjärnmassan. De designade en randomiserad dubbelblindad placebo-kontrollerad studie med 50 pojkar med diagnosen ADHD i åldersspannet 10-12 år samt 48 män med diagnosen ADHD i åldersspannet 23-40 år. Det ursprungliga antalet av 49 män reducerades till 48 då en av de vuxna deltagarna tidigare hade medicinerats med metylfenidat. Diagnoserna var satta enligt DSM IV. Ingen av individerna var tidigare medicinerade och randomiseringen gjordes genom lottning. Individerna rekryterades från namngivna öppenvårdskliniker. Alla deltagare är från Amsterdam- och Haagområdet i Nederländerna. Metoden är väl beskriven men med olika former av mätningar som är utanför mitt kunskapsområde vilket gör det mycket svårt att utvärdera valen.

Den vita hjärnmassan registrerades med MR-undersökning före behandling och en vecka efter behandling av metylfenidat och placebo. Vid medicinering med centralstimulerande ämnen är det viktigt att förstå om och i så fall hur denna påverkar och eventuellt förändrar hjärnan. Speciellt då metylfenidat i dag ges till barn med växande hjärna. Resultatet, efter fyra månader, visade att det var skillnad mellan de två åldersgrupperna, då gruppen med unga pojkar som fick metylfenidat visade skillnader i flera av associationsbanorna, ”kopplingar” i den vänstra hjärnhalvan, som ses som den rationella och logiska, samt i den laterala hjärnbalken, vilket är en tjock nervkanal som förbinder vänster och höger hjärnhalva. Den äldre gruppen av män som fick metylfenidat hade inga mätbara signifikanta skillnader, inte heller någon av grupperna som fick placebotabletter.

Författarna till studien tar i bakgrunden upp att tidigare studier visat att ADHD är kopplat till förändringar i utvecklingen av den vita hjärnmassan hos både yngre och äldre individer. Dock är alla dessa studier retrospektiva och de har inte tagit hänsyn till om tidigare medicinering haft någon påverkan.

Avslutningsvis redovisas i diskussionen att effekten på hjärnans vita substans av metylfenidat påverkas av åldern, vilket ligger i linje med tidigare forskning. De uttrycker det som att metylfenidat påverkar mognaden av den vita hjärnmassan. De lyfter begränsningen i att bara män och pojkar studerats. Detta val gjordes då skillnaden och utvecklingen gällande den vita hjärnmassan, mellan pojkar och flickor, är betydande. De lyfter även att de flesta i alla grupper var högerhänta och detta eventuellt kan påverka den vänstra hemisfären mer.

### **Egen värdering**

Metoden som är vald mäter det författarna till studien önskade mäta, alltså om metylfenidat påverkade hjärnan och om påverkan var åldersrelaterad. Det som inte belyses är vad denna skapade påverkan av hjärnan innebär på lång sikt. Van der Marel et al., (2014) sammanfattar

att man inte ännu vet om effekterna av metylfenidat skapar någon funktion eller påverkar beteendet. Inte heller om de är reversibla eller inte. SBU (2013) lyfter vidare att det bara finns vetenskapligt stöd för att korttidsbehandling, tre veckor till sex månader, av metylfenidat ger fördelar. Det saknas studier för att bedöma fördelar och eventuella risker efter sex månaders bruk. Liesbeth Reneman, en av författarna till studien i denna uppgift, citeras i Dagens Medicin (2019) där hon uttrycker att vi inte vet hur dessa förändringar påverkar på längre sikt och att användandet av medicinering därför bör bli mer restriktiv. Hon lyfter att vi bör veta mer om de långsiktiga effekterna innan vi överväger att använda metylfenidat på barn. En uppfattning som jag personligen delar. I samma artikel säger Karl Mikael Kälkner på LäkeMedelsverket att så länge vi inte vet om förändringarna är bra eller dåliga så är det för tidigt att uttala sig om detta är ett problem eller inte. Detta är en logik som jag har svårt att förstå, vi fortsätter att medicinera barn fram tills vi med säkerhet vet att det skadar dom? Karl Mikael Kälkner anser också att man redan är restriktiv med att skriva ut läkemedel vid ADHD. Nästa påstående från mig har jag tyvärr ingen källa för, men efter att ha arbetat med ADHD sen 2010 har jag bara stött på uttalanden som ”jag får bara hjälp om jag samtidigt accepterar att medicinera mig mot ADHD”. Karl Mikael Kälkner uttalande om att man först ska prova andra behandlingar först överensstämmer inte med den verklighet jag stött på under dessa 13 år. Artikeln i Dagens Medicin stödjer Socialstyrelsens siffror min uppfattning genom att ange att 2006 var det knappt 10 000 barn som fick ADHD-medicin i form av centralstimulerande medel, en siffra som ökat till 50 000 barn år 2018.

Så ja, studien mäter det den avser att mäta, resultaten är väl beskrivna samt signifikanta. Även tolkningen och slutsatserna är rimliga, men vad innebär och betyder detta resultat för barn som medicineras med metylfenidat? Nu var detta inte frågeställningen i studien men väl så intressant och viktigt.

Jag förstår att läkare som diagnostiserar och skriver ut medicin inte kan hålla sig uppdaterade på allt nytt som händer. En snabb sökning med sökorden ”adhd methylphenidate” på PubMed gav 5811 resultat och med sökningen ”adhd methylphenidate children” fanns 691 resultat. Dock önskar jag en mer restriktiv utskrivning av centralstimulerande mediciner då det saknas vetenskaplig kunskap om hur detta påverkar barns hjärnor, deras utveckling och eventuella beteendeförändringar. Speciellt då det finns många alternativa och ofarliga vägar till att höja dopaminet, vilket är det främsta anledningen till medicinering med metylfenidat.

### Referens

Bouziane C, Filatova O G, Schranter A, Caan M, Vos F M, Reneman L. (2013) *White Matter by Diffusion MRI Following Methylphenidate Treatment: A Randomized Control Trial in Males with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. *Radiology* 293(1):186-192.

Nilsson, Johan (2019) Adhd-läkemedel påverkar hjärnans utveckling. *Dagens Medicin*.  
[Hämtad 23-12-31] <https://www.dagensmedicin.se/specialistomraden/psykiatri/adhd-lakemedel-paverkar-hjarnans-utveckling/>

SBU (2013) *ADHD Diagnostik och behandling, vårdens organisation och patientens delaktighet En systematisk litteraturöversikt*.

Van der Marel K, Klomp A, Meerhoff F, Pieter S, Lucassen P J, Homberg J R, Dijkhuizen R M, Reneman L. (2014) Long-term oral methylphenidate treatment in adolescent and adult rats: differential effects on brain morphology and function. *Neuropsychopharmacology* 39(2): 263-273.