

# Áhrif og tengsl catechol-O-methyltransferase (COMT Val158Met) breytileikans á alvarleika ADHD einkenna og meðfylgjandi hegðunarröskun

Haukur Örvar Pálmason<sup>1,5</sup>, Moser, D.<sup>1</sup>, Sigmund, J.<sup>1</sup>, Vogler, C.<sup>1</sup>, Hänig, S.<sup>2</sup>, Schneider, A.<sup>2</sup>, Seitz, C.<sup>2</sup>, Marcus, A.<sup>3</sup>, Meyer, J.<sup>1</sup>, Freitag, C.<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>Institute of Psychobiology, Department of Neurobehavioral Genetics, University of Trier

<sup>2</sup>Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy, Saarland University Hospital

<sup>3</sup>Department of Child and Adolescent Psychiatry, Mutterhaus der Borromäerinnen, Trier

<sup>4</sup>Department of Child and Adolescent Psychiatry, Psychosomatics and Psychotherapy, Frankfurt University

<sup>5</sup>Barna- og unglíngageðdeild Landspítalans

## Inngangur

Athyglisbrestur og ofvirkni (ADHD) er algeng taugabroskaröskun sem getur haft víðtæk áhrif á daglegt líf, nám og félagslega aðlögun einstaklinga<sup>1</sup>. Nýlegar rannsóknir sýna að rúmlega 5 af hundruði barna og unglínga glíma við ADHD<sup>2</sup>. Fylgiraskanir eins og mótþróahæðun, hegðunarröskun, kvíði eða depurð eru einnig algengar hjá einstaklingum með ADHD<sup>3</sup>. Erfðir og umhverfisþættir gegna mikilvægu hlutverki í ADHD, þar sem að erfðir geta útskýrt 60-90% einkenna og umhverfisþættir um 20 til 30% einkenna<sup>4</sup>. Orsakir ADHD eru líffræðilegar og benda rannsóknir til að orsaka sé að leita í truflun í boðefnakerfi heilans á stöðum sem gegna mikilvægu hlutverki í stjórn hegðunar, þar sem að framheilinn spilar hvað stærst hlutverk<sup>5</sup>. Í framheilanum gegnir *COMT* (catechol-O-methyltransferase) ensímið lykilhlutverki í niðurbroti dópamíns<sup>6</sup>. Fundist hefur breytileiki í einum basa (Val<sup>158</sup>Met, rs4680) í erfðaeftinu á milli einstaklinga, sem veldur því að þegar A samsæta er til staðar er *COMT* ensímið mun lengur að brjóta niður dópamín en þegar G samsæta er til staðar<sup>7</sup>. Þetta veldur því að þeir sem eru með A samsætuna eru með meira dópamín í framheilanum samanborið við þá sem eru með G samsætuna. Rannsóknir benda til þess að *COMT* Val<sup>158</sup>Met breytileikinn gæti haft áhrif á árásargirni hjá einstaklingum, þar sem niðurstöður benda til að líkur á ofbeldisfullu viðbragði við áreiti aukist eftir því sem að magn dópamíns í framheila verður meira<sup>8</sup>.

## Markmið

Meginmarkmið rannsóknarinnar var að athuga áhrif og tengsl *COMT* Val<sup>158</sup>Met breytileikans á

alvarleika ADHD einkenna og birtingarmynd hegðunarröskunar hjá 166 börnum með ADHD.

## Aðferðir

DSM-IV greiningarviðmið voru notuð fyrir greiningar á ADHD og hegðunarröskun. ICD-10 Axis V viðtal var notað til að meta sálfélagslegar aðstæður. Alvarleiki ADHD einkenna var reiknaður út frá „ADHD Symptom Checklist“ sem inniheldur greiningarviðmiðin 18 í DSM-IV greiningarkerfinu, þar sem minnst var hægt að fá 12 stig en mest 54 stig. Börn sem voru léttari en 2000 grömm, fædd fyrir 32. viku meðgöngu, með einhverfurófsraskanir, flogaveiki, of- eða vanvirkan skjaldkirtill eða greindarvísitölu lægri en 70 stig voru útilokuð frá rannsókninni. *COMT* Val<sup>158</sup>Met breytileikinn var greindur með því að magna upp ákveðið svæði í erfðaeftinu, þetta svæði var svo mellt með skerðiensíminu *Hsp92II* til að sjá hvort að A eða G samsætana væri til staðar hjá einstaklingum.

## Niðurstöður og ályktanir

Dreifing *COMT* arfgerða var samkvæmt Hardy-Weinberg jöfnunni ( $\chi^2=0.0594$ ,  $df=2$ ,  $p=0.971$ ). *COMT* Val<sup>158</sup>Met breytileikinn sýndi tengsl við ADHD, þar sem að A samsætana var marktækt algengari en G samsætana í þessu úrtaki ADHD barna ( $Z=2.1$ ,  $p=0.034$ ). Rúm 30% mæðra reyktu á meðgöngu og þau börn sem urðu fyrir áhrifum nikótíns á meðgöngu voru með marktækt hærri ADHD einkenni en þau sem urðu ekki fyrir áhrifum nikótíns. Þeir einstaklingar sem voru með A/A arfgerðina, og hægt niðurbrot á dópamíni í framheila, voru með alvarlegustu ADHD einkennin en þeir sem voru með G/G

arfgerðina, og hratt niðurbrot á dópamíni í framheila, voru með vægustu einkennin.

Rúmlega fjórðungur barna í rannsókninni voru með hegðunarröskun og juku mikil ADHD einkenni og erfiðar sálfélagslegar aðstæður fyrstu 3 ár ævinnar líkurnar á því að börn þróuðu með sér hegðunarröskun. Engin tengsl voru á milli *COMT* arfgerðar og meðfylgjandi hegðunarröskunar.

Þessar niðurstöður eru í samræmi niðurstöður annarra rannsókna um áhrif erfða, sálfélagslegra þátta og reykinga á meðgöngu á birtingamynd ADHD og meðfylgjandi hegðunarröskunar. Ennfremur undirstrika niðurstöðurnar þörfina á snemmtækri íhlutun, þar sem að þessir áhættuþættir eru til staðar, til þess að koma í veg fyrir að illa aðlöguð hegðun barna þróist yfir í hegðunarröskun.

## Heimildir

- <sup>1</sup>APA (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition*. Washington DC: American Psychiatric
- <sup>2</sup>Polanczyk et al (2007). The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review and Meta-regression Analysis. *Am J Psychiatry* (164), 942-948.
- <sup>3</sup>Willcutt et al (1999). Psychiatric comorbidity associated with DSM-IV ADHD in a nonreferred sample of twins *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 38, 1355-1362.
- <sup>4</sup>Faraone, S & Asherson, P (2005). The Molecular Genetics of ADHD: A View from the IMAGE Project. *Psychiatric Times*, XXII(9).
- <sup>5</sup>Arnsten, A & Li, B (2005). Neurobiology of Executive Functions: Catecholamine Influences on Prefrontal Cortical Functions. *BIOL PSYCHIATRY*, 57, 1377-1384.
- <sup>6</sup>Sesack et al (1998). Dopamine axon varicosities in the prelimbic division of the rat prefrontal cortex exhibit sparse immunoreactivity for the dopamine transporter. *J Neurosci* 18, 2697-2708.
- <sup>7</sup>Lachman et al (1996). Human catechol-O-methyl transferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics*, 6, 243-250.
- <sup>8</sup>Volavka et al (2004). Catecholamines and aggression: the role of COMT and MAO polymorphisms. *Ann N Y Acad Sci*, 1036, 393-398.