



NEUROPSY OPEN

Neuropsykologian erikoistumiskoulutuksen julkaisuja
Publications by the Specialisation Programme in Neuropsychology

Helsingin yliopisto, University of Helsinki, 1/2024

Raudanpuutteen rooli lasten ADHD:n taustalla - systemaattinen kirjallisuuskatsaus

Anna-Mari Auer

TIIVISTELMÄ

Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö (ADHD) on yksi yleisimmistä lapsuuden ja nuoruuden aikaisista kehityksellisistä neuropsykiatrisista häiriöistä. ADHD:n yleisyyden vuoksi myös kiinnostus sen taustatekijöihin on ollut suurta. Yhtenä tunnettuna taustatekijänä pidetään välittäjäaine dopamiinia, jonka muodostumiseen elimistössä tarvitaan rautaa. Tämän systemaattisen kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena oli selvittää alhaisten rauta-arvojen (seerumin ferritiini) yhteyttä ADHD-oireisiin lapsilla sekä ADHD:n alatyypin välisiä eroja suhteessa lasten raudanpuutteeseen. Kirjallisuushaussa löytyi 12 tutkimusta, jotka täyttivät sisäänottokriteerit. Osassa tutkimuksia oli koe-kontrolliryhmäasetelma, osassa koeryhmän keskinäinen vertailuasetelma. Joukkoon mahtui yksi interventiotutkimus. Huolimatta tutkimusasetelmien monimuotoisuudesta tulokset olivat kuitenkin yhteneväisiä ADHD-ryhmän ferritiiniarvojen ollessa pääosin merkittävästi kontrolliryhmää alhaisemmat. Vähäisten interventiotutkimusten vuoksi yhteyden tarkemmasta laadusta ei voida vetää johtopäätöksiä, mutta varovaista näyttöä on saatu rautalisän vaikutuksista ADHD-oireiden vähenemiseen. ADHD:n alatyypeillä ei ollut eroa raudanpuutteen suhteen, mutta hyperaktiivisuuden ja käytösongelmien voidaan katsoa olevan selvästi yhteydessä raudanpuutteeseen lapsilla. Tulosten perusteella vaikuttaa siltä, että raudanpuutteen selvittäminen ja hoitaminen osana ADHD:n diagnosointia, erityisesti hyperaktiivisilla lapsilla, on tärkeää.

Avainsanat:

ADHD, tarkkaavaisuushäiriö, raudanpuute, ferritiini

JOHDANTO

Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö (ADHD) on yksi yleisimmistä ja tutkituimmista lapsuuden ja nuoruuden aikaisista kehityksellisistä neuropsykiatrisista häiriöistä. Se koskettaa jopa 5.9-7.1 % lasta ja nuorta maailmanlaajuisesti (Willcutt, 2012). ADHD:n keskeiset oirealueet ovat tarkkaavuuden ja toiminnanohjauksen vaikeudet, ylivilkkaus ja impulsiivisuus. DSM-IV:n (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) mukaan ADHD kuvataan pysyväksi ja ikäkaudesta riippumattomaksi häiriöksi, johon kuuluu kolme alatyyppeä: tarkkaamattomuuden (pääasiallisesti tarkkaamattomuustyyppi), yliaktiivisuuden ja impulsiivisuuden (pääasiallisesti yliaktiivinen/impulsiivinen tyyppi) tai molempien (yhdistynyt tyyppi) oireita. Diagnostisten kriteerien mukaan oireiden on esiinnyttävä ennen 7 ikävuotta vähintään kahdessa eri ympäristössä (ADHD: Käypä hoito-suositus, 2019).

Perimän ja ympäristötekijöiden yhteisvaikutuksen ADHD:n oirekuvan synnyssä on todettu olevan merkittävä (Nigg, Nikolas & Burt, 2010). Geneettinen tausta on monitekijäinen - yksittäisten geenien kausaalista yhteyttä ADHD:hen ei ole vahvistettu. Suurimman osan ADHD-tapauksista uskotaan johtuvan useiden eri geenien kombinaatioista, joista monet vaikuttavat dopamiinin kulkeutumiseen aivoissa (Gizer, 2009). Dopamiinin aineenvaihduntaa säätelevien geenien osuudesta tarkkaavaisuushäiriön syntymisessä onkin näyttöä (Dougherty ym, 1999; Wu, Xiao, Sun, Zou & Zhu, 2012). SPECT (single photon emission computed tomography) -tutkimuksessa noin 70 prosentilla tutkituista ADHD-diagnoosin saaneista aikuisista löydettiin suurentunut dopamiinitransportteripitoisuus (Dougherty ym., 1999). Volkow (2009) puolestaan havaitsi ADHD:tä sairastavilla henkilöillä esiintyvän tavallista vähemmän dopamiinia aivojen keskiosassa sijaitsevassa motivaatiota ylläpitävässä palkitsemiskeskuksessa. Myös lukuisat muut tutkimukset (Nieoullon, 2002; Sagvolden T., 2000; Faraone ym., 2005; Swanson ym., 2007) ovat osoittaneet dopamiinin olevan yksi tärkeimmistä tekijöistä ADHD:n patofysiologiassa. Altiusgeenit toimivat todennäköisesti vuorovaikutuksessa ympäristön riskitekijöiden kanssa (Nigg ym., 2010). Ympäristötekijät ovat moninaisia aina raskaudenaikaisista ympäristötekijöistä psykososiaalisiin riskitekijöihin. Raudanpuute ei vielä ole yleisesti kliinikoiden parissa tunnustettu ympäristötekijä ADHD:n taustalla, vaikka siitä on paljon tutkimusnäyttöä.

Raudanpuute

Raudalla on tärkeä rooli monien aivojen perustoimintojen kannalta (Andrews, 1999). Rauta on välttämätöntä aivojen normaalin toiminnan kannalta, sillä se vaikuttaa muun muassa hermoimpulssien syntyyn ja kulkuun (Soppi 2020). Erittäin tärkeä rooli raudalla on vastasyntyneiden ja lasten neurologisessa kehityksessä: Rautaa tarvitaan esimerkiksi hermosolujen myelinisaatioon (Thompson & Nelson 2001; Kim & Wessling-Resnick 2014; Bastian ym., 2016) neurogeneesiin ja hermosolujen erilaistumiseen (Baker & Greer, 2010; Beard 2008; Domellöf ym, 2014; Iannotti, Tielsch, Black & Black, 2006). Rauta toimii myös kofaktorina eli välttämättömänä lisäyhdisteenä ja katalyyttinä entsyymeille, jotka tuottavat välittäjäaineita (Iannotti ym., 2006; Beard, 2008). Raudanpuutteen ensimmäiset oireet ovatkin monesti aivo-peräisiä, sillä rauta on välttämätöntä aivojen signaalivälitykselle hermosolusta toiseen (Verdon ym., 2003).

Maailman terveysjärjestön mukaan raudanpuute on yleisin ravintoaineen puutostila niin teollistuneissa kuin ei-teollistuneissa maissa. WHO on määritellyt lapsille raudanpuutteen siten, että ferritiiniarvo on alle 12 (alle 5-vuotiailla) ja alle 15 (yli 5-vuotiailla lapsilla). Lapsilla tai nuorilla tehdyissä tutkimuksissa ja suosituksissa käytetyt raja-arvot vaihtelevat välillä 10 ja 16 µg/l (Power & O'Brien, 2019; Van der Merwe & Eussen, 2017; Grant ym., 2007). Koko väestön

tasolla on hyväksytty raudanpuutteen osoittajaksi ferritiinin raja-arvo 30 µg/l (Lopez, Cacoub, Macdougall & Peyrin-Biroulet, 2016). WHO:n mukaan alle 5-vuotiaat lapset ovat erityisessä riskissä raudanpuutteen kehittymiselle: Etenkin alle 2-vuotiaiden nopean kasvun vaihe saattaa heidät alttiiksi raudanpuutteelle. Samaan aikaan aivot kehittyvät nopeasti ja kuluttavat muun kehon ohella rautavarastoja. Sopin (2019) mukaan useissa länsimaisissa tutkimuksissa on todettu, että 3-9% lapsista on raudanpuute ennen murrosikää. Eurooppalaisissa tutkimuksissa lasten raudanpuutteen yleisyys vaihtelee 3 %:sta 48 % (Van der Merwe & Eussen, 2017). Taulukossa 1 on kuvattu joidenkin Euroopan maiden raudanpuutteen yleisyyttä lapsilla.

Taulukko 1. Raudanpuutteen yleisyys eurooppalaisilla lapsilla (ferritiini alle 12) Van der Merwen ja Eussenin (2017) mukaan

Maa	Prosenttiosuus väestöstä
Iso-Britannia	31%
Norja	10%
Ruotsi	10%
Tanska	7,8%
Viro	14%

Alhainen ferritiini on paras (herkin ja tarkin) raudanpuutteen indikaattori (Lopez ym., 2016). Ferritiini on rauta-atomeista ja proteiinista muodostunut raudan varastomuoto ja sen pitoisuutta plasmassa käytetään elimistön rautavarastojen mittarina (Baker, 2010). Mikäli hemoglobiini on normaali ja ainoastaan ferritiini on alhainen, puhutaan raudanpuutteesta ilman anemiaa. Raudanpuute ilman anemiaa on tunnettu jo vuosikymmeniä (Dallman, Beutler & Finch, 1978), mutta siihen on alettu kiinnittää huomiota vasta viime vuosina (Camaschella, 2015; Lopez ym, 2016; Yokoi & Konomi, 2017). Raudanpuute ilman anemiaa on myös huomattavasti yleisempää verrattuna raudanpuuteanemiaan (Soppi, 2019). Varastoraudan arvioinnissa on pidetty kultaisena standardina luuydinnäytteen rautavärjäystä. Suomalaisessa 123 potilaan aineistossa osoitettiin hyvä korrelaatio seerumin ferritiinin ja luuytimen värjäytyvän raudan välillä: rauta puuttui seerumin ferritiinipitoisuuden alittaessa tason 20–25 µg/l (Harju, Pakarinen & Larmi, 1984).

Raudanpuutteen yhteys dopamiiniaineenvaihduntaan

Rauta-aineenvaihdunnan on huomattu tutkimuksissa olevan yhteydessä välittäjäaineiden ja niihin liittyvien proteiinien säätelyyn (Kim & Wessling-Resnick 2014). Raudanpuute johtaa raudasta riippuvaisten entsyymien aktiivisuuden vähenemiseen ja vaikuttaa siten välittäjäaineiden aineenvaihduntaan (Verdon ym., 2003). Vaikutuksia on eri solunsisäisten ja -ulkoisten välittäjäaineiden pitoisuuksiin. Rautaa tarvitaan esimerkiksi dopamiinin (Allen 2004; Kim & Wessling-Resnick 2014), serotoniinin (Kim & Wessling-Resnick 2014) ja adrenaliinin (Jačić ym., 2020) muodostukseen. Raudan on osoitettu olevan yhteydessä monoaminergisessä aineenvaihdunnassa (Beard & Connor, 2003; Youdim, 2000) sekä vaikuttavan katekolamiinien aineenvaihduntaan, erityisesti dopamiiniaineenvaihduntaan, jonka taas tiedetään olevan yhteydessä ADHD-oireisiin (Cortese ym., 2008). Eläinmallit ovat esittäneet raudanpuutteen johtavan striataalisten D1 ja D2-reseptorien ja dopamiinin kuljetusproteiinien pitoisuuden (DAT)

vähentämiseen (Erikson, Jones & Beard, 2000). Rauta toimii myös kofaktorina tyrosiini-hydroksylaasissa, joka on dopamiinisynteesiä rajoittava entsyymi (Sachdev, 1993). Lozoff (2011) totesi katsauksessaan lapsuuden raudanpuutteen olevan yhteydessä keskiaivoissa sijaitseviin neljään dopaminergiseen päärataan (mesokortikaalinen, mesolimbinen, nigrostriataalinen ja tuberoinfundibulaarinen). Seamansin (2004) mukaan puolestaan yhteydet striatumiin ja dopaminergisten ratojen välillä viittaavat siihen, että häiriintyneen dopamiinitoiminnan vaikutukset voivat yltää myös muille aivoalueille: dopamiini osallistuu neuraalisen aktiivisuuden säätelyyn hermoverkoissa, joihin prefrontaalinen korteksi kuuluu.

Raudanpuute ja ADHD

Raudanpuutteen vaikutus dopamiiniaineenvaihduntaan ja alhaisen dopamiinipitoisuuden yhteys tarkkaavaisuushäiriöön herättää kysymyksen raudanpuutteen yhteydestä ADHD:hen. Useat tutkimukset ovat selvittäneet seerumin ferritiinitasojen yhteyttä raudanpuutteeseen lapsilla, joilla on todettu ADHD (Konofal, Lecendreux, Arnulf & Mouren, 2004; Tseng ym., 2018, Wang, Huang, Zhang, Qu & Mu, 2017). Sever, Ashkenazi, Tyano & Weizman (1997) tutkivat seerumin ferritiinin ja ADHD:n välistä yhteyttä: 5 mg/kg/vrk rautalisä kuukauden ajan 14 lapsella, jolla oli diagnosoitu ADHD, nosti seerumin ferritiinin määrää ja vähensi ADHD-oireita. Konofal ym. (2004) havaitsivat tutkimuksessaan huomattavasti alhaisempia seerumin ferritiinitasoja ADHD-diagnosoiduilla lapsilla verrattuna kontrolleihin. Kaikkiaan 84 prosentilla tutkimuksen lapsista havaittiin ferritiinitasojen olevan <30ng/mL verrattuna kontrolleihin, joilla vastaava lukema oli 18 % ($p < 0.001$).

Raudanpuute ja raudanpuuteanemia ovat yleisiä etenkin raskauden aikana, ja on arvioitu, että 30–50 %:lla odottavista äideistä on raudanpuute ja 15–20 %:lla raudanpuuteanemia (Wiegersma, Dalman, Lee, Karlsson & Gardner, 2019; Soppi 2020). Raudanpuutteen on aiemmin katsottu johtuvan rautaköyhästä ruokavaliosta tai raudan imeytymishäiriöistä (Georgieff, 2020). Uudet tutkimukset ovat kuitenkin antaneet viitteitä raudanpuutteen saattavan alkaa jo kohdussa sikiöaikana (Shao ym., 2012). Raudanpuutteesta sikiöaikana kärsineillä lapsilla todetaan Jabèsin, Thomasin, Langworthyn, Georgieffin & Nelsonin (2015) mukaan todennäköisemmin tarkkaavaisuuden vaikeuksia 10-vuotiaana. Vuosina 1987–2010 syntyneistä lapsista ja heidän äideistään tehty ruotsalainen seurantatutkimus (Wiegersma ym., 2019) selvitti anemian toteamisen ajankohdan merkitystä sikiön hermoston kehityksen kannalta. Lapsilla, joiden äideillä todettiin anemia ennen 31. raskausviikkoa oli hieman korkeampi riski aktiivisuuden ja tarkkaavaisuuden häiriöön (ADHD). Vertailukohtana olivat joko täysin terveet äidit tai äidit, joilla anemia todettiin vasta myöhäisen raskauden aikana (Wiegersma ym., 2019). Äitien, joilla todettiin anemia raskauden aikaisemmassa vaiheessa, lapsista 9,3 %:lla diagnosoitiin ADHD, kun taas terveiden äitien lapsista ADHD-diagnoosin saaneiden osuus oli 7,1 %. Tutkijat päättelivät, että ADHD:n riski on 37 % korkeampi, jos raudanpuutetta esiintyy äideillä raskauden aikaisessa vaiheessa (Wiegersma ym., 2019).

Tutkimustuloksissa raudanpuutteen ja ADHD:n välisestä yhteydestä on ollut myös ristiriitaisuuksia ja osassa tutkimuksista yhteyttä raudanpuutteen ja ADHD:n välillä ei ole löydetty (Cortese ym., 2011; Menegassi ym., 2010). Toisaalta ADHD:n alatyyppejen välisiä eroja suhteessa raudanpuutteeseen on tutkittu vain vähän. Useissa raudanpuutteen ja ADHD:n välistä yhteyttä selvittäneissä tutkimuksissa on lapsilla ollut käytössä stimulanttilääkitys. Stimulanttilääkityksen on todettu vaikuttavan ruokahalua vähentävästi (Graham ym., 2011), mikä puolestaan voi vähentää ruoasta saatavan raudan määrää (D'Amato, 2005) ja näin ollen vääristää tutkimustuloksia. Stimulanttilääkitys luonnollisesti toimiessaan oikein vähentää ADHD-oireita, joten tutkimustulokset olisivat ADHD-lasten kohdalla olleet lääkkityksen aikana vääristyneitä.

Tämän systemaattisen kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on selvittää

- 1) onko lasten raudanpuutteella ja ADHD:lla yhteys lääkitsemättömässä aineistossa
- 2) onko lasten ADHD:n eri alaryhmien välillä eroa ferritiinitasoissa.

AINEISTO JA MENETLMÄT

Alustavia artikkelihakuja tehtiin syksyllä 2021 ja varsinainen systemaattinen kirjallisuushaku tehtiin kansainvälisistä tietokannoista Ovid Medline, PsycINFO ja Pubmed 12.2.2022. Hakusanoiksi määriteltiin ADHD, ferritin ja iron ("ADHD OR "attention deficit hyperactivity disorder" AND ferritin OR iron OR "iron deficiency"). Hakutulokset antoivat kaiken kaikkiaan 322 artikkelia. Näistä oli yhteensä 165 englanninkielistä julkaisua, kun etsittiin vuoden 2008 jälkeen ilmestyneet, lapsia koskevat julkaisut. Näistä lähempään abstrakti- ja artikkelitason tarkasteluun valikoitui otsikkotasolla 34 artikkelia seuraavin kriteerein (kts Taulukko 2): tarkasteluun valittiin artikkelit, joissa oli selvitetty nimenomaan ADHD:n ja raudanpuutteen (alhainen ferritiini) välistä yhteyttä: kirjallisuuskatsauksen ulkopuolelle jätettiin tutkimukset, joissa oli otsikkotasolla käsitelty esimerkiksi uniongelmia, levottomia jalkoja ja joissa tutkimusasetelmassa pääpaino oli psykiatrisissa häiriöissä. Pois suljettiin myös raskausaikaa koskevat tutkimukset sekä kaikki ne tutkimukset, joissa tutkittavilla oli ADHD-lääkitys. Tutkimuksesta suljettiin myös pois tutkimukset, joissa käsiteltiin aivojen raudan määrän yhteyttä lasten ADHD-oireisiin. Manuaalisesti tehdyn kaksoskappaleiden poiston jälkeen julkaisuja jäi läpikäytäväksi 16 kappaletta. Lopuksi meta-analyysit poistettiin aineistosta, koska katsauksessa haluttiin keskittyä originaalitutkimuksiin. Kaaviossa 1 on kuvattuna hakuprosessin eteneminen.

Taulukko 2. Katsauksen julkaisujen sisäänottokriteerit

Aineiston sisäänottokriteerit
<ul style="list-style-type: none">• alle 18-vuotiaat lapset ja nuoret• DSM-IV/V mukainen ADHD-diagnoosi• ei stimulanttilääkitystä• seerumin ferritiini raudanpuutteen mittarina• vuoden 2008 jälkeen ilmestyneet artikkelit

322 julkaisua tietokantahaulla



277 vuoden 2008 jälkeen



177 vain lapset



165 englanninkielistä



Poissulkukriteerit:
-levottomat jalat
-uniongelmat
-ADHD-lääkitys
-raskausaikana tehty tutkimus
-meta-analyysit
-psykiatriset häiriöt

Otsikkotasolla 34, joista 5 lähemmin tarkasteltuna ei vastannut tutkimuskysymykseen



Kaksoiskappaleiden poistamisen jälkeen 16



Meta-analyysien poistamisen jälkeen 12

Kaavio 1. Katsauksen julkaisujen hakuprosessi

TULOKSET

Suoritetussa systemaattisessa haussa artikkeleita löytyi kaksitoista. Taulukossa 3 on kuvattu näiden katsauksen mukaan otettujen tutkimusten yksityiskohdat. Tutkimusasetelmat olivat keskenään vaihtelevia: Aineisto koostui kuudesta ei-ADHD-kontrolliryhmän sisältävästä tutkimuksesta (Bener, Kamal, Bener & Bhugra, 2014, Donfrancesco ym., 2013, Juneja, Jain, Singh & Mallika, 2010, Kamirul ym., 2018, Mahmoud ym., 2011 Percinel, Yazici & Ustundag, 2016) kun taas viidestä tutkimuksesta puuttui kontrolliryhmä (Lahat, 2013; Oner O, Alkar & Oner P., 2008, Oner P. & Oner O., 2008, Oner O. ym., 2010, Oner P., Oner O., Azik, Cop & Munir, 2012). Vain yksi katsaukseen valikoituneista artikkeleista oli satunnaistettu kaksoissokkotutkimus (Konofal ym., 2008). Tutkimusten otoskoko vaihteli 23 ja 713:n välillä ja osallistujat olivat iältään 5-16-vuotiaita. Osallistujista valtaosa oli poikia. Tutkittavien sisäänottokriteerinä oli DSM-IV tai DSM-V:n mukainen ADHD-diagnoosi ja oireiden vaikeusastetta arvioitiin Connersin kyselylomakkeella vanhemmille ja opettajille, yhtä poikkeusta (Donfrancesco, 2013) lukuunottamatta (ADHD-RS-kyselylomake). Konofal ym. (2008) käytti sekä Connersin että ADHD-RS-lomaketta oireiden vaikeusasteen arviointiin.

Neljässä tutkimuksessa (Donfrancesco ym., 2013; Mahmoud ym., 2011; Oner O, ym. 2008; Oner P ym., 2012) ADHD oli jaoteltu keskenään samantyyppisiin alaryhmiin (yhdistelmätyyppi, tarkkaamaton, yliaktiivinen). Yhteen tutkimuksista oli otettu alaryhmäjaotteluksi yhdistelmätyyppi ja tarkkaamaton-ryhmä (Percinel ym. 2016) ja yhteen yhdistelmätyyppi ja yliaktiivinenryhmä (Juneja ym., 2010). Viidessä tutkimuksessa ADHD-alaryhmäjaottelua ei oltu tehty. Lahat ym. (2011) ryhmineen poikkesi eniten muista tutkimusasetelmista verratessaan kahta ferritiini-arvojen mukaan jaoteltua ryhmää (katkaisuraja 20) toisiinsa ADHD-oireiden määrän suhteen. Tutkimusasetelmat eivät olleet yhteneväisiä myöskään komorbidien sairauksien suhteen. Kuuteen tutkimukseen (Donfrancesco ym., 2012, Juneja ym., 2010, Oner P. ym., 2008 ja 2012, Oner O.ym., 2008 ja 2010), oli otettu mukaan lapset, joilla oli keskenään erilaisia komorbideja sairauksia, kuten syömishäiriö, yleistynyt ahdistuneisuushäiriö, oppimisvaikeudet, käytöshäiriö ym. Percinel ym. (2016) puolestaan käyttivät komorbiditeettia poissulkukriteerinä tutkimuksessaan. Muissa tutkimuksissa komorbiditeetista ei ollut raportoitu.

Poissulkukriteerit vaihtelivat tutkimuksittain aina vaillinaisista vastauksista hyvin tarkkoihin määreisiin (D-vitamiinitasot, aurinkovoiteiden käyttö, syntymänaikainen asfyksia, bilirubiini ym). Tämä kertoo siitä, miten monitekijäinen mittari seerumin ferritiini ja rauta-arvot ovat. Osassa tutkimuksia poissulkukriteerinä oli käytetty alhaista hemoglobiinitasoa, osassa puolestaan hemoglobiiniarvolle ei ollut asetettu rajaa, ja mukana saattoi näin ollen olla myös lapsia, joilla oli raudanpuuteanemia, ei pelkästään raudanpuutetta ilman anemiaa.

ADHD:n ja raudanpuutteen välinen yhteys

Taulukossa 4 on koottuna tutkimusten keskeiset tulokset. Neljässä kuudesta kontrolliryhmän sisältäneistä tutkimuksista koe- ja kontrolliryhmän välinen analyysi osoitti, että ADHD-diagnoosin ja alhaisen ferritiinin välillä on selvä yhteys (Bener ym.,2014, Juneja ym., 2010, Kamirul ym., 2018 ja Mahmoud ym., 2011). ADHD-ryhmässä ferritiiniarvot olivat merkitsevästi alhaisemmat kontrolliryhmään verrattuna. Lisäksi Kamirulin ym. (2018) tutkimuksessa 22 prosentilla oli raudanpuuteanemia, kontrolliryhmästä ainoastaan 7 prosentilla ja seerumin ferritiini selitti 34.1-46.7 % ADHD-variaatiosta. Juneja ym. (2010) puolestaan havaitsi, että mitä alhaisempi hemoglobiini lapsilla oli, sitä enemmän oli tarkkaavuuden vaikeuksia (CPRS ja CTRS-pisteet>65, Hb<10 g/dl). Lisäksi samassa tutkimuksessa ferritiiniarvot olivat huomattavan alhaiset 92 prosentilla lapsista, joilla oli ADHD-diagnoosi (seerumin ferritiini<12ng/ml 92 % potilaista).

Kahdessa kontrolliryhmän sisältäneessä tutkimuksessa ei löytynyt eroa ADHD- ja kontrolliryhmän välillä seerumin ferritiinin arvoissa (Donfrancesco ym. 2013; Percinel ym. 2016). Donfrancesco ym. (2013) havaitsivat ADHD-ryhmässä olevan alhaisemmat rautavarastot kontrolliryhmän lapsiin verrattuna, mutta tulos ei ollut merkitsevä ($p=0.392$). Tuloksia voi osaltaan selittää ainakin se, että kontrolliryhmän valinnassa käytettiin ainoastaan kliinistä haastattelua. Lisäksi tutkimusryhmä totesi, että he käyttivät ainoastaan valkoihaisia osallistujia, vaikka ferritiinitasoihin saattaa olla rodulla vaikutusta.

ADHD-ryhmän sisäisessä vertailussa Oner P. ym. (2008) totesivat selvän negatiivisen korrelaation ADHD-oireiden ja alhaisen ferritiinin välillä sekä vanhempien ($p=0.047$) että opettajien ($p=0.014$) arvioimana. Mitä alhaisempi lasten ferritiiniarvo oli, sitä enemmän opettajat ja vanhemmat kuvasivat heillä ADHD-oireita. ADHD+komorbideetti-ryhmässä löytyi niin ikään merkitsevä negatiivinen korrelaatio ($p=0.011$) opettajien arvioimien ADHD-oireiden ja ferritiiniarvon välillä. Komorbideja tiloja tässä tutkimuksessa olivat oppimisvaikeudet, ahdistuneisuushäiriö, tic-oireet, ulostamis- ja virtsaamishäiriöt, masennus ja käytöshäiriö. Puhtaassa ADHD-ryhmässä (ilman komorbideja sairauksia) ei kuitenkaan todettu merkitsevää korrelaatiota vanhempien ($p=0.064$) ja opettajien ($p=0.361$) kuvaamien ADHD-oireiden ja ferritiiniarvon välillä.

Ainoa satunnaistettu kaksoissokkona toteutettu interventiotutkimus (Konofal ym.2008) osoitti, että 80 mg/vrk rautalisä 12 viikon ajan vaikutti ADHD-oireisiin niitä vähentäen. Tulos oli tutkijoiden mukaan verrattavissa stimulanttilääkitykseen (Konofal ym., 2008). Samaa vaikutusta ei placebo-ryhmässä tullut esiin. Tulokset viittaavat siihen, että rautalisällä voidaan selvästi vähentää ADHD-oireilua. Tuloksia tarkastellessa on kuitenkin huomioitava, että tutkimukseen oli valikoitu vain lapsia, joiden ferritiiniarvo oli alle 30.

Lahat ym. (2011) oli ainoa tähän systemaattiseen kirjallisuuskatsaukseen valikoitunut tutkimusryhmä, joka ei todennut merkitsevää yhteyttä ADHD-oireiden ja alhaisen ferritiinin välillä. Tutkimuksessa verrattiin kahta ferritiiniarvojen perusteella muodostettua ryhmää toisiinsa niin, että ryhmien katkaisurajana pidettiin seerumin ferritiiniarvoa 20ng/ml. Tämä ei ole yhteneväinen terveydenhuollossa yleisesti käytetyn ja WHO:n suositteleman arvon, 12ng/mg, kanssa. Tämä voi olla yksi selittävä tekijä muista tutkimuksista eriyvälle tulokselle. Tutkimusryhmä perusteli katkaisurajaa sillä, että ferritiiniarvo <20ng/ml olisi keskiarvo muissa tutkimuksissa käytetyistä ferritiinin raja-arvoista 12ng/ml (Juneja ym., 2010; Oner O, ym., 2008; Oner P., ym. 2008) ja 30ng/ml (Millichap, Yee & Davidson, 2006). Lahat ym., (2011) kuitenkin totesi suurimmalla osalla (59 %) aineiston lapsista, joilla oli diagnosoitu ADHD, alhaisen (alle 20ng/ml) ferritiinin. Tämän perusteella tutkimusryhmä arvioi raudalla olevan mahdollinen yhteys ADHD:n patofysiologiassa.

ADHD-alatyypin ja alhaisen ferritiinin välinen yhteys

ADHD:n alatyypin yhteyttä alhaiseen ferritiiniarvoon selvittivät Donfrancesco ym. (2013), Juneja ym. (2010), Oner O. ym. (2008, 2010), Oner P ym., (2012), Percinel ym. (2016) ja Mahmoud ym., (2011). Missään näistä tutkimuksista ei todettu eroa ADHD:n alatyypin välillä seerumin ferritiinin arvossa (Taulukko 4). Oner O. ym. (2008, 2010) ja Oner P. ym. (2012) totesivat kaikki kuitenkin merkitsevän yhteyden ($p=0.006$, $p=0.002$, $p=0.002$, samassa järjestyksessä) vanhempien raportoitujen hyperaktiivisuusoireiden ja alhaisen ferritiinin välillä. Mitä enemmän vanhemmat kuvasivat hyperaktiivisuusoireita, sitä alhaisempi ferritiini lapsilla oli. Percinel ym. (2016) puolestaan osoittivat sekä vanhempien että opettajien arvioimilla hyperaktiivisuusoireilla olevan selvä yhteys ($p<0.001$) alhaiseen ferritiiniin.

Juneja ym. (2010) havaitsivat lisäksi yhteyden uhmakkuusoireiden ja alhaisen ferritiinin välillä: mitä alhaisempi ferritiiniarvo oli, sitä uhmakkaampaa lasten käyttäytyminen oli vanhempien (p=0.022) ja opettajien (p=0.014) arvion perusteella.

Taulukko 3. Katsaukseen valikoituneet tutkimukset, joissa oli tarkasteltu seerumin ferritiinin ja ADHD:n välistä yhteyttä eikä tutkittavilla ollut stimulanttilääkitystä

Tekijät ja julkaisu-vuosi	ADHD-ryhmä osallistujat (pojat%), ikä (kh)	Kontrolli-ryhmä (ei-ADHD) osallistujat (pojat%), ikä (kh)	Diagnostiset menetelmät ja kriteerit	ADHD ala-tyyppi	Komorbiditeetti	Poissulkukriteerit
Bener ym. 2014	630 (50) 11.54 (3.83)	630 (50) 11.50 (3.62)	CPRS, CTRS, SNAP, SNAP-IV ADHD: DSM-IV	-	-	HB<10 g/dl, kalsiumin ja D-vitamiinilisä 6kk ennen tutkimusta, epilepsia, epilepsialääkitys, aurinkovoiteen käyttö, murrosikä
Don-francesco ym., 2013	101 (91) 107.25kk (30.24) Y: 46 (41) 107.6 (27.8) T: 28 (24) 117.3 (31.2) H:27 (24) 95.6 (30.9)	93 (88) 110.01kk (36.92)	K-SADS-PL, ADHD-RS, WISC-III. Kontrolli-ryhmä: kliininen haastattelu ADHD: DSM-IV	46 (Y) 28 (T) 27 (H)	42 uhmakkuushäiriö 16 yleistynyt ahdistuneisuus- häiriö 4 masennus 1 dystyminen häiriö	ÄO<70, neurologiset sairaudet krooniset sairaudet, kuten anemia ja keliakia
Juneja ym., 2010	25 (84) 8.44 (1.68)	25 (84) 7.96 (1.46)	CTRS CPRS kliininen haastattelu ADHD: DSM-IV	23 (Y) 2 (H)	11 uhmakkuushäiriö 2 käytöshäiriö	ÄO<85, krooniset sairaudet, 2 viikon aikana vakava sairaus, autismi, rautalääkitys
Kamirul ym., 2018	119 (70) 11.0 (3.7)	119 (71) 11.2 (3.8)	CTRS, CPRS ADHD: DSM-V alle 19-vuotiaat	-	-	lisärautalääkitys, ei halunnut osallistua, sairaus
Konofal ym., 2008	Rautalisä 17 (82) 5.7 (1.2) placebo 5() 6.4. (0.9)	-	CPRS, CTRS, ADHD-RS, CGI-S SF alle 30, normaali hemoglobiini DSM-IV ADHD	-	-	ÄO<80, psykiatriset sairaudet: masennus, ahdistuneisuushäiriö, uniongelmat, krooniset sairaudet, rautalääkitys 3kk aikana
Lahat ym., 2011	113 (77) 8.8 (2.7)	-	CTRS, CPRS ADHD: DSM-IV	-	-	krooniset lääketieteelliset ongelmat joihin lääkehoito (astma, epilepsia ym), hemoglobiini<10g/dl

Auer, Raudanpuutteen rooli lasten ADHD:n taustalla

Mahmoud ym., 2011	58 (45) 8.6 (1.8)	25 (48) 8.6 (3.1)	CTRS CPRS ADHD: DSM-IV	16 (Y) 32 (T) 10 (H)	-	komorbidit neurologiset sairaudet, pään vammat, krooniset elimelliset sairaudet (kuurous, sokeus), syntymänaikainen asfyksia, enkefaliitti, hyperbilirubiini, vakava anemia, lääkitys kk edeltävästi
Oner O. ym., 2008	52 (81) 9.9 (2.1)	-	CTRS CPRS K-SADS-PL ADHD: DSM-IV	47 (Y) 4 (T) 1 (H)	9 uhmakkuushäiriö 1 käytöshäiriö 6 ahdistuneisuus- häiriö 1 masennus 2 yökastelu	lääketieteelliset sairaudet, psykoosi, syömishäiriöt, päihdehäiriö, laaja-alainen kehityshäiriö, kehitysvamma
Oner P. ym., 2008	151 (84) 9.9 (2.8)	-	CTRS CPRS K-SADS-PL ADHD: DSM-IV	-	oppimisvaikeudet , ahdistuneisuus- häiriö, Tic, ulostamis- ja virtsaamishäiriö, masennus, käytöshäiriö (yht 45)	lääketieteelliset sairaudet, psykoosi, syömishäiriöt, päihdehäiriö, laaja-alainen kehityshäiriö, kehitysvamma
Oner O. ym., 2010	118 (82) 9.8 (2.3)	-	K-SADS-PL ADHD: DSM-IV	-	50 uhmakkuushäiriö 32 ahdistuneisuus- häiriö tai masennus	lääketieteelliset sairaudet, psykoosi, syömishäiriöt, päihdehäiriö, laaja-alainen kehityshäiriö
Oner P. ym., 2012	713 (86) 9.1 (2.2)	-	K-SADS-PL, CTRS CPRS ADHD: DSM-IV	466 (Y) 115 (T) 129 (H)	44.7 % uhmakkuushäiriö, oppimisvaikeudet 27.1 % ahdistuneisuus- häiriö	-
Percinel ym., 2016	200 (64) 10.95 (2.36) Y: 100 10.64 (2.30) T:100 11.25 (2.38)	100 (60) 11 (2.9)	K-SADS-PL, CTRS-R-L CPRS-R-L, WISC-R, DSM-IV-S, kontrolliryh mä ADHD: DSM-IV	100 (Y) 100 (T), joista 50 joilla <2 H/I- oiretta ja 50 joilla >3 H/I- oiretta	-	ÄO<80, komorbidit psykiatriset häiriöt, psykelääkkeiden käyttö, akuutti tai krooninen sairaus, infektio viimeisen kuukauden sisällä tai tutkimushetkellä, anemia (hb<12 mg/dl)

SF=seerumin ferritiini, CPRS-R= Conners parent rating scale, CTRS-R= Conners teacher rating scale, WISC-R=Wechsler Intelligence Scale for Children DSM-IV=Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders K-SADS-PL= *The Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children –Present and Lifetime Version*, TMT=Trail Making test SNAP Swanson, Nolan and Pelham questionnaire, CGI-S The Clinical Global Impression-Severity (CGI-I)=The Clinical Global Impression-Improvement, Y=yhdistelmätyyppi, H=hyperaktiivinen tyyppi, T=tarkkaamaton tyyppi, H/I=hyperaktiivisuus-impulsiivisuus

Taulukko 4. Katsaukseen valikoituneiden tutkimusten päätulokset

Tekijät ja julkaisu vuosi	Tulokset SF ng/mL (kh) ADHD-ryhmä vs kontrolliryhmä	Tulokset SF ng/mL (kh) ADHD-alaryhmittäin	Muut tulokset
Bener ym. 2014	merkitsevä ero (p<0.01) ADHD 36.26 (5.93) kontrolliryhmä 38.19 (5.61)		
Donfrancesco ym., 2013	ei merkitsevää eroa (p=0.392) ADHD 33.01 (17.79) kontrolliryhmä 33.14 (18.73)	ei merkitsevää eroa Y: 34.5 (17.7) T: 32.9 (20.5) H: 29.6 (15.1)	
Juneja ym., 2010	merkitsevä ero (p<0.001) ADHD: 6.04 (3.85) kontrolliryhmä 48.96 (41.64)	ei merkitsevää eroa SF-arvoja ei annettu	merkitsevä ero vanhempien (p=0.022) ja opettajien (p=0.014) kuvaamien uhmakkuusoireiden ja SF:n välillä
Kamirul ym., 2018	merkitsevä ero (p=0.003) ADHD 43.8 (6.1) kontrolliryhmä 35.2 (4.7)		
Konofal ym., 2008			merkitsevä ero (p<0.008) rautalisäryhmässä -11.0 (13.9) ei merkitsevää eroa (p=0.308) placebo-ryhmässä 3.0 (5.7)
Lahat ym., 2011	ei merkitsevää eroa (p=0.15) ADHD: 20.8 (12.3) SF<20: 13.6 (3.5) SF>20: 31.2 (13.2)		
Mahmoud ym., 2011	merkitsevä ero (p=0.03) ADHD: 24.8 (14.1) kontrolliryhmä 32.6 (18.7)	ei merkitsevää eroa (p=0.1) Y: 30.6 T: 22 H: 24.4	
Oner O. ym., 2008			merkitsevä (p=0.006) yhteys vanhempien arvioiman hyperaktiivisuuden ja SF:n välillä 30.6 (15.4)
Oner P. ym., 2008	koko ADHD-ryhmä merkitsevä yhteys vanhempien arvio (p=0.047) opettajien arvio (p=0.014)		ADHD+komorbiditeetti: opettajan arvioimana merkitsevä yhteys (P=0.011) 33.1 (16.5) ADHD-ryhmä (ei komorbiditeettia) ei merkitsevää yhteyttä vanhempien (p=0.064) ja opettajien (p=0.361) arvioimana 30.3 (14.3)
Oner O. ym., 2010			merkitsevä yhteys (p=0.02) vanhempien arvioimalla hyperaktiivisuudella ja SF:llä (SF-arvoja ei annettu)
Oner P. ym., 2012			merkitsevä (p=0.002) yhteys vanhempien arvioimalla hyperaktiivisuudella ja SF:llä 29.6 (14.8)
Percinel ym., 2016	Ei merkitsevää eroa (p=0.141) ADHD 27.85 (15.25) kontrolliryhmä 30.75 (17.51)	Ei merkitsevää eroa (p=0.198) Y: 26.67 (14.75) T: 29.02 (15.71)	Merkitsevä yhteys (p<0.001) hyperaktiivisuudella ja SF:llä

SF=seerumin ferritiini, Y=yhdistelmätyyppi, H=hyperaktiivinen tyyppi, T=tarkkaamaton tyyppi

POHDINTA

Tämän systemaattisen kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena oli selvittää alhaisten rauta-arvojen (seerumin ferritiini) yhteyttä lasten ADHD-oireisiin. Katsaus perustui kahteentoista tutkimusjulkaisuun. Tutkimukset olivat asetelmiltaan epäyhtenäisiä, mikä vaikeutti tulosten vertailua. Useat tutkimukset oli toteutettu ilman ei-ADHD-kontrolliryhmää ja osassa tutkimuksia oli mukana komorbideja diagnooseja. Myös poissulkukriteerit vaihtelivat tutkimuksittain. Tulosten perusteella ADHD-diagnoosin ja alhaisen ferritiinin välillä näyttäisi olevan yhteys. ADHD:n alaryhmäjaottelussa ei eroja ollut todettavissa. Selvin yhteys tuli kuitenkin esiin ADHD:n hyperaktiivisuusoireiden ja alhaisen ferritiinin välillä; mitä alhaisempi ferritiiniarvo lapsella oli, sitä enemmän hyperaktiivisuuspisteitä vanhemmat kuvasivat lapsellaan.

Tässä systemaattisessa kirjallisuushaussa löytyi ainoastaan yksi rautalisää koskeva interventiotutkimus (Konofal ym, 2008). Tämä johtuu siitä, että tutkimuksia on tehty vain vähän sekä siitä, että näitä kaikkia haussa esiintulleita artikkeleita ei ollut saatavilla. Jotkut katsauksesta poissuljetuista interventiotutkimuksista (esimerkiksi Pongpitakdamrong, A. ym., 2021) on tehty lapsilla, joilla on tarkkaavaisuushäiriön vuoksi määrätty stimulanttilääkitys. Vastaavissa interventiotutkimuksissa on onnistuttu aiemminkin osoittamaan rauta-arvojen kohentumisen yhteys ADHD-oireiden lieventymiseen. Muun muassa Sever (1997) ja Konofal (2004) totesivat rautalisän nostavan ferritiinitasoa ja vähentävän ADHD-oireita lapsilla. Konofalin ym. (2008) tulokset olivat yhteneväiset aiempien tulosten kanssa ja antoivat näin ollen tärkeää lisätietoa ADHD:n ja alhaisen ferritiinin välisen yhteyden suunnasta.

Useimmissa tutkimuksissa todettiin siis yhteys seerumin ferritiinin ja yliaktiivisuusoireiden tai ADHD:n välillä. Kaksi kontrolliryhmän sisältänyttä tutkimusta (Donfrancesco ym., 2013 ja Percinel, 2016) eivät löytäneet yhteyttä ADHD-oireiden ja alhaisen ferritiinin välillä. Myöskään Lahatin ym. (2011) tutkimuksessa ei tullut esiin yhteyttä ADHD:n ja alhaisen ferritiinin välillä. Useat tekijät voivat selittää vaihtelevuutta ADHD-oireiden ja ferritiinin arvon välisissä yhteyksissä. Tutkimusten heterogeenisyys yleisesti aiheuttaa sen, että tutkimusten tulokset eivät ole kaikilta osin vertailukelpoisia. Tutkimusjoukkoon liittyen sukupuoli (enemmistö poikia) voi vaikuttaa tuloksiin, koska menstruoivilla tytöillä ja naisilla on selvä riski raudanpuutteeseen (Hong, Cho & Chung, 2009). Murrosikä oli huomioitu ainoastaan yhdessä (Bener ym., 2014) tutkimuksessa. Otokoko vaihteli tutkimuksittain laajastikin, millä luonnollisesti on vaikutusta tutkimustuloksiin.

Myös seerumin ferritiiniin vaikuttavilla tekijöillä on osuutensa tuloksiin. Siihen voivat vaikuttaa esimerkiksi ravintoaineiden vähäisyys ruoasta (huono ruokahalu, yksipuolinen ravinto), lihavuus, raudan määrän vuorokausittainen vaihtelu, raudan imeytymishäiriöt ja elimistön tulehdussairaudet. Sopin (2019) mukaan ferritiiniarvo nousee erilaisissa elimistön tulehdussellisissa tiloissa ja infektioiden aikana toimien kuten c-reaktiivinen proteiini (CRP). Tämä seikka oli huomioitu ainoastaan yhdessä katsauksen julkaisuista (Percinel, 2016), jossa koeryhmästä oli poissuljettu lapset, joilla oli todettu tulehdussairaus kuukausi ennen tutkimusta tai tutkimuksen tekohetkellä. On siis mahdollista, että osalla lapsista ferritiini oli esimerkiksi tulehduksesta johtuen poikkeuksellisesti tavallista korkeampi, jolloin yhteys ADHD:n ja alhaisen ferritiinin välillä jäi näyttämättä toteen. Clénin (2017) toteaaakin CPR-arvon mittauksen tarpeelliseksi, jotta välttyttäisi vääriä negatiivisilta löydöksiltä (korkea ferritiini raudanpuutteesta huolimatta). Tämä on tärkeä huomio jatkotutkimusten valossa. Raudan päiväkohtaista variaatiota ja aiemmin saatuja hoitoja ei ollut myöskään kontrolloitu kaikissa tutkimuksissa.

Toinen ferritiiniin liittyvä, tuloksiin selvästi vaikuttava seikka oli, että seerumin ferritiinin katkaisurajana käytettiin vaihtelevia arvoja. Donfrancesco ym. (2013) sekä Konofal ym. (2008) käyttivät tutkimuksessaan raudanpuutteen rajana 30 ng/mL, kun puolestaan Lahat (2013) otti

katkaisurajaksi 20 ng/ml. Juneja ym., 2010; Oner O, ym., 2008; Oner P., ym. 2008 puolestaan käyttivät raja-arvoa 12 ng/ml, joka on WHO:n suositus. Yleisesti ottaen lapsilla tai nuorilla tehdyissä tutkimuksissa ja suosituksissa käytetyt raja-arvot vaihtelevat välillä 10 ja 16 µg/l (Powers, 2019; Van der Merwe, 2017; Grant ym., 2007). Näin ollen tutkimustulokset eivät ole täysin vertailukelpoisia keskenään ja saattavat osaltaan selittää vaihtelevia tutkimustuloksia.

Tähän kirjallisuuskatsaukseen valittiin ainoastaan tutkimuksia, joissa seerumin ferritiiniarvoa käytettiin raudanpuutteen mittarina. Tämä valinta tehtiin, koska seerumin ferritiini on helppo mitata verikokeella ja kliinisten lääkäreiden yksinkertainen mitata kliinisessä työssä. On kuitenkin epäselvää, kuinka hyvin seerumin ferritiini korreloi aivojen raudan määrään (Cortese ym., 2011). Cortese ym. (2011) löysivät pilottitutkimuksessaan korrelaation seerumin ferritiinin ja aivojen rautapitoisuuden välillä, mutta yhteys ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Tutkimuksessa ADHD-lasten aivojen rautapitoisuus talamuksessa todettiin kuitenkin merkitsevästi alhaisemmaksi kuin kontrolliryhmässä. Viime vuosina huomio onkin kiinnittynyt tutkimuksissa yhä enenevässä määrin aivojen raudan ja ADHD:n välisten yhteyksien selvittämiseen. Muun muassa Degremont, Jain, Philippou & Latunde-Dada (2021) totesivat katsauksessaan aivojen raudan olevan mahdollisesti seerumin ferritiiniä paremmin yhteydessä lasten tarkkaavaisuushäiriöön. Myös Chen ym. (2022) totesi aivojen raudanpuutteen yhteyden ADHD:hen. Tuloksia tulkittaessa on siis otettava huomioon, että katsauksen tutkimusten joukossa voi olla lapsia, joilla normaali seerumin ferritiini ei korreloikaan aivojen rautapitoisuuden kanssa, eli ADHD:n taustalla on aivojen raudanpuute. Lisätutkimuksia tarvitaankin vielä osoittamaan seerumin ferritiinin ja aivojen raudan määrän mahdollinen yhteys.

Viimeaikaisten tutkimusten perusteella raudanpuutteen on katsottu alkavan mahdollisesti jo kohdussa, kun sikiö ei saa riittävästi rautaa käyttöönsä. Sikiöaikainen raudanpuute on yhdistetty myös ADHD:hen (Wiegersma ym., 2019). Tutkimusten mukaan raudanpuutteesta jo sikiöaikana kärsineillä lapsilla on suurempi riski myös sosiaalisemotionaalsiin ongelmiin, kuten ahdistukseen ja masennukseen, elämänsä toisella vuosikymmenellä ja nuorena aikuisena (Lukowski ym. 2010). Juul, Derman, & Auerbach (2019) ehdottavakin vastasyntyneiden seuloamista mahdollisen raudanpuutteen selvittämiseksi ja rauta-arvojen korjaamista heti syntymän jälkeen pysyvien neurokognitiivisten vaurioiden välttämiseksi.

Johtopäätöksenä voidaan todeta, että raudanpuutteen yleisyyden ja sen aiheuttamien haittojen vuoksi riskiryhmässä (ADHD ja mahdollinen raudanpuute) olevat saattaisi olla hyödyllistä seuloa ja hoitaa. Tämän systemaattisen kirjallisuuskatsauksen perusteella rauta-arvojen mittaaminen on erityisen tärkeässä roolissa silloin, kun lapsella on hyperaktiivisuutta ja komorbideja psykiatrisia sairauksia, koska niiden esiintyminen saattaa olla yhteydessä alhaisiin rauta-arvoihin. Erityisesti lasten käytösongelmilla ja psykiatrisilla komorbideilla sairauksilla on kauaskantoisia seurauksia yksilötasolla ja kustannuksia myös yhteiskunnalle.

*Anna-Mari Auer
Helsingin yliopisto*

LÄHTEET

- ADHD (aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Lastenneurologisen yhdistys ry:n, Suomen Lastenpsykiatriyhdistyksen ja Suomen Nuorisopsykiatrian yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2019 (viitattu 20.5.2022). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi
- Andrews N.C. (1999). Disorders of iron metabolism. *New England Journal of Medicine*, 341, 1986-1995.

- Allen, R. (2004). Dopamine and iron in the pathophysiology of restless legs syndrome (RLS). *Sleep medicine*, 5 (4), 385–391.
- Baker R.D. & Greer F.R., Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. (2010). Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0–3 years of age). *Pediatrics*, 126 (5), 1040–1050.
- Bastian, T. W., von Hohenberg, W. C., Mickelson, D. J., Lanier, L. M. & Georgieff, M. K. (2016). Iron deficiency impairs developing hippocampal neuron gene expression, energy metabolism, and dendrite complexity. *Developmental neuroscience*, 38 (4), 264–276
- Beard, J.L., Connor, J.R., & Jones, B.C. (1993). Iron in the brain. *Nutrition Review*, 51, 157-170.
- Beard, J. L. & Connor, J.R. (2003). Iron status and neural functioning. *Annual Review of Nutrition*, 23(1), 41–58.
- Beard J.L. (2008). Why iron deficiency is important in infant development. *Journal of Nutrition*, 138 (12), 2534–2536.
- Bener, A., Kamal, M., Bener, H. & Bhugra, D. (2014). Higher prevalence of iron deficiency as strong predictor of attention deficit hyperactivity disorder in children. *Annals of Medical & Health Sciences Research*, 4 (3), 291-297.
- Camaschella C. (2015). Iron-deficiency anemia. *New England Journal of Medicine*, 372 (19):1832-1843.
- Castellanos FX. Toward a pathophysiology of attention deficit/hyperactivity disorder. (1997), *Clinical Pediatrics*, 36, 381-393
- Chen Y., Su S., Dai Y., Zou M., Lin L., Qian L., Zhou Q., Zhang H., Liu M., Zhao J., Yang Z. (2022). *European Radiology*. Jan 22.
- Clénin GE. (2017). The treatment of iron deficiency without anaemia (in otherwise healthy persons). *Swiss Medical Weekly*, 14, 147
- Cortese S., Lecendreux M., Bernardina B.D., Mouren M.C., Sbarbati A. & Konofal E. (2008). Attention-deficit hyperactivity disorder, Tourette syndrome and restless legs syndrome: the iron hypothesis. *Medical Hypotheses*, 70 (6), 1128-1132
- Cortese S., Azoulay R., Castellanos F.X., Chalard F., Lecendreux M., Chechin D.,...& Konofal, E. (2011). Brain iron levels in attention-deficit/hyperactivity disorder: A pilot MRI study. *World Journal of Biological Psychiatry*, 13, 223–231.
- Dallman P.R., Beutler E. & Finch C.A. (1978). Effects of iron deficiency exclusive of anaemia. *British Journal of Haematology*, 40 (2): 179-184.
- D'Amato, T. J. (2005). Is iron deficiency causative of attention-deficit/hyperactivity disorder? *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 159 (8), 788.
- Degremont, A., Jain, R., Philippou, E. & Latunde-Dada, G.O. (2021). Brain iron concentrations in the pathophysiology of children with attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review. *Nutrition Reviews*, 79 (5), 615-626.
- Domellöf M., Braegger C., Campoy C., Colomb, V., Decsi, T., Fewtrell, M.,...& van Goudoever, J. (2014). Iron requirements of infants and toddlers. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 58(1), 119–129.
- Donfrancesco R., Parisi P., Vanacore N., Martines F., Sargentini V. & Cortese S. (2013). Iron and ADHD: time to move beyond serum ferritin levels. *Journal of Attention Disorders*, 17(4), 347-357.
- Dougherty D.D., Bonab A.A., Spencer T.J., Rauch, S.L., Madras, B.K. & Fischman, A.J. (1999). Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet*, 354 (9196), 2132-2133.
- DSM-V. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fifth edition (2013). American Psychiatric Association.
- Erikson, K.M., Jones, B.C., Beard J.L. (2000). Iron deficiency alters dopamine transporter functioning in rat striatum. *Journal of Nutrition*, 130 (11), 2831-2837.
- Faraone S.V., Perlis R.H., Doyle A.E., Smoller J.W., Goralnick J.J., Holmgren M.A. & Sklar P. (2005). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 57 (11), 1313–1323.
- Felt B.T., Beard J.L., Schallert T., Shao J., Aldridge J.W., Connor J.R., Georgieff M.K., Lozoff B. (2006). Persistent neurochemical and behavioral abnormalities in adulthood despite early iron supplementation for perinatal iron deficiency anemia in rats. *Behavioral Brain Research*, 171, 261–270.
- Georgieff, M. K. (2020). Iron deficiency in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 223 (4), 516–524
- Gizer, I.R., Ficks, C. & Waldman, I.D. (2009). Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Human Genetics*, 126 (1): 51–90.
- Goodnough L.T. & Nemet E. (2018). Iron deficiency and related disorders. Teoksessa J.P. Greer, D.A. Arber, B.E. Glader, A.F. List, R.T. Means & G.M. Rodgers (toim.), *Wintrobe's Clinical Hematology*, (14. painos), 615-643). Wolters Kluwer Health.
- Graham, J., Banaschewski, T., Buitelaar, J., Coghill, D., Danckaerts, M., Dittmann, R. W.,...& Taylor, E. (2011). European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 20 (1), 17-37
- Grant C.C., Wall C.R., Brewster D. Nicholson, R., Whitehall, J., Super L. & Pitcher L. (2007). Policy statement on iron deficiency in pre-school-aged children. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 43 (7-8), 513–521
- Harju E., Pakarinen A. & Larmi T. (1984). A comparison between serum ferritin concentration and the amount of bone marrow stainable iron. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 44 (6), 555–556.

- Hong S.M., Cho J.Y., Chung H.J. (2009). *Nutrition Research & Practice*, 1 (1), 52-56.
- Iannotti L.L., Tielsch J.M., Black M.M. & Black R.E. (2006). Iron supplementation in early childhood: health benefits and risks. *American Journal of Clinical Nutrition*, 84 (6), 1261–1276.
- Jabès, A., Thomas, K. M., Langworthy, S., Georgieff, M.K. & Nelson, C. A. (2015). Functional and anatomic consequences of diabetic pregnancy on memory in 10-year-old children. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 36 (7), 529–535.
- Jačić, J. K., Nikolić, L., Stanković, D. M., Opačić, M., Dimitrijević, M., Savić, D., ... & Pristov, J. B. (2020). Ferrous iron binding to epinephrine promotes the oxidation of iron and impedes activation of adrenergic receptors. *Free Radical Biology and Medicine*, 148, 123–127.
- Juneja M., Jain R., Singh V. & Mallika V. (2010). Iron deficiency in Indian children with attention deficit hyperactivity disorder. *Indian Pediatrics*, 47(11), 955-958.
- Juul, S. E., Derman, R. J. & Auerbach, M. (2019). Perinatal iron deficiency: implications for mothers and infants. *Neonatology*, 115 (3), 269–274.
- Kamirul, I., Sourik S., Suman S., Atanu R., Rajib D. & Asok, K.D. (2018). A study on association of iron deficiency with attention deficit hyperactivity disorder in a tertiary care center. *Indian Journal of Psychiatry*, 60 (1), 131-134.
- Kim, J. & Wessling-Resnick, M. (2014). Iron and mechanisms of emotional behavior. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 25 (11), 1101–1107.
- Konofal E., Lecendreux, M., Deron J., Marchand M., Cortese S., Zaim, M., Mouren M.C. & Arnulf I. (2008). Effects of iron supplementation on attention deficit hyperactivity disorder in children. *Pediatric Neurology*, 38 (1), 20-26.
- Konofal E., Lecendreux M., Arnulf I. & Mouren M.C. (2004). Iron deficiency in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Archives of Pediatric and Adolescent Medicine*, 158, 1113-1115.
- Lopez A., Cacoub P., Macdougall I.C. & Peyrin-Biroulet L. (2016) Iron deficiency anaemia. *Lancet* 387 (10021), 907-916
- Lahat E., Heyman E., Livne A., Goldman M., Berkovitch M. & Zachor D. (2011). Iron deficiency in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Israel Medical Association Journal*, 13 (9), 530-533.
- Lozoff B. (2011). Early iron deficiency has brain and behavior effects consistent with dopaminergic dysfunction. *The Journal of Nutrition*, 141 (4), 740–746.
- Lukowski, A. F., Koss, M., Burden, M. J., Jonides, J., Nelson, C. A., Kaciroti, N., ... & Lozoff, B. (2010). Iron deficiency in infancy and neurocognitive functioning at 19 years: evidence of long-term deficits in executive function and recognition memory. *Nutritional Neuroscience*, 13 (2), 54–70.
- Mahmoud M., El-Mazary A.A., Maher R.,...& Saber, M. (2011). Zinc, ferritin, magnesium and copper in a group of Egyptian children with attention deficit hyperactivity disorder. *Italian Journal of Pediatrics*, 37 (60).
- Menegassi M., Mello E.D., Guimaraes L.R., Matte B.C., Driemeier F., Pedroso G.L., Rohde L.A. & Schmitz, M. (2010). Food intake and serum levels of iron in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Revista brasileira de psiquiatria*, 32 (2), 132–138.
- Millichap, J.G., Yee, M.M. & Davidson, S.I. (2006). Serum ferritin in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Pediatric Neurology*, 34 (3), 200-203.
- Nieoullon A. (2002). Dopamine and regulation of cognition and attention. *Progress in Neurobiology*, 67 (1), 53–83.
- Nigg J., Nikolas M. & Burt S.A. (2010). Measured gene-by-environment interaction in relation to attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49 (9), 863-873.
- Oades R.D., Taghzouti K., Rivet J.M., Simon H. & Le Moal M. (1986). Locomotor activity in relation to dopamine and noradrenaline in the nucleus accumbens, septal and frontal areas: a 6-hydroxydopamine study. *Neuropsychobiology*, 16 (1), 37–42
- Oner O., Alkar O.Y. & Oner P. (2008). Relation of ferritin levels with symptom ratings and cognitive performance in children with attention deficit -hyperactivity disorder. *Pediatrics International*, 50 (1), 40-44.
- Oner P. & Oner O. (2008). Relationship of ferritin to symptom ratings children with attention deficit hyperactivity disorder: effect of comorbidity. *Child Psychiatry and Human Development* 39 (3), 323-330.
- Oner O., Oner P., Bozkurt O.H., Odebas E., Keser N., Karadag H. & Kizilgun M. (2010). Effects of zinc and ferritin levels on parent and teacher reported symptom scores in attention deficit hyperactivity disorder. *Child Psychiatry and Human Development* 41(4), 441-447.
- Oner P., Oner O., Azik F.M., Cop E. & Munir K.M. (2012). Ferritin and hyperactivity ratings in attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics International*, 54 (5), 688-692.
- Percinel I., Yazici K.U. & Ustundag B. (2016). Iron Deficiency parameters in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Psychiatry and Human Development*, 47 (2), 259-269.
- Pongpitakdamrong A., Chirdkiatgumchai V., Ruangdaraganon N., Roongpraiwan R., Sirachainan N., Soongprasit M. & Udomsubpayakul U. (2022). *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 43 (2), 80-86.
- Powers J.M. & O'Brien S.H. (2019). How I approach iron deficiency with and without anemia. *Pediatric Blood & Cancer*, 66 (3)
- Sagvolden T. (2000). Behavioral validation of the spontaneously hypertensive rat (SHR) as an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD) *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 24 (1), 31–39.

- Sachdev P. (1993). The neuropsychiatry of brain iron. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 5 (1), 18–29.
- Seamans J.K., Yang C.R. (2004). The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Progress in Neurobiology*, 74, 1–58.
- Sever Y., Ashkenazi A., Tyano S. & Weizman A. (1997). Iron treatment in children with attention deficit hyperactivity disorder. A preliminary report. *Neuropsychobiology*, 35 (4), 178–180.
- Shao, J., Lou, J., Rao, R., Georgieff, M. K., Kaciroti, N., Felt, B. T., ... & Lozoff, B. (2012). Maternal serum ferritin concentration is positively associated with newborn iron stores in women with low ferritin status in late pregnancy. *The Journal of Nutrition*, 142 (11), 2004–2009
- Soppi, E. (2019). Iron Deficiency Without Anemia –Common, Important, Neglected. *Clinical Case Reports and Reviews*, 5.
- Soppi, E. (2020). Rauta on kova aine. (1. painos). Kirjapaino Markprint Oy.
- Swanson J.M., Kinsbourne M., Nigg J., Lanphear B., Stefanatos G.A., Volkow N., Taylor E., Casey B.J., Castellanos F.X. & Wadwa P.D. (2007). Etiological subtypes of attention deficit hyperactivity disorder: brain imaging, molecular genetics and environmental factors and the dopamine hypothesis. *Neuropsychol Review*, 17 (1), 39–59.
- Thompson, R. A. & Nelson, C. A. (2001). Developmental science and the media: Early brain development. *American Psychologist*, 56 (1), 5–15
- Tseng P.T., Cheng Y.S., Yen C.F., Chen Y.W., Stubbs B., Whiteley P.,...& Lin P.Y. (2018). Peripheral iron levels in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 8 (1), 788.
- Van der Merwe L.F. & Eussen S.R. (2017). Iron Status of young children in Europe. *American Journal of Clinical Nutrition*, 106 (6),1663S-1671S.
- Verdon, F., Burnand, B., Stubi, C. F., Bonard, C., Graff, M., Michaud, A.,... & Favrat, B. (2003). Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomised placebo controlled trial. *The BMJ*, 326 (7399),1124–1126.
- Volkow, N.D., Wang, G-J., Kollins, S.H., Wigal T.L., Newcom, J.H., Telang, F., ...& Swanson, J.M. (2009). Evaluating Dopamine Reward Pathway in ADHD Clinical Implications. *The Journal of the American Medical Association*. 302 (10), 1084-1091.
- Wang Y., Huang L., Zhang L., Qu Y., Mu D. (2017). Iron status in attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Plos One*, 12 (1).
- Wiegersma, A.M., Dalman, C., Lee, B.K., Karlsson, H. & Gardner, R.M. (2019). Association of Pre-natal Maternal Anemia with Neurodevelopmental Disorders. *JAMA Psychiatry*, 76 (12), 1294–1304
- Willcutt E.G. (2012). The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics*. 9 (3), 490–499.
- World Health Organization. (2011). Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations. *Vitamin and Mineral Nutrition Information System*. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization. (2001). Iron deficiency anaemia: Assessment, prevention and control. a Guide for Programme Managers. Geneva: World Health Organization.
- Wu J, Xiao H, Sun H, Zou, L. & Zhu, L-Q. (2012). Role of dopamine receptors in ADHD: a systematic meta-analysis. *Molecular Neurobiology*, 45 (3), 605-620.
- Yokoi K. & Konomi A. (2017) Iron deficiency without anaemia is a potential cause of fatigue: meta-analyses of randomised controlled trials and cross-sectional studies. *British Journal of Nutrition* 117 (10), 1422-1431.
- Youdim, M. B. (2000). Nutrient deprivation and brain function: Iron. *Nutrition*, 16 (7-8), 504-508.