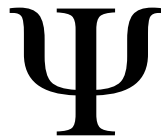




DET PSYKOLOGISKE FAKULTET



Omega 3 og kognitive funksjoner hos ungdom

HOVEDOPPGAVE

profesjonsstudiet i psykologi

Helene Ersland

Vår 2015

Veileder
Anita Lill Hansen

Forord

Jeg vil takke Universitet i Bergen og Nasjonalt Institutt for ernærings- og sjømatforskning for at jeg fikk ta del i dette prosjektet og bruke innsamlede data til min hovedoppgave. I tillegg vil jeg takke alle deltakerne som gjorde undersøkelsen mulig.

En spesiell takk til veilederen min Anita Lill Hansen for god støtte og veiledning på manuskript og statistisk analyse. Jeg vil også takke Lisbeth Dahl ved NIFES for hjelp med analyse av materialet og kunnskap om ernæringsfysiologi.

Jeg har ingen interessekonflikt med den nåværende studien.

Sammendrag

Balansen mellom inntak av mettet-, enumettet- og flerumettet fett i kostholdet har betydning for helsen vår. De flerumettete og langkjedete omega-3 fettsyrene eikosapentaensyre (EPA) og dokosaheksaensyre (DHA) er viktig for kognitiv fungering og mental helse. Inntaket av mettet fett hos ungdom er høyere enn de norske anbefalingene på maksimum 10E%, og dette går på bekostning av umettet fettopptak i kroppen. Vi undersøkte og dokumenterte nivået av DHA, EPA og mettet fett i røde blodceller i en gruppe ungdommer i Bergen. Hensikten med studien var å se på effekten av omega 3-tilskudd på underliggende mekanismer viktige for kognitiv fungering. Totalt deltok 35 ungdom (13 gutter og 22 jenter) født i år 2000 i denne studien. Ungdommene ble delt inn i to grupper; en gruppe fikk 500 mg omega 3 pr dag, og den andre gruppen fikk placebo-kapsler med olivenolje, over en periode på 16 uker. Før (pre-test) og etter (post-test) intervensjonsperioden gjennomførte deltakerne en testprosedyre (blodprøvetaking og kognitiv testing). Som et mål på kognitiv funksjon ble Tower of Hanoi (ToH) brukt. Oppsummert viser resultatene et lavt nivå av DHA og EPA i forhold til andre eksperimentelle studier med omega 3-fettsyrer, uten noen signifikant økning i DHA- og EPA-nivåer. Omega 3-gruppen redusere imidlertid sitt nivå av mettet fett. Resultatene viste ingen endring av kognisjon målt ved ToH i omega-3-gruppen ($p = 0.32$, $d = .50$). Resultatene kan skyldes manglende etterlevelse (compliance) og et lavt antall deltakere. Det trengs mer forskning til for å undersøke forholdet mellom omega 3 og kognitive funksjoner hos ungdom.

Nøkkelord: eksekutive funksjoner, omega 3, DHA, EPA, ungdom, mettet fett

Abstract

The balance between saturated-, monosaturated- and polysaturated fat in the diet is important for our health. Polyunsaturated and long-chain omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) is important for cognitive functioning and mental health. According to dietary surveys of the population in Norway, adolescents consume more saturated fat than the recommended level of 10 E%. We investigated and documented the level of DHA, EPA and saturated fatty acid in red blood cells (RBC) in a group of adolescents in Bergen, Norway. The purpose of this study was to examine the effect of omega-3 supplementation on underlying mechanisms important for cognitive function. A total of 35 adolescents (13 boys and 22 girls) born in year 2000 participated in the present study. The adolescents were divided into two groups; one group received 500 mg omega 3/ day and the other one placebo-pills filled with olive oil over a period of 16 weeks. Before (pre-test) and after (post-test) the intervention period the participants went through a test procedure (e.g. blood draw and cognitive testing). As a measure of cognitive functioning the Tower of Hanoi (ToH) was used. Overall, the results showed a low level of DHA and EPA compared to other experimental studies with omega-3 supplementation, with no significant increase in DHA and EPA levels. The omega-3-group did however decrease their level of saturated fat. The result showed no improvement in cognition measured by ToH in the omega 3-group ($p = 0,32$, $d = .50$). The results may be due to lack of compliance and a low number of participants, but in sum, more research is needed to investigate the relationship between omega-3 and cognitive functions of adolescents.

Keywords: executive function, omega-3, DHA, EPA, adolescents, saturated fat

Innholdsfortegnelse

Forord	3
Sammendrag	4
Abstract	5
Innholdsfortegnelse	6
Innledning	8
Eksekutive funksjoner.....	8
Prefrontal korteks og eksekutive funksjoner.....	9
Arbeidsminnet.....	11
Kognitive funksjoner i et utviklingsperspektiv.....	12
Fettsyrer påvirker utvikling og opprettholdelse av eksekutive funksjoner.....	13
Omega 3-fettsyrer sin funksjon og anbefalt nivå av omega 3.....	15
Studier som omhandler omega 3 og eksekutive funksjoner.....	17
Dyrestudier.....	17
Svangerskap, spedbarn og yngre barn.....	18
Eldre barn og ungdom.....	18
Voksne og eldre.....	22
Oppsummering.....	23
Problemstilling.....	24
Metode	24
Deltakere.....	24
Studiens progresjon.....	24
Eksperimentelle oppgaver.....	25
Prosedyre.....	26
Statistisk analyse.....	27

Resultat	27
Deskriptiv statistikk.....	27
Nivå av EPA, DHA og mettet fett og prestasjon på Tower of Hanoi.....	28
Nivå av EPA etter 16 uker.....	28
Nivå av DHA etter 16 uker.....	29
Nivå av mettet fett etter 16 uker.....	29
Utførelse på Tower of Hanoi (ToH).....	29
Korrelasjonsanalyse.....	30
Diskusjon	30
Nivå av DHA og EPA.....	30
DHA, EPA og mettet fett.....	34
Tower of Hanoi.....	36
Prefrontal korteks, arbeidsminnet og planleggingsevne.....	38
Finnes det en dose-respons-ratio og et optimalt nivå av omega 3?	41
Begrensninger ved studien.....	43
Implikasjoner	43
Oppsummering og konklusjon	45
Referanser	46

Omega 3-fettsyrer har vist seg å være svært viktig for det ufødte barnets utvikling og videre opprettholdelse av optimal kognitiv fungering gjennom livsløpet (von Schacky, 2013). Forskning har vist at omega 3-fettsyrene eikosapentaensyre (EPA) og dokosaheksaensyre (DHA) kan ha en forbedret effekt på mennesker med mild kognitiv svikt i alderdommen (Freund-Levi et al., 2006), og nyere forskning indikerer forbedring på ADHD-symptomologi (Raine, Portnoy, Liu, Mahomed, & Hibbeln, 2014). Omega 3 er en del av de langkjedede og flerumettede fettsyrene (på engelsk long chain poly-unsaturated fatty acids; LCPUFA). Omega 3-fettsyren alfa-linolensyre (ALA) er klassifisert som en essensiell fettsyre og kan videre omdannes til EPA og DHA. Vi kan kun tilegne oss essensielle fettsyrene gjennom mat eller kosttilskudd, hvorav fet fisk er den viktigste kilden til ALA. Imidlertid viser nyere forskning at Norges befolkning generelt (Helsedirektoratet, 2015a), og ungdom spesielt (Øverby & Andersen, 2002), får i seg mer usunt mettet fett enn det anbefalte nivået på 10 energiprosent (E%). Dette går på bekostning av omega 3-fettsyrer i kroppen. På tross av en økende interesse for å studere effekten av DHA og EPA på både spedbarn og eldre, er det likevel få studier som har fokusert på ungdom. Denne oppgaven vil derfor fokusere på omega 3-fettsyrer og kognitiv fungering hos ungdom. Mer kunnskap om DHA, EPA og kognitiv fungering hos ungdom vil kunne ha svært viktige implikasjoner med tanke på at denne gruppen får i seg lite av disse fettsyrene, samt at ungdomstiden er en kritisk periode med hensyn til hjernens utvikling (Best, Miller, & Jones, 2009).

Eksekutive funksjoner

Pasienter med skade på frontallappen i hjernen har oftest problemer med kognisjon, atferd og emosjonsregulering (Stuss & Benson, 1984). Denne gruppen har vært forsket på i mange tiår, og berømte pasienter som Phineas Gage har bidratt til å øke forståelsen rundt frontallappens egenskaper (Miyake et al., 2000). Som et resultat av disse tidlige nevropsykologiske studiene og forskning ble det fastslått at prefrontal korteks var kritisk for

planlegging, organisering og regulering av kognisjon og atferd (Luria, 1966). Det er disse funksjonene vi i dag kaller eksekutive funksjoner (EF). Dette inkluderer å oppdatere arbeidsminnet (working memory), inhibisjon av irrelevant informasjon, økt kognitiv fleksibilitet og planleggingsevne, selvregulering og kontroll av oppmerksomhet (set-shifting) (Miyake et al., 2000). Denne målrettede og komplekse prosessen forsøker å få en persons prestasjoner til å bli så gode som mulig til en hver tid. Til tross for mye kunnskap, studier og modeller av EF finnes det i dag ingen formell definisjon, og de eksekutive funksjonene står som et samlebegrep på prefrontal aktivitet (Ward, 2006).

Å bruke frontallappen krever mye energi og den blir derfor kun koblet på når vi gjør noe nytt eller vanskelig. Når EF brukes er også andre deler av hjernen involvert, men frontallappen deltar i større grad enn andre deler av hjernen i funksjoner som blir klassifisert som eksekutive (Alvarez & Emory, 2006). Slike funksjoner er forskjellige fra lavere kognitive funksjoner som er overlærte, automatiske responser og rutiner som krever lite energi (Stuss, 1992). Med øvelse kan også de aktive avgjørelsene bli automatiske i den grad at kontroll over denne atferden i vanlige omstendigheter kan bli automatisert til et lavere kognitivt nivå (Stuss, 1992). For eksempel å lære seg å kjøre bil; i begynnelsen er det vanskelig og krever mye tenking for å så bli automatisert og kreve lite krefter.

EF utvikles fra barnealderen og til ung voksenalder, men det er vanskelig å fastslå nøyaktige utviklingsstadier for ulike eksekutive funksjoner (Anderson, 2002). De nevralt nettverkene man antar underligger EF har forskjellige baner i frontallappen og utvikler seg derfor ulikt. Studier viser at prestasjon på voksnivå oppnås ved ulike aldre, avhengig av hvilke av de eksekutive funksjonene man ser på (Hughes, 2011).

Prefrontal korteks og eksekutive funksjoner. Det finnes en uenighet i litteraturen om man skal se på EF som en helhetlig prosess (kalt theory of unitary), som vil si at den ikke inkluderer distinkte under-funksjoner eller under-komponenter, eller om disse består av

mange relaterte, men ulike komponenter (kalt theory of non-unitary) (Huizinga, Dolan, & van der Molen, 2006; Jurado & Rosselli, 2007). Argumenter som støtter teorien om en helhetlig prosess er funn der ulike funksjoner i frontallappen virker å reflektere de samme evnene (Miyake et al., 2000). Eksempelvis har det blitt foreslått at resonneringsevne og perseptuell hastighet kan være de to underliggende faktorene som er relatert til alle de ulike eksekutive funksjonene (Salthouse, 2005) og at flytende intelligens er nært beslektet med eksekutive evner (Denckla, 1996; Duncan, 1995; Salthouse, Atkinson, & Berish, 2003). For å få mer kunnskap om funksjoner, strukturer og prosesser er det utviklet mange kognitive oppgaver, men debatten omhandler også validiteten til disse (Salthouse, 2005).

En studie gjort av Miyake og kollegaer (2000) undersøkte arbeidsminnet, inhibisjon og set-shifting hos 137 college elever. Konklusjonen ble at de tre målrettede eksekutive funksjonene var moderat korrelert med hverandre og dermed separate, men at de også delte noen underliggende fellestrekk (Jurado & Rosselli, 2007). Miyake og kollegaer (2000) skriver at deres funn støtter påstanden om at det er viktig å anerkjenne både helheten og mangfoldet av EF, og støtter dermed både theory of unitary og theory of non-unitary. Videre er funn som støtter theory of non-unitary bilder tatt av hjernen med funksjonell magnetresonanstomografi (fMRI). fMRI-bilder har vist at forskjellige eksekutive komponenter aktiverer ulike deler av prefrontal korteks. For eksempel har evnen til å vedlikeholde informasjon i arbeidsminnet blitt funnet å rekruttere hovedsakelig lateral prefrontal korteks (Narayanan et al., 2005), sammenlignet med set-shifting-oppgaver som er funnet å tilhøre medial prefrontal korteks (Crone, Wendelken, Donohue, & Bunge, 2006; Huizinga et al., 2006). Evnen til å inhibere responser har blitt funnet å være avhengig av orbitofrontal korteks (Aron, Robbins & Poldrack, 2004), mens planleggingsevne er funnet å aktivere dorsal prefrontal korteks (Ward, 2006).

I tillegg viser funn fra nevrovitenskapelig forskning at en voksen pasient kan prestere

dårlig på Tower of Hanoi (ToH) som måler planleggingsevne (Ward, 2006), mens samme pasient kan prestere gjennomsnittlig på Wisconsin Card Sorting Test (WCST) som måler anvendbare regler og veksling mellom disse. Andre pasienter kan prestere omvendt (Godefroy, Cabaret, Petit-Chenal, Pruvo, & Rousseaux, 1999). ToH er en kompleks problemløsningsoppgave som blir brukt for å måle eksekutiv fungering og som er sensitiv for prefrontal funksjon og dysfunksjon (Welsh & Huizinga, 2005). Oppgaven kan deles opp etter vanskelighetsgrad, der økende antall trekk deltakeren må gjennomføre fra start til mål gjør oppgaven mer kompleks. Flere trekk gir en høyere arbeidsminnebelastning enn færre trekk, og krever derfor mer av de kognitive funksjonene. Forskning har indikert at oppgaven måler planlegging, arbeidsminnet og inhibisjon (Goel & Grafman, 1995).

Slike funn fra flere typer kognitive oppgaver som skal måle ulike funksjoner, styrker påstanden om at forskjellige regioner i prefrontal korteks støtter ulike komponenter av målrettet atferd (Huizinga et al., 2006).

Arbeidsminnet. Selv om det er uenighet med hensyn til konstruksjon av EF er det stor enighet om at arbeidsminnet og de eksekutive funksjonene kan betraktes som en integrert enhet. Arbeidsminnet er ansvarlig for prosessering og lagring av ny informasjon i en kort tidsperiode og blir aktivert når en av de eksekutive funksjonene er aktivert. En av de første modellene utarbeidet om arbeidsminnet står Baddeley og Hitch (1974) for. Denne modellen består av tre deler; en overordnet styringsfunksjon (Sentral Executive) og to såkalte slavesystem som består av den fonologiske løkken (The Phonological Loop) og den visuo-spatiale skisseblokken (The Visuo-Spatial Sketchpad).

Den fonologiske løkken fokuserer på verbalt og auditorisk materialet og består av to komponenter. Det første er et lager der innkommende informasjon blir kategorisert basert på informasjon som finnes fra før. Denne lagringsplassen har en kapasitet på 1,5-2 sekunder, hvis materialet ikke blir repetert. Dette sørger den andre komponenten for, en indre stemme

som gjentar og opprettholder informasjonen (kalt subvokal repetisjon) og som bringer dette tilbake igjen til den midlertidige lagringsplassen. Informasjonen går slik i en løkke-formasjon og kan dermed blir opprettholdt lengre i arbeidsminnet.

Den visuo-spatiale skisseblokken har fokus på visuell informasjon og mening. Det er gjennom denne kanalen at vi tilegner oss informasjon som er nødvendig for vår visuelle- og spatiale kunnskap om verden. For eksempel er vi avhengig av den visuo-spatiale skisseblokken for å vite hvordan man sykler eller for indre visualisering. I 2000 kom Baddeley med et tredje slavesystem som han har kalt Episodic Buffer, et system som skal samle inn informasjon relatert til tid og rekkefølge, for så å bli overført til langtidsminnet. Det er likevel de tre originale systemene som har fått mest oppmerksomhet i forskning.

Styringsfunksjonen koordinerer slavesystemene og kognisjon ved å ha ansvaret for å binde informasjon fra forskjellige kilder sammen, skifte mellom oppgaver og strategier, gjenkalle ting fra hukommelsen og selektivt velge ut informasjon å fokusere på eller overse. Det er denne interaksjonen mellom det fleksible eksekutive systemet og de mer spesifikke prosessrutinene som er karakteristisk for arbeidsminnet (Ward, 2006).

Arbeidsminnets komponenter utvikles fra 4-15-årsalderen, mens den grunnleggende strukturen i hjernen finnes fra 6-årsalderen (Gathercole, Pickering, Ambridge, & Wearing, 2004). Forskning på arbeidsminnet viser en jevn øking fra førskolebarn til ung voksenalder (Isaacs & Vargha-Khadem, 1989; Siegel, 1994). Aktivering i hjernen assosiert med arbeidsminnet ser annerledes ut for barn, ungdom og voksne. Hos barn er de ventromediale regionene aktivert, hos ungdom ser man en økning i høyre dorsolateral prefrontal korteks, og hos voksne har aktiveringen skiftet til den venstre dorsolaterale prefrontale korteks (Best et al., 2009).

Kognitive funksjoner i et utviklingsperspektiv. De eksekutive funksjonene er i kontinuerlig utvikling fra tidlig barndom til ung voksenalder og spiller en viktig rolle i et

barns kognitive funksjon, emosjonell kontroll og sosial interaksjon (Anderson, 2002). Barns utvikling skjer nødvendigvis ikke på en lineær måte, og kan ofte utvikles i “spurter”. Fordi det kan se ut som at EF utvikler seg i forskjellige nevralt baner gjør dette domeneene i hjernen mer komplekse å måle (Anderson, 2002).

Ulike studier har forsøkt å belyse denne kognitive utviklingen hos barn og ungdom. Forskning gjort med testene WCST og Tower of London (ToL) (som ligner på ToH), på 7-, 11-, 15- og 21-åringer viste at evnen til set-shifting fortsatte å utvikle seg inn i ungdomsårene, mens arbeidsminnet utviklet seg helt inn i ung voksenalder (Huizinga et al., 2006). Resultatene antyder at de eksekutive funksjonsprosessene utvikles i forskjellig hastighet, noe som videre støtter både unity- og non-unity-teorien. Best, Miller og Jones (2009) skriver at det er viktig å inkludere eldre barn i forskning for å belyse at utviklingen av EF er en del av den normale aldringsprosessen hos mennesker. På denne måten kan man undersøke EF som et konstrukt og se på underliggende utviklingsmessige prosesser, som for eksempel “sleeper-effects”. Sleeper-effects er forskjeller som først blir synlige på et senere tidspunkt, der individuelle forskjeller i grupper av yngre barn ikke blir synlige før senere i livet. Disse små effektene i EF i barneårene kan dermed bli større ulikheter i ungdoms- og voksenårene og ha stor påvirkning på den enkeltes liv. Ved å studere ungdom og deres eksekutive funksjoner kan man se nærmere på målorientert atferd og modning av hjerneprosesser i et utviklingsperspektiv (Best et al., 2009).

Fettsyrer påvirker utvikling og opprettholdelse av eksekutive funksjoner

I svangerskapet er barnet avhengig av lange flerumettede fettsyrer fra mor som bidrar til en rask utvikling av hjernen (Hadders-Algra, 2005; Innis, 2007). Dokosaheksaensyre (DHA) utvikles i menneskelig hjernevev i et hurtig tempo (~14.5 mg pr uke) i løpet av tredje trimester (Giedd et al., 1999) og konsentrasjonen opprettholdes i barnet gjennom morsmelken. I Norge anbefaler Helsedirektoratet (2015b) at gravide får i seg 200 mg DHA hver dag. De

viktigste langekjedede flerumettede fettsyrene som er ansvarlig for utvikling av hjernen er DHA og alfa-linolensyre (ALA) (Janssen & Kiliaan, 2014).

Mennesker kan syntetisere mettet fett og enumettede fettsyrer, men ikke omega 3-fettsyren alfa-linolensyre (ALA) og omega-6-fettsyren linolsyre (LA). Dette er essensielle fettsyrer som vi må få i oss via mat eller kosttilskudd. DHA er den dominerende umettede omega 3-fettsyren i hjernen og har i studier på rotter blitt funnet å være lokalisert på steder som er assosiert med læring og hukommelse, som i cerebral korteks og i hippocampus (Chung, Chen, & Su, 2008; Gamoh et al., 1999).

Kliniske studier på mennesker og dyr har vist at omega 3-fettsyrer er viktig i nevralt utvikling, aldring og i nevrodegenerering i hjernen (Jansen et al., 2013; Nilsson, Radeborg, Salo, & Bjorck, 2012). Flere dyrestudier og studier på barn har vist en forbedring i kognisjon og motoriske ferdigheter etter tilskudd av DHA (Judge, Harel, & Lammi-Keefe, 2007b).

Andre funn tyder på at mangel på disse flerumettede fettsyrene kan bidra til nevralt utviklingsmessige lidelser som schizofreni, ADHD og stemningslidelser (De Meester, Watson, & Zibadi, 2013; McNamara et al., 2013; Richardson, 2006). Undersøkelser om sammenhengen mellom aggresjon, antisosial atferd og omega-3-fettsyrer har også gitt interessante funn (Gesch, Hammond, Hampson, Eves, & Crowder, 2002). Underskudd på omega 3-fettsyrer kan nå bli sett på som en potensiell modifiserbar risikofaktor for psykisk sykdom (Sinn, Milte, & Howe, 2010).

I løpet av de siste århundrene har forholdet mellom omega 3 og omega 6 i kostholdet vårt forandret seg. Mye tyder på at omega 6 har økt betydelig etter den industrielle revolusjon og at forholdet mellom omega 6 og omega 3 kan være opp mot 15:1 i den vestre delen av verden, hvor det tidligere har vært nede i 1:1 (Simopoulos, 2002). Dette skyldes at kostholdet i dag består mer av produkter fra jordbruk, som mais og planteolje enn tidligere (Johansson, 2000). I Norge er det pr dags dato ingen anbefalinger om forholdet mellom omega-3 og

omega-6 (Helsedirektoratet, 2015c).

Når omega 3- og omega 6-fettsyrene blir tatt opp i kroppen bygges de inn i cellemembranen. Fra cellemembranen omdannes fettsyrene til signalstoffer kalt eikosanoider som har mange komplekse funksjoner. De som stammer fra omega 3 er generelt anti-inflammatorisk, anti-trombotisk og vasodilaterende. Disse balanserer og motvirker pro-inflammatorisk- og vasokonstriksjonseffekter fra eikosanoider avledet fra omega 6 (De Meester, Watson & Zibadi, 2013; Simopoulos, 2002; Sinn et al., 2010).

Et økt omega 6-nivå i cellene kan gi negative konsekvenser og fremme sykdomsforløpet i mange sykdommer. Dette inkludert kardiovaskulær sykdom, kreft og inflammatoriske og autoimmune sykdommer (Simopoulos, 2002; Simopoulos & De Meester, 2009).

Omega 3-fettsyrers funksjoner og anbefalt nivå av omega 3

Fettet som tas opp via kostholdet er enten mettet eller umettet. Mettet fett finnes blant annet i fete kjøtt- og meieriprodukter, mens umettet fett finnes i fisk som laks og makrell. Fettsyrene deles inn i kategorier ut ifra karbonbinding og det skilles mellom enkel-, dobbel- eller flere karbonbindinger i deres kjemiske struktur. Umettet fett har dobbeltbindinger og flerumettet fett flere dobbeltbindingene mellom karbonatomene. De fettsyrene som tilhører omega 3-gruppen er flerumettede hvilket betyr de har minst to dobbeltbindinger. Linolsyre (LA, omega 6) og alfa-linolensyre (ALA, omega 3) er essensielle flerumettede fettsyrer, og disse langkjedede flerumettede fettsyrene er avgjørende næringsstoffer for utvikling og funksjon i hjernen og synssystemet. Den viktigste omega 3-fettsyren i hjernen er DHA som hovedsakelig finnes i fet fisk. Arakidonsyre (AA), som er omega 6, som finnes i kjøtt og egg og er også en viktig flerumettet fettsyre. ALA kan omdannes videre i kroppen til eikosapentaensyre (EPA) og DHA. Videre kan EPA bli omdannet til eikosanoider som har stor påvirkning på cellenivå (Assisi et al., 2006; McNamara et al., 2010). Selv om mennesker

kan omdanne ALA til EPA og DHA i kroppen er denne prosessen veldig langsom og ikke tilstrekkelig. Det er derfor viktig at vi også får i oss DHA og EPA fra kostholdet.

Omdanningen til EPA og DHA påvirkes av individuelle faktorer som gener, alder, kjønn og inntak av vitaminer og hormoner (Bryan et al., 2004).

I Norge er det anbefalt at inntak av flerumettede fettsyrer hos normalbefolkningen utgjør 5-10 % av kostens energiinnhold (Helsedirektoratet, 2015a). Innholdet av mettede fettsyrer er økende i enkelte land. I henhold til nyere undersøkelser i Norden ligger andelen av mettede fettsyrer over det anbefalte nivået, og forholdet mellom umettet og mettede fettsyrer i kostholdet til befolkningen er under anbefalingene (Nordisk råd, 2012). I følge en landsomfattende undersøkelse av kostholdet til personer mellom 18 og 70 år i Norge (fra 2010-2011) bidrar mettet fett med 13 E% av matinntaket vårt. Dette er nedgang fra 14 E% i årene mellom 1980-1990, men en overstigning av anbefalingene som ligger på 10 E% (Totland et al., 2012).

Forholdet mellom hjerte- og karsykdommer og omega 3-fettsyrer har blitt mye studert og det er allmenn kjent at å senke nivået av mettet fett vil bidra til å redusere risikoen for slike sykdommer (Simopoulos, 2002; De Meester et al., 2013, Helsedirektoratet, 2015c). En person med en omega 3-indeks over 8% anses å ha en beskyttelsesfaktor mot hjerte - og karsykdommeren og en økt sannsynlighet for lengre levetid (De Meester et al., 2013). Omega-3-indeks er samlet nivå av DHA+EPA i blodet, uttrykt i prosent av totale erytrocytt-fettsyrer i de røde blodcellene (Harris, 2008). De med en omega-3-indeks under 3% vil ha større risiko for hjerte - og karsykdommer.

DHA regulerer nevrale prosesser som nevrogenese (dannelse av nye nevroner), nevroplastisitet, synapsegenese (dannelse av nye synapseforbindelser) og membranfluiditet, som igjen støtter proteinfunksjonen i membranen. Proteinfunksjonen påvirker hastigheten til signaloverføring mellom celler (Horrocks & Farooqui, 2004; Innis, 2007). DHA er også

funnet å påvirke den vaskulære reguleringen som fører til økt cerebral blodtilførsel under kognitive oppgaver (Jackson, Reay, Scholey, & Kennedy, 2012). Langkjedede flerumettede fettsyrer er sentrale komponenter i fosfolipider, bestående av cellulære og intracellulære membraner. Fosfolipidene er en viktig bestanddel i cellemembranens struktur. De styrer vekst og vitalitet gjennom oksidering (metabolisme av energi som kreves for cellulære prosesser), kjemiske aktiviteter og transport (Sinn et al., 2010). Lipider utgjør omtrent 60% av tørrvekten i hjernen. DHA og AA er de mest høykonsentrerte flerumettede fettsyrene i nevrale fosfolipider, inkludert subcellulære membraner. DHA finnes særlig i netthinnen, hjernen og nervesystemet, og er spesielt konsentrert ved nevrale synapser (Salem Jr, Litman, Kim, & Gawrisch, 2001).

Studier gjort på rotter viser at omega 3-fettsyrer kan påvirke dopamin- og serotoninoverføringer i hjernen (Kodas et al., 2004) og at omega-3-tilskudd kan reversere lave nivå av dopamin under kritiske perioder hos rotter (Kodas, Vancassel, Lejeune, Guilloteau, & Chalon, 2002). Slike funn har vært bakgrunnen for mange kliniske studier som undersøker sammenhengen mellom omega 3-fettsyrer og psykisk sykdom, atferd og kognisjon, der man vet at dopamin- og serotoninoverføringer er viktige.

Studier på omega 3 og eksekutive funksjoner

Dyrestudier. Mye av kunnskapen om menneskehjernens komponenter og funksjon stammer fra forskning på dyr. Dette gjelder også for informasjon om omega 3-fettsyrer sin påvirkning på eksekutive funksjoner. I rottestudier er det blant annet funnet at mangel på omega 3-fettsyrer er assosiert med svekkelser i serotonin- og dopamin-nevrotransmittorer, og utslipp av dopamin, achetylcholin og serotonin i rottehjernen (McNamara & Carlson, 2006). I forskning på rotter blir et omega 3-underskudd produsert gjennom flere rottegenerasjonsjoner. Hos rotter som har denne omega 3-mangelen kan serotonin- og dopaminoverføringer normaliseres hvis det blir gitt omega-3-kosttilskudd tidlig i postnatal utvikling, men kun

innenfor ett visst tidsrom. Kodas og kollegaer (2004) fant at unormalt serotoninutslipp i hippocampus hos rotter ved fødsel kunne bli normalisert hvis de fikk tilskudd av omega 3-fettsyrer ved postnatal dag 0, 7 eller 14. Kompensering av omega 3 ved dag 21 ga ingen slik normalisering. Tilsvarende underskudd i tyramin-indusert dopaminfrigjøring i den voksne rottes medial prefrontal korteks og nucleus accumbens ble normalisert når omega 3-kosttilskudd ble gitt på postnatal dag 0, 7 eller 14. Ingen slike resultater ble funnet når omega 3-fettsyrer ble gitt på postnatal dag 21, til tross for normalisering av DHA-konsentrasjon i prefrontal korteks (Kodas et al., 2002).

Svangerskap, spedbarn og yngre barn. Etersom hjernen er under stor utvikling fra fødsel og de to neste årene vil mangel på DHA og EPA tidlig i livet påvirke denne utviklingen negativt (Ruxton, Calder, Red, Simpson, 2005). Underskudd på DHA i slutten av en graviditet kan påvirke differensieringen og dannelsen av hjerneceller og funksjonen til nevrane membraner underliggende kognitive mekanismer, og sådan påvirke læringsevnene til det ufødte barnet (Bourre et al., 1991).

Det er gjort mye forskning som tyder på at omega 3-fettsyrer har en positiv effekt på hjernens utvikling hos barn. For eksempel har tidligere funn vist at eksponering for høyere nivåer av omega 3-fettsyrer i forsterlivet og kosttilskudd i morsmelkerstatning er assosiert med økt kognitiv og visuell forestillingsevne hos barn (Willatts, Forsyth, DiModugno, Varma, & Colvin, 1998; Williams, Birch, Emmett, & Northstone, 2001).

Tidligere studier der DHA-tilskudd har blitt gitt til kvinner i svangerskapet og påfølgende amming har resultert i forbedret synsskarphet hos barnet etter fire måneder (Judge, Harel, & Lammi-Keefe, 2007a), forbedret problemløsning etter ni måneder (Judge et al., 2007b) og forbedret øye-hånd-koordinasjon ved to-årsalderen (Dunstan, Simmer, Dixon, & Prescott, 2006). Det er også studier som finner motstridende effekter. Van Goor og kollegaer (2010) fant at tilskudd av DHA, men ikke AA, i svangerskapet til friske kvinner

resulterte i abnormale muskelbevegelser da barnet ble 12 uker gammelt.

Eldre barn og ungdom. Parletta, Cooper, Gent, Petkov og O'Dea (2013)

gjennomførte en studie i Australia der deltakerne var mellom 3 og 13 år og flesteparten av deltakerne hadde innfødt opphav (Aboriginere). De ønsket å undersøke om et daglig tilskudd av omega 3-fettsyrer ville gi en positivt påvirkning på kognitiv funksjon hos disse barna. Barna i eksperimentgruppen ble daglig gitt kapsler med EPA (93mg) og DHA (29mg), mens placebogruppens kapsler inneholdt olivenolje. Barna gjorde kognitive oppgaver som inkluderte Wide Range Achievement Test: Fourt Edition (WRAT4) og Draw-a-person (DAP).

Gruppene ble målt post-test i to faser, etter 20 og 40 uker. Etter 20 uker byttet placebo-gruppen til kapslene med de aktive ingrediensene. Resultatene viste ingen forbedring på skrive- og leseferdighetene målt med WRAT4 etter 20 og 40 uker, men en positiv signifikant endring i DAP hos eksperimentgruppen. DAP er en test utviklet for å måle kognitiv modenhet og intellektuelle evner gjennom å tegne en eller flere personer, og er funnet å være upåvirket av kultur. En økt kompleksitet i tegningen skal gjenspeile kognitiv utvikling og modenhet (Naglieri, 1988).

Eksperimentgruppen viste signifikante resultater på DAP etter 20 uker, både i forhold til placebogruppen og sammenlignet med sin egen prestasjon ved starttidspunktet. Etter 20 uker byttet placebogruppen til de aktive ingrediensene og viste en også en signifikant forbedring på DAP ved uke 40. Forfatterne konkluderte med at barna viste økte kognitive evner gjennom en forbedring på DAP, men ikke forbedrede akademiske evner på WRAT4 etter omega-3-kosttilskudd.

McNamara og kollegaer (2010) undersøkte om DHA-tilskudd hadde en effekt på funksjonell kortikal aktivering i hjernen ved å bruke en oppgave med vedvarende oppmerksomhet, kalt Continuous Performance Task (CPT). Gutter mellom 8 og 10 år var med i eksperimentet som besto av tre grupper; en placebogruppe, og to eksperimentgrupper som

fikk omega 3-tilskudd på henholdsvis 400 eller 1200 mg DHA pr dag. For å måle relative kortikale mønsterforandringer ble det brukt fMRI. Resultatene viste en økning i DHA-nivå i blodet hos eksperimentgruppen sammenlignet med utgangspunktet (baseline). De som fikk lav-dose DHA hadde en økning på 40% mens de med en høy-dose hadde en økning på 70%. Under den vedvarende oppmerksomhetsoppgaven hadde begge DHA-gruppene en signifikant større endring i aktivering i baseline i dorsolateral prefrontal cortex enn i placebogruppen. DHA-nivå var positivt korrelert med dorsolateral prefrontal korteks- aktivering og ble negativt korrelert med reaksjonstid, ved start- og slutt punkt (McNamara et al., 2010). Til tross for økt aktivering i prefrontal cortex gjorde eksperimentgruppene det ikke bedre på CPT sammenlignet med placebogruppen. Denne studien var den første til å finne en direkte sammenheng mellom DHA og økt hjerneaktivering (Stonehouse, 2014).

Kennedy og kollegaer (2009) fant ingen kognitive forbedringer ved oppgaver på hukommelse, arbeidsminnet og oppmerksomhet hos barn mellom 8 og 10 år etter 8 uker med DHA-supplementering. Resultatene fra denne studien viste at de med en høy dose DHA (1.0 gr pr dag) gjorde det dårligere på ordgjenkjenningsoppgaver enn de som fikk lavdose DHA (0.4 gr pr dag). Videre fant heller ikke Kirby, Woodward, Jackson, Wang og Crawford (2010) noen signifikante funn i sin studie som så på sammenhengen mellom omega 3-fettsyrer og kognitive oppgaver som målte IQ, lesing, staving, håndskrivning, arbeidsminne, oppmerksomhet og impulsivitet hos 8-10-åringer.

Derimot fant Dalton og kollegaer (2009) forbedret verbal læring og hukommelse og en tendens til økte leseferdigheter ($p < 0.06$) hos 7-11 åringer etter DHA-tilskudd, sammenlignet med en placebogruppe. Det ble også funnet økte DHA og EPA-nivå i blodet. I samsvar med dette fant Portillo-Reyes, Pérez-García, Loya-Méndez og Puente (2014) en økt prosesseringshastighet, visuell-perspektiv kapasitet, oppmerksomhet, og økt eksekutiv funksjon hos feilernærte barn mellom 8 og 12 år etter tre måneder med DHA og EPA-

tilskudd, sammenlignet med en placebogruppe. I likhet med disse studiene fant Richardson, Burton, Sewell, Spreckelsen og Montgomery (2012) økt leseferdigheter, men ikke forbedret hukommelse etter 16 uker med DHA, sammenlignet med en placebogruppe.

En nyere RTC-studie (random-controll study) gjort av Raine og kollegaer (2014) undersøkte effekten av omega 3-fettsyrer på barn med atferdsvansker der kosttilskudd ble gitt til eksperimentgruppen i seks måneder. Foreldrene rapporterte om en forbedring i barns oppførsel, både på eksternaliserende og internaliserende subskalaer. Studiens hovedfunn var at omega-3-tilskudd i seks måneder resulterte i en 41,6% reduksjon i foreldrevurdert utagerende atferd hos barnet. En tilsvarende langsiktig reduksjon (68,4%) ble observert for internaliserende atferd. Denne studien ville undersøke endringer på aggresjon, men fant også forandringer på internaliserende atferdsproblemer. Dette støtter tidligere forskning som viste at omega-3-fettsyrer har en påvirkning på barnedepresjon (Nemets, Nemets, Apter, Bracha, & Belmaker, 2006), selv om studier på effekten av omega-3-fettsyrer og stemningslidelser er blandede (Giles, Mahoney, & Kanarek, 2013). Blandede konklusjoner har også blitt trukket fra andre randomiserte studier på omega 3-fettsyrer og ADHD, der noen har funnet små positive effekter (Bloch & Qawasmi, 2011) og andre ingen resultater (Gillies, Sinn, Lad, Leach, & Ross, 2012).

Det er svært få studier som undersøker effekten av omega 3-inntak og kognitive funksjoner hos ungdom. En observasjonsundersøkelse fra Sverige fant at 15-åringer som jevnlig spiste fet fisk med et høyt omega 3-fettsyreinnhold hadde en signifikant bedre akademisk prestasjon sammenlignet med sine jevngamle som ikke spiste fet fisk (Kim et al., 2010). Åberg og kollegaer (2009) fant at 15-årige gutter som spiste mye fisk hadde en forbedret kognitiv ytelse tre år senere. En observasjonsstudie i Nederland som undersøkte 200 12-18-åringer fant at de som spiste fisk hadde bedre vokabulære skårer og høyere gjennomsnittskarakterer sammenlignet med de som ikke spiste fisk. Funnene beskrives som

en omvendt u-kurve; jo mer fisk dess bedre vokabulær- og karakterskårer. Dette gjaldt opp til et nivå på 450 mg omega 3 pr dag, som er det anbefalte nivået i Nederland. Resultatene viste at når ungdommene hadde nådd dette nivået, hadde ikke lenger mer inntak av fisk en gunstig effekt. Det ble da funnet negative effekter på vokabulære skårer og gjennomsnittskarakterer hos personer som hadde et inntak over 450 mg omega 3 hver dag (de Groot, Ouwehand, & Jolles, 2012).

Voksne. Narendran, Frankle, Mason, Muldoon og Moghaddam (2012) gjennomførte en studie på 11 friske voksne mennesker. Bakgrunn for studien var tidligere funn på rotter som viste at mangel på omega 3-fettsyrer gir en lavere dopaminoverføring i hjernen. Deres hypotese var at omega 3-tilskudd ville øke tilgjengeligheten i dopaminoverføring og dermed ville ha en positiv effekt på arbeidsminnet, her målt med en verbal n-back-test. Testen ble gjennomført før og etter omega 3-tilskudd. Resultatene viste en signifikant økning av DHA og EPA i blodet, respektive 75- 450 % og en nedgang i AA på 13% etter seks måneder. Resultatene på n-back viste ingen forskjell på 1-back og 2-back fra pre- til post-test. På den vanskeligste oppgaven 3-back var det en signifikant endring etter seks måneder med omega 3-kosttilskudd. Da forfatterne delte deltakerne inn i grupper ut i fra hvilket DHA-nivå de hadde i blodet før studien begynte (baselinenivå høyere eller lavere enn en DHA-indeks på 3%) fant de resultater som tyder på at de med lavest baseline-konsentrasjonen av DHA i blodet hadde høyest total forbedring fra pre- til post-test på de kognitive oppgavene.

Muldoon og kollegaer (2010) har forskningsfunn som peker i samme retning. Resultatene deres viste at jo høyere DHA-prosent i blodet til deltakerne, dess bedre ytelse på testene med nonverbal resonnement og mental fleksibilitet, arbeidsminne og ordforråd. Disse assosiasjonene var rapportert som generelt lineære. Resultatene mellom nivå av DHA og nonverbal resonnement og arbeidsminne var signifikante også når de tok høyde for deltakernes utdanning og vokabulærskåre, samt blodtrykk. Forfatterne legger vekt på at de

ikke kan si noe om en kausal effekt, men at disse funnene støtter en forbindelse mellom DHA og kognisjon.

Studier gjort på eldre har vist at DHA- og AA-tilskudd forbedret umiddelbar hukommelse og oppmerksomhet i 12 voksne med mild kognitiv svikt, men ikke åtte voksne med Alzheimer sykdom, i forhold til en placebogruppe (Kotani et al., 2006).

I en studie med 174 frivillige diagnostisert med Alzheimer sykdom viste at kun de med en svært mild grad av sykdommen fikk reduksjoner i kognitiv svikt etter DHA- (1700 mg pr dag) og EPA-kosttilskudd (600 mg pr dag) etter seks måneder (Freund-Levi et al., 2006). Tilsvarende ble det rapportert om forbedringer i forhold til placebogruppe i personer med mild kognitiv svikt, men ikke i Alzheimer-pasienter etter daglig tilskudd av EPA og DHA i 24 uker (Chiu et al., 2008).

Oppsummering. Hjernen utvikler seg og skaper nye celleforbindelser fra fødsel til ung voksenalder. Omega 3-fettsyrer spiller en viktig rolle i utvikling av hjernen og dårlig kosthold med lite inntak av omega 3 kan påvirke kognitive funksjoner gjennom livsløpet. Omega 3-fettsyrer er i mange studier funnet å være assosiert, og kausalt forbundet, med forbedrede svar på kognitive oppgaver og økt aktivering i hjernen. Forskning har vist at omega 3-fettsyrer kan ha en forbedret effekt på mennesker med mild kognitiv svikt i alderdommen, og nyere forskning indikerer forbedring på ADHD-symptomologi (Raine et al., 2014). Andre funn tyder på at en mangel på disse langkjedede flerumettede fettsyrene kan bidra til nevralt utviklingsmessige lidelser som schizofreni, ADHD og stemningslidelser (McNamara et al., 2013, Parker et al., 2006, Richardson, 2006). Det er stor spredning med tanke på utforming av forskningsdesign, deltakere og inntak av omega 3-fettsyrer og også stor spredning i resultater. Andre forskningsfunn viser inkonsekvente resultater (for eksempel Ruxton, Reed, Simpson & Millington, 2004), eller ingen effekt av omega-3 på kognitive funksjoner (for eksempel Kirby og kollegaer (2010)). Det er mye vi fremdeles ikke vet om de

mulige mekanismene omega 3-fettsyrer kan ha på normal nevralt aktivitet og forebygging av nevropsykiatriske sykdommer og/eller behandling av disse (Young & Conquer, 2005). Det er imidlertid klart at DHA er den dominerende omega 3-fettsyren som finnes i hjernen og at EPA spiller en viktig rolle som en anti-inflammatorisk forløper.

Fordi disse langkjedede flerumettede fettsyrene kun er tilgjengelige for oss gjennom kostholdet, kan ulike matvaner påvirke hvor mye omega 3 vi har tilgjengelig i blodet og vår optimal utnyttelse av disse fettsyrene. For å belyse dette nærmere ønsker denne studien å se på personer i et kognitiv utviklingsforløp og en mulig forbedring i kognisjon hos disse etter omega 3-kosttilskudd.

Problemstilling

Hensikten med denne studien er å undersøke effekten av omega 3-fettsyrer på underliggende mekanismer som er viktige for kognitiv fungering hos en gruppe ungdommer i alderen 13-14 år.

Undersøkelser har vist at ungdom i Norge får i seg mer mettet fett enn den øvre anbefalte grensen på 10 E% (Øverby og Andersen, 2000), og at dette går på bekostning av omega 3-fettsyrer i blodet (De Meester, Watson & Zibadi, 2014). Det er lite publisert data om mengde omega 3-fettsyrer i blodet til ungdom. Vi ønsker på bakgrunn av dette, og kunnskap om økt omega 6-fettsyrer i kostholdet (Simpolous & De Meester, 2009), å undersøke og dokumentere omega 3-fettsyrenivået til en gruppe ungdom i Bergen. Videre vil vi se om omega 3-tilskudd kan gi endring i DHA-, EPA- og mettet fett-nivå i blodet.

Vi forventer at de som får omega 3-kapsler vil få en endring av andelen DHA og EPA i de røde blodcellene, samt at det vil bli en reduksjon i andelen mettet fett. Videre vil studien undersøke om omega 3-kosttilskudd kan medføre endring av prestasjon på den kognitive testen Tower of Hanoi (ToH) hos 13-14-åringer, sammenlignet med en kontrollgruppe. Vi forventer at omega 3-gruppen etter 16 uker vil gjøre det bedre på oppgaver som innebærer

planlegging og inhibisjon (Hansen, Dahl, Thornton, Grung, & Thayer, 2015). Ved å dermed sammenligne to underkategorier av ToH hvor en del har høy arbeidsminnebelastning (oppgavene 5-7) og en annen del lav arbeidsminnebelastning (oppgavene 1-4), forventer vi en forbedret ytelse på den underkategorien med høy arbeidsminnebelastning (Hansen et al., 2015).

Metode

Deltakere. Totalt var det 35 friske ungdommer født i år 2000 som deltok i denne studien, fordelt på 21 personer i kontrollgruppen og 14 i intervensjonsgruppen. Totalt var 13 av deltakerne gutter.

Studiens progresjon. Den aktuelle omega 3-studien inngår som en del av et større prosjekt med fokus på effekter av ulike typer kosttilskudd som vitamin D og omega 3. Fordi studien er en del av et større prosjekt var sammenligningsgruppen (placebo-gruppen) dobbelt blindet og randomisert (placebo eller vitamin D). Tabell 1 viser en oversikt over den aktuelle omega-3 studiens progresjon.

Den aktuelle omega 3-studien er en enkeltblindet kontrollert klinisk studie med et pre-post-design. Ingen av deltakerne ble informert på forhånd om de fikk kosttilskudd eller om de fikk placebo. Vi har fulgt en delvis Intention to Treat-strategi (ITT) i dette prosjektet, med ett viktig unntak: De deltakerne som ikke deltok på enten pre- eller post-test ble ekskludert fra studien. Det ble ikke gjort noen forsøk på å beregne manglende (missing) data. Det er liten enighet om hvordan man kan gjennomføre behandlingen av de manglende data i en ITT, og det er alltid en risiko for å innføre en skjevhet. Uavhengig av hvilke modeller eller strategier man velger kan dette i beste fall redusere, og aldri fjerne, effekten av en tilbaketrekning (withdrawal). Alshurafa og kollegaer (2012) har publisert en gjennomgang av behandling av manglende data i ITT. Deltakerne ble stående i sin opprinnelige gruppe (omega 3 eller placebo) uavhengig av om en deltaker faktisk fulgte behandlingen (tok kapslene) eller ikke.

Derfor føler vi at vi har vært trofaste mot prinsippene av en ITT.

Eksperimentelle oppgaver. Tower of Hanoi er et mål på evnen til planlegging og problemløsning og er sensitiv for prefrontal korteks-funksjon. Den indre konsistensen i denne oppgaven har blitt funnet å være høy (Humes, Welsh, Retzlaff, & Cookson, 1997). Oppgaven anses som en forflyningsoppgave og viser tre søyler og med flere skiver av ulik størrelse tredd på søylene. Oppgaven går ut på å flytte skivene fra en søyle (startpunkt) til en annen (mål), med et minimum antall bevegelser (Hansen et al., 2015). Når man flytter på skivene er det kun mulig å flytte en av gangen. Skivene kan kun plasseres på en annen søyle enn utgangspunktet og mindre skiver må plasseres på større skiver. Kompleksiteten i oppgaven øker med minimumsantall av bevegelser som er tillatt for å løse problemet (Welsh & Huizinga, 2005). I denne studien varierte antallet nødvendige bevegelser fra 1-7 og det totale antallet bevegelser ble registrert av datamaskinen. Dess færre forflytninger for å gjennomføre oppgaven fra start til mål, jo bedre skåre. For denne oppgaven ble deltakerne informert om de spesifikke reglene før oppgaven begynte (1. bare lov å bevege en skive av gangen, 2. skivene kan bare bli plassert oppå en søyle, og 3. skivene må alltid bli plassert oppå en større skive). Med tanke på den statistiske analysen ble oppgavene delt inn i lav arbeidsminnebelastning (lav eksekutiv) med forflytningsoppgaver mellom 1-4 og høy arbeidsminnebelastning (høy eksekutiv) med forflytningsproblemer mellom 5-7 (Numminen, Lehto, & Ruoppila, 2001). Forflytningsoppgavene mellom 5 og 7 krever høyere kognitiv fleksibilitet og Sullivan, Riccio, og Castillo (2009) har argumentert for at høyere antall forflytningsoppgaver krever mer av arbeidsminnet.

Prosedyre

Denne studien er et samarbeidsprosjekt mellom Universitet i Bergen og Nasjonalt Institutt for ernærings- og sjømatforskning (NIFES). Studien er godkjent og anbefalt av Regional komite for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK).

Deltakerne ble rekruttert fra tre skoler i Bergensområdet. Deltakelse var frivillig og alle fikk skriftlig og muntlig informasjon om studien. De elevene som hadde skriftlig samtykke fra sine foreldre og som ønsket å være med, ble med. Foreldre og elever ble informert om at de når som helst kunne trekke seg fra studien og dermed slette eventuelle data lagret om dem. Alle deltakerne fikk kapsler som de skulle ta hver dag, den ene gruppen omega 3-kosttilskudd og den andre placebo i form av olivenolje. Kapslene inneholdt totalt 410-425 mg omega 3, der DHA utgjorde 325-350 mg.

Deltakerne fikk informasjon om at hensikten med undersøkelsen var å studere effekter av kosttilskudd på underliggende mekanismer viktig for konsentrasjon og atferd. Deltakerne visste ikke om de fikk kapsler med kosttilskudd eller om de fikk placebo, og de var således blindet for innhold i kapslene. Intervensjonsperioden varte i 16 uker (fra februar til juni 2014). Før og etter intervensjonen måtte alle deltakerne være med på en eksperimentell testprosedyre. Testprosedyren besto av blodprøvetaking og testing av kognitive funksjoner. Deltakerne ble testet i grupper på 4-9. Bestemmelse av fettsyrene i blodprøvene ble utført ved Nasjonalt institutt for sjømat- og ernæringsforskning (NIFES) vha ultrafast GC.

Under perioden med eksperiment ble elevene bedt om å ikke ta noe annet kosttilskudd enn det de hadde blitt gitt i forbindelse med denne studien, og det var et ekskluderingskriterium å gå på kosttilskudd før eksperimentperioden begynte.

Omega 3-kapslene ble produsert av GC Rieber, mens placebo ble produsert av Pharmo Nord, men utover dette hadde de ingen rolle i prosjektet.

Statistisk analyse

Forskjell mellom gruppene ble analysert ved hjelp av to-veis repeterende ANOVA ((Kontrollgruppe vs. omega 3-gruppe) x 2 (pre- vs post-test betingelser)). De avhengige variabelene var DHA, EPA, mettet fett, og utførelse på Tower of Hanoi (1-4 og 5-7 oppgavene). Analysene ble fulgt opp med en Bonferroni korreksjon. På grunn av våre

spesifikke hypoteser ble også ikke-signifikante interaksjoner fulgt opp (Rosnow & Rosenthal, 2009).

Styrken på de signifikante resultatene ble målt ved hjelp av Cohens *d*. Videre ble Pearson Product moment korrelasjoner brukt for å studere relasjonen mellom fettsyrene og utførelse på ToH.

Resultater

Deskriptiv statistikk. Gjennomsnitt og standardavvik for DHA, EPA, mettet fett og Tower of Hanoi 1-4 og 5-7 er vist i Tabell 1.

Tabell 1

Oversikt over resultatene til alle variablene, vist ved gjennomsnitt (M) og standardavvik (SD). EPA og DHA er målt i prosent av total mengde fettsyrer i røde blodceller (%RBC) og ToH er målt i antall forflytninger.

Deltest	Placebo			Omega 3		
	Pre-test	Post-test	n	Pre-test	Post-test	n
	M (SD)	M (SD)		M (SD)	M (SD)	
EPA	0.6 (0.3)	0.8 (0.3)	18	0.7 (0.3)	0.6 (0.3)	10
DHA	6.5 (.9)	4.7** (0.8)	18	3.9 (0.9)	4.03 (1.01)	10
Mettet fett	36.9 (0.7)	36.9 (1.3)	18	38.5 (0.9)	36.6 *(1.7)	10
ToH						
1-4	3.01 (1.24)	2.59 (0.22)	21	2.91 (0.82)	2.73 (0.46)	14
5-7	7.98 (1.66)	7.92 (2.81)	21	9.44 (4.86)	7.63 (1.40)	14

(*)Signifikant resultat der $p < 0.05$. (**)Signifikant resultat der $p < 0.01$.

Nivå av EPA, DHA, mettet fett og prestasjon på Tower of Hanoi

Nivå av EPA i blodet etter 16 uker. For EPA-resultatene viste en 2-veis ANOVA at det ikke var noen effekt av grupper $F(1,26) = 0.37, p = 0.549$. Det var heller ingen effekt av tid (pre- og post-test), $F(1,26) = 0.49, p = 0.491$. Videre var det ingen signifikant

interaksjonseffekt mellom grupper og tid (pre- og post-test), $F(1,26) = 3.96, p = 0.057$.

Oppfølging med Bonferroni viste at det ikke var signifikante endringer i EPA-nivå i blodet hos omega 3-gruppen ($p = 1.00$) eller hos placebogruppen ($p = 0.198$).

Nivå av DHA i blodet etter 16 uker. For DHA-resultatene viste en 2-veis ANOVA at det var en signifikant effekt av grupper, $F(1,26) = 26.51, p < 0.001$, og det var placebo-gruppen som viste høyest nivå av DHA i blodet sammenlignet med omega-3-gruppen ($p < 0.001, d = 1.9$). Det var også en signifikant effekt av tid, (pre- og post-test) $F(1,26) = 36.44, p < 0.001$) der det var en signifikant reduksjon i DHA fra pre- til post-test ($p < 0.001, d = 1.2$). Videre viste resultatene at det var en signifikant interaksjon mellom gruppene og tid, $F(1,26) = 52.97, p < 0.001$. Placebogruppens DHA-nivå sank signifikant fra pre til post-test ($p < 0.001, d = 2.0$). Omega 3 gruppen hadde ingen signifikant endring fra pre- til post-test.

Nivå av mettet fettsyreinntak etter 16 uker. For resultatene på mettet fettsyreinntak viste en 2-veis ANOVA at det var en signifikant effekt av grupper, $F(1,26) = 6.63, p = 0.016$, og at det var omega 3-gruppen som hadde lavest nivå av mettet fett ($p = 0.023, d = 1.5$). Det var en signifikant effekt av tid, (pre- og post-test), $F(1,26) = 6.09, p = 0.020$. Post hoc testing med Bonferroni korreksjon viste en marginal signifikant nedgang i mettet fett fra pre til post-test ($p = 0.083, d = 0.29$). Interaksjonseffekten mellom de to gruppene og tid ga et signifikant resultat, $F(1,26) = 6.78, p = 0.015$. Omega 3-gruppens nivå av mettet fett minsket signifikant etter kosttilskudd ($p = 0.023, d = 2.0$).

Utførelse på Tower of Hanoi (ToH). For de fire første oppgavene på Tower of Hanoi (1-4) viste resultatene på en 2-veis ANOVA ingen forskjell mellom gruppene, $F(1,33) < 0.01, p = 0.926$. Det var heller ingen effekt av tid på disse oppgavene (pre-og post-test), $F(1,33) = 2,32, p = 0.137$. Videre var det ingen signifikant interaksjonseffekt mellom grupper og tid (pre- og post-test, $F(1,33) = 0.34, p = 0.561$).

For de mest kompliserte oppgavene av ToH (5-7) viste resultatene på en to-veis ANOVA ingen signifikant forskjell mellom gruppene, $F(1,33) = 0.53$, $p = 0.470$. Det var heller ingen effekt av tid $F(1,33) = 2,55$, $p = 0.121$. Resultatene viste ingen interaksjonseffekt mellom gruppene og tid, $F(1,33) = 2,25$, $p = 0.143$. På bakgrunn av vår hypotese om at omega 3-gruppen vil gjøre det bedre på de vanskeligste oppgavene ble det gjort en Bonferroni test. Denne viste heller ingen effekt på omega 3-gruppen ($p = 0.323$, $d = 0.50$), eller placebo-gruppen ($p = 1.00$, $d = 0.03$).

Korrelasjonsanalyse

Korrelasjonsanalysene viste ingen sammenhenger mellom ToH 1-4 og 1-5 og biomarkørene DHA, EPA og mettet fett (se Tabell 2).

Tabell 2

Korrelasjonsanalyse mellom fettsyrene (DHA, EPA og mettet fett) og kognitiv utførelse.

		ToH 1-4	p-verdi	ToH 5-7	p-verdi
Pre-test	EPA	-.0466	.781	-.1437	.389
	DHA	-.1093	.514	-.0953	.569
	Mettet fett	-.1124	.502	-.0412	.806
Post-test	EPA	-.1895	.354	.1577	.442
	DHA	-.1083	.598	-.0495	.810
	Mettet fett	-.1023	.619	.0803	.697

Diskusjon

Hensikten med denne studien var å undersøke effekten av omega 3-fettsyrer på underliggende mekanismer som er viktige for kognitiv fungering, i en gruppe norske ungdommer i aldrene 13-14 år. Vi ønsket også å studere denne gruppens omega 3-fettsyrenivå i blodet. Videre undersøkte vi effekten av omega 3-kosttilskudd på nivå av EPA, DHA og mettet fett i blodet, samt effekten av omega 3-kosttilskudd på utførelsen av Tower of Hanoi, som måler kognitive funksjoner. Resultatene viste at gruppen som tok omega 3-kapsler ikke

fikk økt DHA eller EPA-nivå i blodet etter 16 uker. Generelt sett viste resultatene at nivå av både DHA og EPA var lavt etter kosttilskudd. Men, det som var interessant var at omega 3-gruppen gikk signifikant ned i nivåer av mettet fett, mens placebogruppen ikke hadde denne nedgangen. Omega 3-gruppen viste ingen signifikant forbedring på de lette (1-4) eller de vanskeligste oppgavene (5-7) på ToH. På 5-7 oppgavene ble det likevel funnet en effektstørrelse på $d = .50$ som anses å være av moderat grad (Aron, 2012).

Nivå av DHA og EPA

Resultatene etter 16 uker med omega 3-tilskudd i den nåværende studien viser et generelt lavt nivå av DHA (4.0%) og EPA (0.6%) sammenlignet med andre intervensjonsstudier. Tall fra andre studier som har funnet positive effekter av omega 3-tilskudd har også vist langt høyere nivåer av EPA og DHA ved post-test. For eksempel, i den tidligere nevnte studien til McNamara og kollegaer (2010) som fant økt aktivering i dorsolateral prefrontal korteks etter omega 3-tilskudd, hadde DHA-verdier på 7,5% (etter 400 mg DHA pr dag) og 10,3% (etter 1200 mg DHA pr dag) etter 8 uker med kosttilskudd. Til tross for en fire uker lengre intervensjonsperiode og 500 mg omega 3-fettsyrer pr dag, viser McNamara og kollegaer (2010) sine resultater ved post-test en økning på 3,5% og 6,3% høyere nivåer av DHA enn det som ble funnet i den nåværende studien.

I Narendran og kollegaer (2012) sin studie ble det funnet et gjennomsnittlig DHA-nivå ved posttest på 5,1% mot et utgangspunkt på 2,9%, samtidig som gjennomsnittlig EPA-nivå steg fra 0,4% til 1,8% etter seks måneder med omega 3-tilskudd. Deltakerne i eksperimentgruppen fikk et daglig inntak av 750 mg DHA og 930 mg EPA. Resultatene til Narendran og kollegaer (2012) er mer i overenstemmelse med funnene i den nåværende studien, men de hadde likevel en høyere total økning i både DHA% og EPA%.

Tall fra Italia viser et annet bilde. Her er gjennomsnittsnivå av DHA og EPA hos personer mellom 3 og 15 år ($n=30$) respektive 1,84% og 0,21%. De mellom 22 og 70 år (n

=100) hadde et DHA-nivå på 1,75% og EPA-nivå på 0,59 % (Galli, 2013). Når vi ser på disse gjennomsnittstallene i DHA- og EPA-nivå fra et relativt lite utvalg italienere, blir det klart at disse nivåene er mye lavere enn for eksempel nivåene i McNamara og kollegaer (2010) sin studie og i forhold til resultatene til omega 3-gruppen i den nåværende studien.

Hvis vi bruker pre-test resultatene til eksperimentgruppen (omega 3-gruppen) i den nåværende studien som et gjennomsnittsnivå (baseline) for omega 3-nivå hos ungdom i Norge, ser vi at sammenlignet med ungdom i Italia (3-15 år) (Galli, 2013) har ungdom i Norge et høyere nivå av både DHA og EPA (3,8% DHA og 0,72% EPA hos norsk ungdom; 1,84% DHA og 0,21% EPA hos ungdom i Italia). Pre-test-resultatene i studien til McNamara og kollegaer (2010) ligger også tett opp til våre funn, der det ble målt et DHA gjennomsnitt på 3,3%. Disse baseline-nivåene er lignende tall fra USA der gjennomsnitt hos friske voksne personer ble funnet å være $\approx 3.7\%$ (Sands, Reid, Windsor, & Harris, 2005). Det er til vår viten ingen studier som måler gjennomsnitt omega 3-nivåer i Norden, og det er generelt få befolkningsstudier som har målt omega 3-nivå hos friske personer.

I data fra Cholesterol and Health, Education, Control and Knowledge (CHECK) – studien (Galli et al., 2009) ble det funnet signifikante forskjeller hos den voksne befolkningen innad i Italia med tanke på bosted og DHA-nivå. De som bodde øst i Italia (spesielt på øyene Sicilia og Sardinia) hadde gjennomsnitts DHA-nivå på 2.36% og nivået var 1.54% hos de i de nordlige delene av landet. Selv om det blir rapportert at det spises mer fisk i de østlige delene av Italia, må flere livsstilsvariabler tas med i betraktningen før det kan trekkes noen konklusjoner i forhold til kausale forbindelser mellom fiskeinntak og DHA-nivå (Galli, 2013). Norge er et land med en lang kystlinje, og Bergen er en by som har en lang tradisjon med utsalg av fisk på byens brygge. Tidligere forskning tyder på at de som spiser mye fisk har høyere nivåer av DHA og EPA i blodet. Mulig har deltakerne i denne studien annerledes nivåer av omega 3-fettsyrer enn befolkningen i andre deler av landet.

Med sprikende nivåer av omega 3-fettsyrer i ulike forskningsfunn og befolkningsgjennomsnitt (eller mangel på sådan) gjør det vanskelig å sammenligne resultatene i den nåværende studien med andre tilsvarende studier, og svare på om nivået av DHA og EPA hos våre deltakere er lave eller høye. Basert på det overnevnte, kan det imidlertid se ut til at baseline (pre-test) nivåene til den nåværende studien er i samsvar med andre funn både på befolkning- og forskningsnivå, men at nivåene etter omega 3-intervensjon er lavere enn det man skulle forvente.

Det er ingen universal indeks for hvor høyt omega 3-nivå man må ha i blodet for å se en effekt på kognitive funksjoner, slik som for å redusere risikoen for hjerte- og karsykdommer. En omega 3-indeks (sum DHA+EPA i blodet) under 3% anses som ugunstig og med en økende risiko for å utvikle hjerte- og karsykdommer. Basert på DHA og EPA-resultatene fra den nåværende studien ser det ut til at ungdommene ligger over denne nedre risikogrensen.

I Ungkost-undersøkelsen fra 2000 ble det funnet at 8. klassinger hadde et totalt mettet fettinntak på 13,3 -13,6 E% (Øverby & Andersen, 2002). Totalt flerumettet fettinntak lå mellom 5,2- 5,3 E%, noe som er i den helt nedre delen av anbefalt nivå. Videre viser tall fra Australia at barn og ungdom mellom 5-16 år også her får i seg for lite omega 3-fettsyrer. De fleste barna hadde tilstrekkelig inntak av linolsyre og alfa-linolsyre, men bare 50% til 60% av barna hadde tilstrekkelig inntak av omega 3-fettsyrer. Bare 6% av barn nådde anbefalte nivåer av omega 3-inntak i Australia (Meyer & Kolanu, 2011).

Det Nordiske Råd sin rapport (2012) hevder at *totale inntak* av hver av de omega 6- og omega 3-fettsyrer er viktigere enn forholdet mellom dem, så lenge basis diettbehov dekkes. Rapporten skrevet av Food and Agriculture Organization (FAO) i 2010 konkluderer også med at forholdet mellom omega 6 og omega 3 er av begrenset relevans når kostinntaket er innenfor de anbefalte retningslinjene. Det vil si at ifølge FAO (2010) og Det Nordiske Råd (2012) er

denne ratioen kun relevant hvis man får i seg andre mengder enn 0,250- 2 gram DHA og EPA pr dag, noe som er anbefalt i de samme rapportene. Annen forskning på det samme emnet er uenige i denne konklusjonen og mener forholdet mellom omega 3- og omega 6-fettsyrer er svært viktig. I følge undersøkelser gjort på for eksempel hjerte - og karsykdommer og økt levealder er denne ratioen avgjørende (De Meester et al., 2013).

Omega-3-gruppen i den nåværende studien skulle ha fått i seg 325-350 mg DHA hver dag hvis kapslene ble tatt kontinuerlig, og et totalt omega 3-innhold på 500 mg. Det er likevel vanskelig å vite hvor mye omega 3 kroppen deres tar opp og hvor mye omega 6 de får i seg i tillegg gjennom kostholdet, og således om de er innenfor de anbefalte retningslinjene. Studier som får en signifikant økning i omega 3-prosent i blodet har også vist en nedgang i AA-nivåer. Dette tyder på at økt omega 3 i kosten eller via kosttilskudd kan påvirke omega 6-nivå i blodcellene etter en relativt kort periode (Marangoni, Colombo, Martiello, Negri, & Galli, 2007).

Mange forskningsstudier som ser på barn og unge har utelatt bestemmelse av omega 3-fettsyrer i blodprøver (Stonehouse, 2014). Dette gjelder for de tidligere nevnte studiene til Parletta og kollegaer (2013), Portillo-Reys og kollegaer (2014), og Richardson og kollegaer (2012) som alle har funnet økt kognitiv fungering fra omega 3-tilskudd. Studier som ikke har målt omega 3-nivå i blodprøver gjør det vanskelig å sammenligne med den nåværende studien, både de som har gitt signifikante og ikke-signifikante resultater. På et generelt nivå kan det å sammenligne ulike studier kan være problematisk fordi tolkningen av resultatene er ytterligere komplisert på grunn av forskjeller mellom absolutt inntak og prosenter i ulike studier, samt ulike målingsmetoder av omega 3-fettsyrene i blodcellene (Stonehouse, 2014).

DHA, EPA og mettet fett

Det at omega 3-gruppen ikke økte sitt nivå av DHA eller EPA etter 16 uker med kosttilskudd er uventet og i uoverensstemmelse med tidligere forskning (Dalton et al., 2009;

McNamara et al., 2010). Også studier som ikke har funnet signifikante kognitive endringer har likevel fått økt DHA og EPA-konsentrasjon i blodet etter 16 uker med kosttilskudd (Kirby et al., 2010).

En mulig grunn til at denne studien ikke har økte DHA og EPA-resultater kan være at deltakerne ikke har tatt kapslene med omega 3 konsekvent. Dette kan videre ha ført til en lavere konsentrasjon av omega 3 i blodet og deretter til et mindre DHA- og EPA-opptak enn forventet. Selv om den nåværende studien hadde en varighet på 16 uker som er anbefalt i annen litteratur (Stonehouse, 2014) vil ikke resultatene bli som forventet hvis ikke den valgte dosen omega 3 blir tatt daglig. Prosessen der DHA vises i de røde blodcellene kan ta uker eller måneder, avhengig av dosen som blir gitt (De Meester et al., 2013).

Intuitivt skulle man tro at den viktigste faktoren for nivåer av DHA og EPA i blodet ville være inntak av nettopp DHA og EPA. Det har blitt gjort funn der omega 3-tilskudd forklarer mindre enn 16 % i en studie (Ebbesson et al., 2012) og 12% i en annen (Harris & Thomas, 2010) av den totale variasjonen i omega 3-indeksen. Det er derfor umulig å forutse et individs nivå av DHA eller EPA kun ved å dokumentere kosthold og kosttilskudd. En populasjons omega 3-indeks vil øke reliabelt etter økt inntak av EPA og DHA, men på individnivå vil det finnes store forskjeller (von Schacky, 2013).

Våre resultater viste at placebogruppen gikk signifikant ned i DHA-nivå på posttest. Dette er uventede funn da vi skulle tro DHA-nivået hos placebogruppen ville være omtrent likt gjennom hele perioden. En mulig forklaring er at sesongbasert mat på pre-test (januar) inneholder mer omega 3-fettsyrer enn ved post-test. Selv om det viste seg å bli et statistisk signifikant resultat er det sannsynlig at det ikke hadde betydelige kliniske konsekvenser, da placebogruppen ikke hadde noen signifikante endringer på de kognitive oppgavene.

Omega 3-gruppen viste ingen endring i EPA-nivå etter eksperimentperioden, noe som også var et uventet funn. Det er store individuelle variasjoner i hvor mye omega 3 kroppen tar

opp. En tredjedel av menneskene i verden kan for eksempel ikke konvertere alfa-linolensyre (ALA) til EPA, om lag en tredjedel konvertere noe, og om lag en tredjedel kan konvertere inntil 5% av ALA til EPA. Slike individuelle forskjeller kan ha vært med på å påvirke resultatene. Andre studier har vist at å spise fisk er en mer reliabel måte å få i seg omega 3-fettsyrer på enn å ta kosttilskudd (Elvevoll et al., 2006; C Galli & Marangoni, 2006).

Nivå av mettet fett sank hos omega 3-gruppen etter kosttilskudd, mens det hos placebogruppen forble likt. Når nivå av umettet fett øker, vil nivået til mettet fett senkes (FAO, 2010). Umettet fett er i annen forskning funnet å gi forbedring i kognisjon. Ved å sammenligne med tilsvarende energiinntak fra mettet fett eller karbohydrater, ble hver 5% økning i energiinntaket fra flerumettede fettsyrer forbundet med lavere risiko for dårlig ytelse på Digit span test (Zhang, Hebert, & Muldoon, 2005). Resultatene til Zhang, Herbert og Muldoon (2005) er korrelasjonsdata, men støtter antakelsen om økte kognitive ferdigheter etter tilskudd av umettet fettsyrer som omega 3.

Det var forventet at omega 3-gruppen ville ha en nedgang i mettet fett. Et økt inntak av umettede fettsyrer vil bytte ut noen av de mettede fettsyrene i blodet. Resultatene viser at selv med et antatt lavt inntak av omega 3-fettsyrer i forhold til forventede verdier, så har umettede fettsyrer hatt en positiv effekt på mengde mettet fett i blodet.

Tower of Hanoi

Resultatene på Tower of Hanoi viste at omega 3-gruppen ikke gjorde det signifikant bedre på verken de lette eller vanskeligste oppgavene. ToH gir et objektiv og pålitelig mål på evnen til å planlegge fremtidige handlinger som krever både arbeidsminne og inhibisjon (Welsh & Huizinga, 2005 146) og under utførelsen av ToH har aktivitet i prefrontal- og parietale regioner av hjernen blitt funnet (Fincham, Carter, van Veen, Stenger, & Anderson, 2002). Utifra arbeidsminnemodellen til Baddeley og Hitch (1974) mener Gathercole og kollegaer (2004) at enkle oppgaver krever lite arbeid fra styringsfunksjonen. Man kan da anta

at de første oppgavene på ToH (1-4) krever mindre kognitiv kapasitet sammenlignet med oppgavene 5-7. Disse oppgavene er mer kompliserte og vil dermed kreve mer av arbeidsminnets styringsfunksjon og organisering av enten den fonologiske løkken eller den visuo-spatsiale skisseblokken. På bakgrunn av tidligere funn der omega 3-fettsyrer hadde en positiv påvirkning på cellenivå og blodgjennomstrømning i hjernen i forbindelse med kognitive oppgaver, forventet vi at omega 3-gruppen skulle gjøre det bedre på de krevende oppgavene. I den nåværende studien viste altså ikke omega 3-gruppen en statistisk signifikant forbedring på disse oppgavene.

Det som likevel er interessant er at omega 3-gruppens effektstørrelse på de vanskeligste oppgavene på ToH er .50, noe som antas å være en moderat effekt (Aron, 2012). Placebogruppens effektstørrelse er til sammenligning kun .03. Muligens har omega 3-gruppen fått en økt aktivering i prefrontal korteks og bruker dermed færre trekk for å fullføre oppgaven på posttest. Dette kan bety at det har en mer gjennomtenkt respons og en bedre planleggingsevne på de vanskelige oppgavene, til tross for ikke-signifikante resultater. Dette ble tidligere rapportert i studien som fant økt kortikal aktivering etter DHA-tilskudd. Til tross for økt prefrontal aktivering etter DHA-tilskudd målt med fMRI, gjorde ikke deltakerne det noe bedre på den kognitive testen Continuous Performance Task (McNamara et al., 2010). Overført til den nåværende studien er det mulig at en indre kortikal forandring har skjedd, selv om dette ikke har gitt utslag på resultatene på ToH.

I tillegg til økt prefrontal aktivering fant Jackson og kollegaer (2012) at dette også ga bedre konsentrasjon. De fant en dose-respons-effekt der jo høyere dose kosttilskudd, dess bedre konsentrasjon. En bedret konsentrasjon kan muligens bidra til bedre utnyttelse av kognitive funksjoner og sånn sett være med på å forklare signifikante funn.

Signifikante forbedrede kognitive evner etter økt inntak av fisk har blitt funnet hos menn med antisosiale trekk i fengsel. Eksperimentet besto av to grupper som enten fikk et økt

antall fiskemåltider eller vanlig kosthold i 23 uker. Fiskeinntaket skulle øke nivået av omega 3 hos eksperimentgruppen. Kognitiv fungering ble målt med ToH og Iowa Gambling Test (IGT) (Hansen et al., 2015). Sammen med en forbedring på IGT var det en forbedring på de vanskeligste oppgavene (5-7) av ToH, der kun de med en bakgrunn som alkohol- eller rusmisbrukere hadde en forbedret kognitiv effekt av økt fiskeinntak. Tidligere alkohol- og rusmisbruk har en svekkende effekt på hjernen (Tamrazi & Almast, 2012) som de uten denne historien ikke vil ha i samme grad. På bakgrunn av denne studiens resultater virker det som at fet fisk, og dermed høyere inntak av DHA og EPA, kan påvirke underliggende kognitive mekanismer tidligere svekket av rusmisbruk (Hansen et al., 2015)

Prefrontal korteks, arbeidsminnet og planleggingsevne

Studier med det nevropsykologiske testbatteriet fra Cambridge (Cantab) har vist at 15-29 åringer har et markert lengre minnespenn enn de mellom 8-14 og 29-64 år (De Luca et al., 2003). Barn fra 12 år og oppover klarte i økende grad seg bedre på oppgaven Tower of London (ToL), som ligner ToH. Videre fant DeLuca og kollegaer (2003) resultater som tyder på at strategisk planlegging og organisering av mål-orientert atferd er på topp kognitivt sett i alderen 20-29 år. Disse funnene tyder på at arbeidsminnet er i stor utvikling fra 12 år og oppover og at det vil være store individuelle forskjeller fra denne perioden og til full eksekutiv utvikling blir nådd.

ToH er en av de mest brukte oppgavene for å måle planleggingsevne. Å effektivt planlegge komplekse trekk som krever 4 eller 5 bevegelser på ToH ble i forsøket til Luciana & Nelson (2002) funnet å utvikle seg sent i barndommen eller tidlig i ungdomstiden. Samlet sett så virker det som planleggingsevne følger en langvarig utviklingsbane slik at prestasjonen blir bedre fra sen barndom og opp mot voksen alder (V. A. Anderson, Anderson, Northam, Jacobs, & Catroppa, 2001).

Det er lite som er kjent om endringer i hjernen knyttet til utvikling av planleggingsevne (Best et al., 2009). Studier på personer med en hjerneskada i venstre anterior frontal korteks har vist at personer med en slik skade brukte signifikant flere trekk på ToL (Shallice, 1982). Resultatene impliserer at de utfører oppgaven basert på prøving og feiling, heller enn å planlegge sine bevegelser. fMRI studier foreslår at dorsal prefrontal korteks-aktivering hos voksne øker med antall forflytninger nødvendig for å nå målet (Rowe, Owen, Johnsrude, & Passingham, 2001). Dette er konsistent med rollen denne regionen spiller med tanke på utvelgelse og manipulasjon av informasjon i arbeidsminnet under planlegging.

Luciana, Schissel, Collins og Lim (2007) har funnet en forbedring i prestasjon på ToL i ungdomsårene i forbindelse med økning i organiseringen av hvit substans i regioner som er kjent for å bli aktivert av ToL. Grå substansvolum minkes i puberteten og det skjer en økning i hvitt substansvolum i takt med ny myelindannelse i prefrontal korteks. Det kan virke som at noen av de nevroanatomiske forandringene som skjer i ungdomstiden inkluderer både en nedgang i antall synapser, men også en styrking av de som er igjen (Huttenlocher, 1979). Disse grå- og hvitsubstans-forandringene er ikke likt fordelt i hjernen, så under utvikling ser visse områder ut til å være mer plastiske enn andre. Den prefrontale delen av hjernen er et av de siste områdene som oppnår et voksent nivåer av myelinisering. Effektiviteten av det eksekutive systemet blir bedre når myelinisering og kortikale forbindelser utvikler seg og modnes. Dette fører til at disse kognitive prosessene blir mer omfattende, abstrakte og fleksible i tidlig voksen alder (De Luca et al., 2003). Selv om vi vet lite om omfanget og graden av individuell variasjon i denne tidsperioden, støtter observasjoner hypotesen om at utviklingen av kognitive prestasjoner avhengig av frontallappene sannsynlig er mer langvarig, endrer seg mer dramatisk og er langsommere i utviklingen enn det som er assosiert med andre kortikale regioner (Davies & Rose, 1999).

Individer med skade på frontallappen har resultater på ToH som kan forklares som en manglende evne til å hemme en prepotent (men upassende respons) til fordel for en alternativ (passende reaksjon), snarere enn en svikt i å planlegge fremover i tid (Goel & Grafman, 1995). Dårlige resultater på ToH kan derfor tolkes å skyldes impulsivitet i denne gruppen (Murji & DeLuca, 1998). Ungdom er som gruppe mer impulsive nettopp fordi forbindelsene i hjernen ikke er fullstendig utviklet. Sammenlignet med andre aldersgrupper er ungdom mer utsatt for å ha atferd som er hensynsløs, spenningsøkende og risikofull (Spear, 2000; Walker, 2002). Impulsivitet er også et av kjernesymptomene i ADHD der det er antatt at dopaminsystemet i hjernen er påvirket (Li, Sham, Owen, & He, 2006). Resultatene til Raine og kollegaer (2014) viste at atferdsproblemer sank signifikant etter seks måneders omega 3-tilskudd, både med tanke internaliserende og eksternaliserende problematferd. Fremtidig forskning kan belyse om omega 3 også kan spille en rolle i nedgang i impulsivitet og utvikling av planleggingsevne hos ungdom.

Man kan forvente at deltakerne i denne studien er på forskjellige utviklingsstadier i prefrontal korteks og at dette vil påvirke deres resultater på ToH-oppgaven. Lokalisering av arbeidsminnet skifter når man blir eldre og dette skjer i de frontale regionene der man antar arbeidsminnet har sin base (fra den ventromediale regionen til høyre dorsolaterale prefrontal korteks og til den venstre dorsolaterale prefrontale korteks) (Best et al., 2009). Det kan tenkes at hjerneutvikling med ulike nivå av DHA og EPA påvirker forskjellige personer ulikt, og at de med et høyere nivå av DHA og EPA i utgangspunktet utvikler sine eksekutive funksjoner fortere. Igjen kan dette føre til et raskere skifte i lokalisering av arbeidsminnet i forhold til de med lave nivåer, og dermed skape en raskere utvikling av kognitive funksjoner, som i sin tur kan påvirke både planleggingsevne og arbeidsminnet. Hvis man følger denne antakelsen, vil de med høyere nivåer resonnerer mer som voksne i en situasjon som krever bruk av EF og vil dermed få bedre resultater på ToH. I denne studien kan det tenkes at nivåene av DHA og EPA

etter omega 3-tilskudd var for lave til å se noen effekt på kognitive funksjoner.

Enkeltindividets nivå og prestasjon er ikke undersøkt, men som gruppe viste deltakerne ingen signifikant forbedring på de kognitive oppgavene.

Individuelle forskjeller og ulike stadier av prefrontal- og kognitiv utvikling, samt både kjønn og aldersforskjeller kan øke sjansen for forskjellig respons på omega 3-tilskudd. I de nevnte studiene til Parletta og kollegaer (2013) og Baumgartner og kollegaer (2012) ble det funnet slike forskjeller. I en annen stor studie med 6-16 år gamle amerikanske barn viste det seg at sammenhengen mellom omega 3-inntak og resultater på kognitive tester var dobbelt så sterke når det kom til jenter sammenlignet med gutter (Lassek & Gaulin, 2011). Med slike funn kan man spekulere i om tidligere studier ville fått annerledes utfall hvis man hadde tatt høyde for dette (Stonehouse, 2014).

Finnes det en dose-responsratio og et optimalt nivå av omega 3?

Man kan anta at hvis omega 3 påvirker kognitive funksjoner i hjernen til friske personer, vil også gitt dose og individuelle faktorer spille inn på påvirkningseffekten. Oppgaven har forsøkt å gjennomgå forskjellige studier med ulike intervensjonsnivå av DHA og EPA, der man har funnet sprikende resultater i ulike deltakergrupper. Disse studiene har variert i variabler som lengde, omega 3-nivå, alder, kjønn, etnisitet og sosioøkonomisk status, for å nevne noen. Man kan videre anta at en dose-responsratio er påvirket av en persons eksisterende nivå av omega 3-fettsyrer i blodet. En persons baseline-nivå av omega 3 kan ha blitt påvirket før personen i det hele tatt var født gjennom generasjoner med lavt, middels eller høyt innhold av omega 3 i kostholdet, og forskjellige doser omega 3 i svangerskapet og tidlig barndom. Vi vet nå at også andre kostholds faktorer og genetikk er viktig. Stonehouse (2014) mener denne baseline-statusen er avgjørende hvis man skal komme videre i forskningen som omhandler omega 3-fettsyrer og kognitive funksjoner. En hjerne med tomme omega 3-lagre og DHA og EPA-underskudd vil iherdig fastholde dette når det blir tilgjengelig gjennom mat

eller kosttilskudd. På bakgrunn av dette kan det tenkes at de med DHA og EPA-mangel grunnet en langvarig omega 3-fattig kost, er de som mest sannsynlig profitterer best og viser kognitiv forbedring etter tilskudd av omega 3-fettsyrer. Personer med allerede oppfylte DHA og EPA-lagre vil ikke på samme måte vise disse fordelene. De kan allerede ha utnyttet sitt fulle omega 3-potensial når det kommer til kognitiv ytelse. Stonehouse (2014) skriver at en slik forskjell i baselinenivå av omega 3-fettsyrer i kan være en problemfaktor i tidligere studier, og at dette har blitt lite tatt hensyn til.

For eksempel fant Parletta og kollegaer (2013) at det var de med Aborginsk opprinnelse i Australia som nyttiggjorde seg mest av omega 3-kosttilskudd. Aboriginere er preget av å ha en lavere sosioøkonomisk status enn resten av befolkningen i Australia. De har også en høyere andel av alkoholikere (Vos, Barker, Stanley, & Lopez, 2007). Det kan dermed tenkes at barn av denne gruppen har et nedarvet mindre nivå av omega 3-fettsyrer grunnet dårlig kosthold. Aboginer-gruppen vil dermed ha et lavere omega 3-nivå enn gruppen som opprinnelig stammer fra Europa og vil raskere fylle opp omega 3-lagrene sine i blodet. De får dermed en høyere total økning av omega 3-fettsyrer som igjen gir en økt kognitiv respons.

Også andre studier som viser at de med lavest baselinenivå av omega 3-fettsyrer i blodet gjør det dårligere på pre-test enn de med et høyere baselinenivå, støtter en dose-responshypotese (Narendran et al., 2012; Sinn et al., 2010). I tillegg til funn som viser at omega 3-fettsyrer har en forbedring hos individer med en nevrologisk svekkelse (Hansen et al., 2015) kan gi indikasjoner på hvilke personer som vil nyttegjøre seg omega 3-tilskudd.

En omega 3-indeks på over 11% er ikke anbefalt fordi potensielle bivirkninger av dette ikke er kjent (von Schacky, 2013). Sannsynligvis finnes det både en øvre grense og nedre grense for hva som er sunne omega 3-nivå i blodet. I studien til de Grot (2012) ble negative effekter funnet hos de som fikk i seg en daglig dose på 450 mg omega 3 i fisk hver dag.

Det kan tenkes at omega 3-fettsyrer er mer avgjørende for kognitive funksjoner på tidspunkt som er karakterisert som sentrale utviklingsperioder. For eksempel vet man at et optimalt nivå av omega 3-fettsyrer er vesentlig i svangerskapet og opp til 2 år (De Meester et al., 2013). I tillegg er det evidens for at omega 3 kan være med å motvirke kognitiv svikt i en begynnende aldersperiode (Freund-Levi et al., 2006). Det er ennå ikke avklart hvordan disse nivåene kan påvirke i ungdomstiden og hvilke nivåer som er gjeldene her.

Begrensninger ved studien

Denne studien hadde veldig få deltakere. Store individuelle forskjeller vil være mer utslagsgivende i studier med få deltakere. Dermed kan variabler som kosthold, inntak av omega 6, genetiske faktorer og livsstil påvirke mer enn det ville gjort i en gruppe med flere personer. Omega 3-gruppen i denne studien hadde færre deltakere enn placebogruppen (grunnet drop-out og utelatt oppmøte fra en eller flere deler av eksperimentet) og kan derfor ha påvirket resultatene.

Det var frivillig å være med på denne studien og deltakerne ble rekruttert gjennom skolen. Det kan tenkes at de som i utgangspunktet har mer akademisk interesse melder seg til et slikt prosjekt. Dermed vil ikke deltakerne som helhet være representative for skolen som helhet, eller ungdom i Norge som helhet. Siden ungdommene må ha godkjennelse fra sine foreldre for å bli med, kan også foreldrenes yrke og sosioøkonomiske status påvirke hvem som blir med i prosjektet.

Videre var ikke dette forsøket dobbelt-blindt, det vil si at forskningsledere og enkelte forskningsmedarbeidere visste hvilke skoler som mottok omega 3- og placebo-kapsler. Ideelt sett skulle studien vært en dobbeltblindet og med variasjon innad i klassene. Dette var ikke mulig da placebo- og omega 3-kapslene hadde ulikt utseende og ville ha avslørt de ulike gruppene. For å blinde deltakerne var derfor studien utformet slik at hver enkelt skoleklasse samlet sett enten ble tildelt placebo- eller omega 3-gruppen. I tidligere studier har det skjedd

at deltakere har byttet kapsler seg i mellom. Hvis dette skjedde i den nåværende studien vil det ikke ha påvirket resultatene, ettersom elevene på samme skole alle hadde samme kapselinnhold.

Det som sannsynligvis er den største begrensningen i denne studien er lite overholdelse med tanke på inntak av omega 3-kapsler (compliance). Resultatene i denne studien er til dels tolket ut ifra en antakelse om at kapslene ikke ble tatt hver dag, og at nivået av omega 3-fettsyrene er for lave til å se noen resultater. Det hadde vært interessant å vite nøyaktig omega 3-inntak og deretter tolke resultatene. I denne studien var det praktisk talt umulig å få kontroll på hvor mange som fulgte instruksjonene om en kapsel daglig.

Implikasjoner

Fremtidig forskning kan utdype resultatene til den nåværende studien på flere måter. Det er kjent at det blir spist mer mettet fett enn anbefalt i Norge, men det finnes lite informasjon til dags dato om befolkningens inntak av langkjedede flerumettede fettsyrer som omega 3 og gjennomsnittprosent av omega 3-fettsyrer i blodet. Fremtidige studier som undersøker omega 3-nivået til befolkningen i Norge blir viktig for å kunne utvikle et nasjonalt anbefalingsnivå. Studiene bør ta for seg forskjellige deler av landet da det kan være forskjell i kostholdet til befolkning langs kysten og for eksempel befolkningen i innlandet. Videre bør befolkningen deles opp i aldersbestemte grupper, slik at man kan få en mer nøyaktig anbefaling av omega 3-inntak og finne eventuelle forskjeller mellom grupper. Det bør også være mer fokus på ratioen mellom omega 3 og omega 6 og hvordan dette påvirker hverandre.

Med ytterligere informasjon og kunnskap om omega 3-nivåer hos ulike aldersgrupper kan man videre undersøke hva som vil være et optimalt nivå for den enkelte gruppen og hvor stor mengde av omega 3-fettsyrer som behøves for å vise en effekt på kognitive funksjoner. Ettersom den nåværende studien fant lave nivåer av DHA og EPA etter kosttilskudd hos ungdom kan det forsøkes med høyere nivåer i fremtidige studier.

Sprikende forskningsfunn kan skyldes at omega 3-fettsyrer påvirker ulike kognitive funksjoner ulikt. Det vil derfor bli viktig å undersøke hvilke kognitive funksjoner som påvirkes av ulike nivåer av DHA og EPA.

Det er fremdeles uklart nøyaktig hvordan nevralt nettverk i hjernen utvikles i løpet av tiden fra barn til voksen. Mer kunnskap om kognitive funksjoner i et utviklingsforløp vil gi en bedre forståelse av hvilke funksjoner som fremdeles er plastiske i ungdomstiden og hvilke som er ferdigutviklet. Slik kan man videre finne ut hvilke hjernefunksjoner som kan påvirkes av omega 3-fettsyrer, og om det finnes ulike utviklingsmessige tidsvinduer for dette.

Omega 3-fettsyrer kan påvirke friske personer annerledes enn de med en fysisk eller psykisk diagnose. Videre forskning bør fokusere på å skille disse fra hverandre. Spesielt effekten av omega 3 på friske ungdommer er lite studert og behøver mer forskning for å kunne gi anbefalinger i den ene eller den andre retningen.

Fremtidige studier som bruker avbildningsteknikker av hjernen (for eksempel fMRI) samtidig som deltakerne gjør kognitive oppgaver kan undersøke om det blir endringer i kortikale forbindelser uavhengig av signifikante resultater på kognitive tester etter tilskudd av omega 3-fettsyrer.

Oppsummering og konklusjon

Forskjellige studier og deltakere har gitt blandede resultater om omega 3-fettsyrer sin påvirkningskraft på kognitive funksjoner og psykisk sykdom. Funnet varierer fra ingen resultat (for eksempel Kirby et al., 2010), negative og uheldige funn (for eksempel de Groot et al., 2012; Kennedy et al., 2009), til kognitiv forbedring hos enkelte grupper og individer (for eksempel Freund-Levi et al., 2006; Judge et al., 2007a; Raine et al., 2014). Denne studien har prøvd å ekspandere dette komplekse feltet ved å se på personer i en kognitiv utvikling, og våre resultatene føyer seg inn i rekken av spredte funn. Basert på en gjennomgang av tidligere studier på emnet kan det virke som at eventuelle forbedringer i kognisjon er avhengig av et

omega 3-utgangspunkt, en dose-responsratio og mange individuelle faktorer som kjønn, etnisitet, kosthold, genetik og utviklingsmessige kognitive stadier. Flere studier har gitt en indikasjon på at et økt omega 3-nivå er viktigere hos de som har lave nivåer i utgangspunktet, og/eller hos mennesker med psykiske lidelser eller fysiske sykdommer.

Opgaven kan konkludere med at det trengs mer informasjon om det generelle omega 3-fettsyrenivået til ungdom i Norge. Det ble ikke funnet noen økning i DHA- eller EPA-nivå etter 16 uker med omega 3, men en signifikant nedgang i mettet fett hos eksperimentgruppen. Denne studien fant heller ingen sammenheng mellom omega 3-tilskudd og kognitive funksjoner. På bakgrunn av de mange komplekse funksjonene til omega 3-fettsyrer, ulike forskningsdesign og mangler ved denne studien, trengs det mer forskning til for å finne ut av relasjonen mellom omega 3-fettsyrer og kognitive funksjoner hos ungdom.

Referanser

Alshurafa, M., Briel, M., Akl, E. A., Haines, T., Moayyedi, P., Gentles, S. J., . . .

Lamontagne, F. (2012). Inconsistent definitions for intention-to-treat in relation to missing outcome data: systematic review of the methods literature. *PLoS ONE*, 7(11).

Alvarez, J. A., & Emory, E. (2006). Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. *Neuropsychology review*, 16(1), 17-42.

Anderson, P. (2002). Assessment and Development of Executive Function (EF) During Childhood. *Child Neuropsychology*, 8(2), 71-82. doi: 10.1076/chin.8.2.71.8724

Anderson, V. A., Anderson, P., Northam, E., Jacobs, R., & Catroppa, C. (2001). Development of executive functions through late childhood and adolescence in an Australian sample. *Developmental Neuropsychology*, 20(1), 385-406.

Aron, A. (2012). *Statistics for Psychology 6th Edition*. New York: Pearson.

Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2004). Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends in cognitive sciences*, 8(4), 170-177.

Assisi, A., Banzi, R., Buonocore, C., Capasso, F., Di Muzio, V., Michelacci, F., . . .

Vitocolonna, M. (2006). Fish oil and mental health: the role of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in cognitive development and neurological disorders. *International clinical psychopharmacology*, 21(6), 319-336.

Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in cognitive sciences*, 4(11), 417-423.

Baddeley, A. D., & Hitch, G. (1974). Working memory. *Psychology of learning and motivation*, 8, 47-89.

Baumgartner, J., Smuts, C. M., Malan, L., Kvalsvig, J., van Stuijvenberg, M. E., Hurrell, R.

F., & Zimmermann, M. B. (2012). Effects of iron and n-3 fatty acid supplementation, alone and in combination, on cognition in school children: a randomized, double-

- blind, placebo-controlled intervention in South Africa. *The American journal of clinical nutrition*, 96(6), 1327-1338.
- Best, J. R., Miller, P. H., & Jones, L. L. (2009). Executive functions after age 5: Changes and correlates. *Developmental Review*, 29(3), 180-200.
- Bloch, M. H., & Qawasmi, A. (2011). Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 50(10), 991-1000.
- Bourre, J., Dumont, O., Piciotti, M., Clement, M., Chaudiere, J., Bonneil, M., . . . Durand, G. (1991). Essentiality of omega 3 fatty acids for brain structure and function. *World review of nutrition and dietetics*, 66, 103-117.
- Bryan, J., Osendarp, S., Hughes, D., Calvaresi, E., Baghurst, K., & van Klinken, J.-W. (2004). Nutrients for Cognitive Development in School-aged Children. *Nutrition Reviews*, 62(8), 295-306. doi: 10.1111/j.1753-4887.2004.tb00055.x
- Chiu, C.-C., Su, K.-P., Cheng, T.-C., Liu, H.-C., Chang, C.-J., Dewey, M. E., . . . Huang, S.-Y. (2008). The effects of omega-3 fatty acids monotherapy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a preliminary randomized double-blind placebo-controlled study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32(6), 1538-1544.
- Chung, W.-L., Chen, J.-J., & Su, H.-M. (2008). Fish oil supplementation of control and (n-3) fatty acid-deficient male rats enhances reference and working memory performance and increases brain regional docosahexaenoic acid levels. *The Journal of nutrition*, 138(6), 1165-1171.
- Crone, E. A., Wendelken, C., Donohue, S. E., & Bunge, S. A. (2006). Neural evidence for dissociable components of task-switching. *Cerebral Cortex*, 16(4), 475-486.

- Dalton, A., Wolmarans, P., Witthuhn, R. C., van Stuijvenberg, M. E., Swanevelder, S. A., & Smuts, C. M. (2009). A randomised control trial in schoolchildren showed improvement in cognitive function after consuming a bread spread, containing fish flour from a marine source. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, *80*(2), 143-149.
- Davies, P. L., & Rose, J. D. (1999). Assessment of cognitive development in adolescents by means of neuropsychological tasks. *Developmental Neuropsychology*, *15*(2), 227-248.
- de Groot, R., Ouwehand, C., & Jolles, J. (2012). Eating the right amount of fish: Inverted U-shape association between fish consumption and cognitive performance and academic achievement in Dutch adolescents. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, *86*(3), 113-117.
- De Luca, C. R., Wood, S. J., Anderson, V., Buchanan, J.-A., Proffitt, T. M., Mahony, K., & Pantelis, C. (2003). Normative data from the CANTAB. I: development of executive function over the lifespan. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *25*(2), 242-254.
- De Meester, F., Watson, R. R., & Zibadi, S. (2013). *Omega-6/3 Fatty Acids: Functions, Sustainability Strategies and Perspectives*. Totowa, NJ: Humana Press.
- Denckla, M. B. (1996). A theory and model of executive function: A neuropsychological perspective. In Lyon G. Reid & A. Norman (Eds.), *Attention, memory, and executive function* (pp. 263-278). Baltimore: Paul H Brookes Publishing.
- Duncan, J. (1995). Attention, intelligence, and the frontal lobes. In M. S. Gazzaniga (Ed.), *The cognitive neurosciences* (pp. 721-733). Cambridge: The MIT Press.
- Dunstan, J. A., Simmer, K., Dixon, G., & Prescott, S. L. (2006). Cognitive assessment at 2½ years following fish oil supplementation in pregnancy: a randomized controlled trial.

Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition, 94,

Doi:10.1136/adc.2006.099085

Ebbesson, S. O., Lopez-Alvarenga, J. C., Okin, P. M., Devereux, R. B., Tejero, M. E., Harris, W. S., . . . Laston, S. (2012). Heart rate is associated with markers of fatty acid

desaturation: the GOCADAN study. *International journal of circumpolar health*, 71.

Elvevoll, E. O., Barstad, H., Breimo, E. S., Brox, J., Eilertsen, K.-E., Lund, T., . . . Østerud,

B. (2006). Enhanced incorporation of n-3 fatty acids from fish compared with fish oils. *Lipids*, 41(12), 1109-1114.

Food and Agriculture Organization (FAO) (2010). *Fats and fatty acids in human nutrition.*

Report of an expert consultation. Roma: Food and agriculture organization of the

United Nations. Hentet fra <http://www.fao.org/docrep/013/i1953e/i1953e00.pdf>

Freund-Levi, Y., Eriksdotter-Jönhagen, M., Cederholm, T., Basun, H., Faxén-Irving, G.,

Garlind, A., . . . Palmblad, J. (2006). ω -3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD Study: a randomized double-blind trial.

Archives of neurology, 63(10), 1402-1408.

Galli, C. (2013). Omega 3 Fatty Acid "Status" from the Neonate to the Elderly, as Affected

by Dietary, Lifestyle, and Physiological Factors. In F. De Meester, R. R. Watson & S.

Zibadi (Eds.), *Omega-6/3 Fatty Acids* (pp. 65-77). New York: Humana Press.

Galli, C., & Marangoni, F. (2006). N-3 fatty acids in the Mediterranean diet. *Prostaglandins,*

Leukotrienes and Essential Fatty Acids, 75(3), 129-133.

Galli, C., Rise, P., Ghezzi, S., Marangoni, F., Simopoulos, A., & De Meester, F. (2009). *Fast*

determination of fatty acids in whole blood collected from fingertips: application to the assessment of fatty acid patterns (and various indexes) in population studies.

Paper presented at the 6th International Congress on the Columbus Concept, Geneva, Switzerland, 9 October, 2008.

- Gamoh, S., Hashimoto, M., Sugioka, K., Shahdat Hossain, M., Hata, N., Misawa, Y., & Masumura, S. (1999). Chronic administration of docosahexaenoic acid improves reference memory-related learning ability in young rats. *Neuroscience*, *93*(1), 237-241.
- Gathercole, S. E., Pickering, S. J., Ambridge, B., & Wearing, H. (2004). The structure of working memory from 4 to 15 years of age. *Developmental psychology*, *40*(2), 177.
- Gesch, C. B., Hammond, S. M., Hampson, S. E., Eves, A., & Crowder, M. J. (2002). Influence of supplementary vitamins, minerals and essential fatty acids on the antisocial behaviour of young adult prisoners Randomised, placebo-controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, *181*(1), 22-28.
- Giedd, J. N., Blumenthal, J., Jeffries, N. O., Castellanos, F. X., Liu, H., Zijdenbos, A., . . . Rapoport, J. L. (1999). Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nature neuroscience*, *2*(10), 861-863.
- Giles, G. E., Mahoney, C. R., & Kanarek, R. B. (2013). Omega-3 fatty acids influence mood in healthy and depressed individuals. *Nutrition Reviews*, *71*(11), 727-741.
- Gillies, D., Sinn, J. K. H., Lad, S. S., Leach, M. J., & Ross, M. J. (2012). *Polyunsaturated fatty acids (PUFA) for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents*. Wiley Online Library. Hentet fra <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/14651858.CD007986.pub2/asset/CD007986.pdf?v=1&t=i8g6e79g&s=ae44c258edd81e83727324f133b320538b9c17ea>.
- Godefroy, O., Cabaret, M., Petit-Chenal, V., Pruvo, J.-P., & Rousseaux, M. (1999). Control functions of the frontal lobes. Modularity of the central-supervisory system? *Cortex*, *35*(1), 1-20.
- Goel, V., & Grafman, J. (1995). Are the frontal lobes implicated in "planning" functions? Interpreting data from the Tower of Hanoi. *Neuropsychologia*, *33*(5), 623-642.

- Hadders-Algra, M. (2005). The Role of Long-Chain Poly-Unsaturated Fatty Acids (LCPUFA) in Growth and Development. In B. Koletzko, P. Dodds, H. Akerblom & M. Ashwell (Eds.), *Early nutrition and its later consequences: new opportunities* (pp. 80-94). Netherlands: Springer
- Hansen, A. L., Dahl, L., Thornton, D., Grung, B., & Thayer, J. F. (2015). *A long-term fatty fish intervention improved executive function in inpatients with antisocial traits and a history of alcohol and drug abuse*. Manuscript submitted for publication.
- Harris, W. S. (2008). The omega-3 index as a risk factor for coronary heart disease. *The American journal of clinical nutrition*, 87(6), 1997S-2002S.
- Harris, W. S., & Thomas, R. M. (2010). Biological variability of blood omega-3 biomarkers. *Clinical biochemistry*, 43(3), 338-340.
- Helsedirektoratet (2015a). *Trender i det norske kostholdet*. Hentet fra <https://helsedirektoratet.no/folkehelse/kosthold-og-ernering/trender-i-det-norske-kostholdet>
- Helsedirektoratet (2015b). *Kosthold for gravide*. Hentet fra <https://helsedirektoratet.no/folkehelse/graviditet-fodsels-og-barsel/kosthold-for-gravide>
- Helsedirektoratet (2015c). *Næringsstoffanbefalinger - energi, karbohydrater, fett, protein, vitaminer, mineraler*. Hentet fra <https://helsedirektoratet.no/folkehelse/kosthold-og-ernering/neringsstoffanbefalinger-energi-karbohydrater-fett-protein-vitaminer-mineraler>
- Horrocks, L. A., & Farooqui, A. A. (2004). Docosahexaenoic acid in the diet: its importance in maintenance and restoration of neural membrane function. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 70(4), 361-372.
- Hughes, C. (2011). Changes and challenges in 20 years of research into the development of executive functions. *Infant and Child Development*, 20(3), 251-271.

- Huizinga, M., Dolan, C. V., & van der Molen, M. W. (2006). Age-related change in executive function: Developmental trends and a latent variable analysis. *Neuropsychologia*, 44(11), 2017-2036. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.01.010
- Humes, G. E., Welsh, M. C., Retzlaff, P., & Cookson, N. (1997). Towers of Hanoi and London: Reliability of two executive function tasks. *Assessment*, 4(3).
- Huttenlocher, P. R. (1979). Synaptic density in human frontal cortex-developmental changes and effects of aging. *Brain Res*, 163(2), 195-205.
- Innis, S. M. (2007). Dietary (n-3) fatty acids and brain development. *The Journal of nutrition*, 137(4), 855-859.
- Isaacs, E. B., & Vargha-Khadem, F. (1989). Differential course of development of spatial and verbal memory span: A normative study. *British Journal of Developmental Psychology*, 7(4), 377-380.
- Jackson, P. A., Reay, J. L., Scholey, A. B., & Kennedy, D. O. (2012). DHA-rich oil modulates the cerebral haemodynamic response to cognitive tasks in healthy young adults: a near IR spectroscopy pilot study. *British journal of nutrition*, 107(08), 1093-1098.
- Jansen, D., Zerbi, V., Janssen, C. I. F., van Rooij, D., Zinnhardt, B., Dederen, P. J., . . . Heerschap, A. (2013). Impact of a multi-nutrient diet on cognition, brain metabolism, hemodynamics, and plasticity in apoE4 carrier and apoE knockout mice. *Brain Structure and Function*, 219(5). doi: 10.1007/s00429-013-0606-7
- Janssen, C. I. F., & Kiliaan, A. J. (2014). Long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) from genesis to senescence: The influence of LCPUFA on neural development, aging, and neurodegeneration. *Progress in Lipid Research*, 53(0), 1-17.
doi:10.1016/j.plipres.2013.10.002

- Johansson, L. (2000). Overvåking av norsk kosthold-metoder og resultater. *Norsk epidemiologi, 10*(1).
- Judge, M. P., Harel, O., & Lammi-Keefe, C. J. (2007a). A docosahexaenoic acid-functional food during pregnancy benefits infant visual acuity at four but not six months of age. *Lipids, 42*(2), 117-122.
- Judge, M. P., Harel, O., & Lammi-Keefe, C. J. (2007b). Maternal consumption of a docosahexaenoic acid-containing functional food during pregnancy: benefit for infant performance on problem-solving but not on recognition memory tasks at age 9 mo. *The American journal of clinical nutrition, 85*(6), 1572-1577.
- Jurado, M. B., & Rosselli, M. (2007). The elusive nature of executive functions: a review of our current understanding. *Neuropsychology review, 17*(3), 213-233.
- Kennedy, D. O., Jackson, P. A., Elliott, J. M., Scholey, A. B., Robertson, B. C., Greer, J., . . . Haskell, C. F. (2009). Cognitive and mood effects of 8 weeks' supplementation with 400 mg or 1000 mg of the omega-3 essential fatty acid docosahexaenoic acid (DHA) in healthy children aged 10–12 years. *Nutritional neuroscience, 12*(2), 48-56.
- Kim, J. L., Winkvist, A., Åberg, M. A., Åberg, N., Sundberg, R., Toren, K., & Brisman, J. (2010). Fish consumption and school grades in Swedish adolescents: a study of the large general population. *Acta Paediatrica, 99*(1), 72-77.
- Kirby, A., Woodward, A., Jackson, S., Wang, Y., & Crawford, M. (2010). A double-blind, placebo-controlled study investigating the effects of omega-3 supplementation in children aged 8–10 years from a mainstream school population. *Research in developmental disabilities, 31*(3), 718-730.
- Kodas, E., Galineau, L., Bodard, S., Vancassel, S., Guilloteau, D., Besnard, J. C., & Chalon, S. (2004). Serotonergic neurotransmission is affected by n-3 polyunsaturated fatty acids in the rat. *Journal of neurochemistry, 89*(3), 695-702.

- Kodas, E., Vancassel, S., Lejeune, B., Guilloteau, D., & Chalon, S. (2002). Reversibility of n-3 fatty acid deficiency-induced changes in dopaminergic neurotransmission in rats: critical role of developmental stage. *Journal of lipid research*, *43*(8), 1209-1219.
- Kotani, S., Sakaguchi, E., Warashina, S., Matsukawa, N., Ishikura, Y., Kiso, Y., . . . Yamashima, T. (2006). Dietary supplementation of arachidonic and docosahexaenoic acids improves cognitive dysfunction. *Neuroscience research*, *56*(2), 159-164.
- Lassek, W. D., & Gaulin, S. J. C. (2011). Sex differences in the relationship of dietary fatty acids to cognitive measures in American children. *Frontiers in evolutionary neuroscience*, *3*.
- Li, D., Sham, P. C., Owen, M. J., & He, L. (2006). Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Human molecular genetics*, *15*(14), 2276-2284.
- Luciana, M., & Nelson, C. A. (2002). Assessment of neuropsychological function through use of the Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery: performance in 4- to 12-year-old children. *Developmental Neuropsychology*, *22*(3), 595-624.
- Luciana, M., Schissel, A., Collins, P., & Lim, K. (2007). *The adolescent development of planning skills as assessed by the tower of London task: Behavioral and brain correlates*. Paper presented at the the meeting of the Society for Research in Child Development, Boston.
- Luria, A. R. (1966). *Higher cortical functions in man*. New York: Basic Books.
- Marangoni, F., Colombo, C., Martiello, A., Negri, E., & Galli, C. (2007). The fatty acid profiles in a drop of blood from a fingertip correlate with physiological, dietary and lifestyle parameters in volunteers. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, *76*(2), 87-92.

- McNamara, R. K., Able, J., Jandacek, R., Rider, T., Tso, P., Eliassen, J. C., . . . DelBello, M. P. (2010). Docosahexaenoic acid supplementation increases prefrontal cortex activation during sustained attention in healthy boys: a placebo-controlled, dose-ranging, functional magnetic resonance imaging study. *The American journal of clinical nutrition*, *91*(4), 1060-1067.
- McNamara, R. K., & Carlson, S. E. (2006). Role of omega-3 fatty acids in brain development and function: Potential implications for the pathogenesis and prevention of psychopathology. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, *75*(4-5), 329-349. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.plefa.2006.07.010>
- McNamara, R. K., Jandacek, R., Rider, T., Tso, P., Dwivedi, Y., & Pandey, G. N. (2013). Adult Medication-Free Schizophrenic Patients Exhibit Long-Chain Omega-3 Fatty Acid Deficiency: Implications for Cardiovascular Disease Risk. *Cardiovascular psychiatry and neurology*, *2013*.
- Meyer, B. J., & Kolanu, N. (2011). Australian children are not consuming enough long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids for optimal health. *Nutrition*, *27*(11), 1136-1140.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex "Frontal Lobe" Tasks: A Latent Variable Analysis. *Cognitive Psychology*, *41*(1), 49-100. doi:10.1006/cogp.1999.0734
- Muldoon, M. F., Ryan, C. M., Sheu, L., Yao, J. K., Conklin, S. M., & Manuck, S. B. (2010). Serum phospholipid docosahexaenoic acid is associated with cognitive functioning during middle adulthood. *The Journal of nutrition*, *140*(4), 848-853.
- Murji, S., & DeLuca, J. W. (1998). Preliminary validity of the cognitive function checklist: Prediction of Tower of London performance. *The Clinical Neuropsychologist*, *12*(3), 358-364.

- Naglieri, J. A. (1988). *DAP: Draw a Person, a Quantitative Scoring System Manual*. New York: Psychological Corporation.
- Narayanan, N. S., Prabhakaran, V., Bunge, S. A., Christoff, K., Fine, E. M., & Gabrieli, J. D. E. (2005). The role of the prefrontal cortex in the maintenance of verbal working memory: an event-related fMRI analysis. *Neuropsychology, 19*(2), 223.
- Narendran, R., Frankle, W. G., Mason, N. S., Muldoon, M. F., & Moghaddam, B. (2012). Improved Working Memory but No Effect on Striatal Vesicular Monoamine Transporter Type 2 after Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation. *PLoS ONE, 7*(10). doi: 10.1371/journal.pone.0046832
- Nemets, H., Nemets, B., Apter, A., Bracha, Z., & Belmaker, R. H. (2006). Omega-3 treatment of childhood depression: a controlled, double-blind pilot study. *American Journal of Psychiatry, 163*(6), 1098-1100.
- Nilsson, A., Radeborg, K., Salo, I., & Bjorck, I. (2012). Effects of supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on cognitive performance and cardiometabolic risk markers in healthy 51 to 72 years old subjects: a randomized controlled cross-over study. *Nutr J, 11*(1), 99-108.
- Nordisk Råd (2012). Nordic nutrition Recommendations 2012. *Integrating nutrition and physical activity*. Hentet fra <http://www.norden.org/en/theme/tidligere-temaer/themes-2014/nordic-nutrition-recommendation/nordic-nutrition-recommendations-2012>
- Numminen, H., Lehto, J. E., & Ruoppila, I. (2001). Tower of Hanoi and working memory in adult persons with intellectual disability. *Research in developmental disabilities, 22*(5), 373-387.
- Parker, G., Gibson, N. A., Brotchie, H., Heruc, G., Rees, A. M., & Hadzi-Pavlovic, D. (2006). Omega-3 fatty acids and mood disorders. *Am J Psychiatry, 163*(6), 969-978. doi: 10.1176/appi.ajp.163.6.969

- Parletta, N., Cooper, P., Gent, D. N., Petkov, J., & O'Dea, K. (2013). Effects of fish oil supplementation on learning and behaviour of children from Australian Indigenous remote community schools: A randomised controlled trial. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)*, 89(2), 71-79.
- Portillo-Reyes, V., Pérez-García, M., Loya-Méndez, Y., & Puente, A. E. (2014). Clinical significance of neuropsychological improvement after supplementation with omega-3 in 8–12 years old malnourished Mexican children: A randomized, double-blind, placebo and treatment clinical trial. *Research in developmental disabilities*, 35(4), 861-870.
- Raine, A., Portnoy, J., Liu, J., Mahomed, T., & Hibbeln, J. R. (2014). Reduction in behavior problems with omega-3 supplementation in children aged 8–16 years: a randomized, double-blind, placebo-controlled, stratified, parallel-group trial. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 56(5), 509-520.
- Richardson, A. J. (2006). Omega-3 fatty acids in ADHD and related neurodevelopmental disorders. *International review of psychiatry*, 18(2), 155-172.
- Richardson, A. J., Burton, J. R., Sewell, R. P., Spreckelsen, T. F., & Montgomery, P. (2012). Docosahexaenoic acid for reading, cognition and behavior in children aged 7–9 years: a randomized, controlled trial (the DOLAB Study). *PLoS ONE*, 7(9), e43909.
- Rosnow, R. L., & Rosenthal, R. (2009). Effect sizes: Why, when, and how to use them. *Zeitschrift für Psychologie/Journal of Psychology*, 217(1), 6.
- Rowe, J., Owen, A. M., Johnsrude, I. S., & Passingham, R. (2001). Imaging the mental components of a planning task. *Neuropsychologia*, 39(3), 315-327.
- Ruxton, C. H. S., Reed, S. C., Simpson, M. J. A., & Millington, K. J. (2004). The health benefits of omega-3 polyunsaturated fatty acids: a review of the evidence. *Journal of*

Human Nutrition and Dietetics, 17(5), 449-459. doi: 10.1111/j.1365-277X.2004.00552.x

Salem Jr, N., Litman, B., Kim, H.-Y., & Gawrisch, K. (2001). Mechanisms of action of docosahexaenoic acid in the nervous system. *Lipids*, 36(9), 945-959.

Salthouse, T. A. (2005). Relations between cognitive abilities and measures of executive functioning. *Neuropsychology*, 19(4), 532.

Salthouse, T. A., Atkinson, T. M., & Berish, D. E. (2003). Executive functioning as a potential mediator of age-related cognitive decline in normal adults. *Journal of Experimental Psychology: General*, 132(4), 566.

Sands, S. A., Reid, K. J., Windsor, S. L., & Harris, W. S. (2005). The impact of age, body mass index, and fish intake on the EPA and DHA content of human erythrocytes. *Lipids*, 40(4), 343-347.

Shallice, T. (1982). Specific impairments of planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences*, 298(1089), 199-209.
doi:10.1098/rstb.1982.0082

Siegel, L. S. (1994). Working memory and reading: A life-span perspective. *International Journal of Behavioral Development*, 17(1), 109-124.

Simopoulos, A. P. (2002). The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 56(8), 365-379. doi: 10.1016/s0753-3322(02)00253-6

Simopoulos, A. P. (2002). Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *Journal of the American College of Nutrition*, 21(6), 495-505.

Simopoulos, A. P., & De Meester, F. (2009). *A balanced omega-6/omega-3 fatty acid ratio, cholesterol and coronary heart disease*. Basel:Karger Medical and Scientific Publishers.

- Sinn, N., Milte, C., & Howe, P. R. C. (2010). Oiling the brain: a review of randomized controlled trials of omega-3 fatty acids in psychopathology across the lifespan. *Nutrients*, 2(2), 128-170.
- Spear, L. P. (2000). The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 24(4), 417-463.
- Stonehouse, W. (2014). Does Consumption of LC Omega-3 PUFA Enhance Cognitive Performance in Healthy School-Aged Children and throughout Adulthood? Evidence from Clinical Trials. *Nutrients*, 6(7), 2730-2758.
- Stuss, D. T. (1992). Biological and psychological development of executive functions. *Brain and Cognition*, 20(1), 8-23. doi: 10.1016/0278-2626(92)90059-U
- Stuss, D. T., & Benson, D. F. (1984). Neuropsychological studies of the frontal lobes. *Psychological bulletin*, 95(1).
- Sullivan, J. R., Riccio, C. A., & Castillo, C. L. (2009). Concurrent validity of the tower tasks as measures of executive function in adults: a meta-analysis. *Applied Neuropsychology*, 16(1), 62-75.
- Tamrazi, B., & Almast, J. (2012). Your brain on drugs: imaging of drug-related changes in the central nervous system. *Radiographics*, 32(3), 701-719.
- Totland, T., Melnæs, B., Lundberg-Hallén, N., Helland-Kigen, K., Lund-Blix, N., Myhre, J., . . . Andersen, L. (2012). En landsomfattende kostholdsundersøkelse blant menn og kvinner i Norge i alderen 18-70 år, 2010-11. *Helsedirektoratet. Oslo*.
- van Goor, S. A., Janneke Dijck-Brouwer, D. A., Doornbos, B., Erwich, J. J. H. M., Schaafsma, A., Muskiet, F. A. J., & Hadders-Algra, M. (2010). Supplementation of DHA but not DHA with arachidonic acid during pregnancy and lactation influences general movement quality in 12-week-old term infants. *British journal of nutrition*, 103(02), 235-242.

- von Schacky, C. (2013). Optimal Omega-3 Levels for Different Age Groups *Omega-6/3 Fatty Acids* (pp. 53-64). New York: Springer.
- Vos, D. T., Barker, B., Stanley, L., & Lopez, A. (2007). *The burden of disease and injury in Aboriginal and Torres Strait Islander peoples 2003*: Centre for Burden of Disease and Cost-Effectiveness, School of Population Health, University of Queensland.
- Walker, E. F. (2002). Adolescent neurodevelopment and psychopathology. *Current Directions in Psychological Science*, 11(1), 24-28.
- Ward, J. (2006). *The student's guide to cognitive neuroscience*. Hove: Psychology Press.
- Welsh, M. C., & Huizinga, M. (2005). Tower of Hanoi disk-transfer task: Influences of strategy knowledge and learning on performance. *Learning and Individual Differences*, 15(4), 283-298.
- Willatts, P., Forsyth, J. S., DiModugno, M. K., Varma, S., & Colvin, M. (1998). Effect of long-chain polyunsaturated fatty acids in infant formula on problem solving at 10 months of age. *The Lancet*, 352(9129), 688-691.
- Williams, C., Birch, E. E., Emmett, P. M., & Northstone, K. (2001). Stereoacuity at age 3.5 y in children born full-term is associated with prenatal and postnatal dietary factors: a report from a population-based cohort study. *The American journal of clinical nutrition*, 73(2), 316-322.
- Young, G., & Conquer, J. (2005). Omega-3 fatty acids and neuropsychiatric disorders. *Reproduction Nutrition Development*, 45(1), 1-28.
- Zhang, J., Hebert, J. R., & Muldoon, M. F. (2005). Dietary fat intake is associated with psychosocial and cognitive functioning of school-aged children in the United States. *The Journal of nutrition*, 135(8), 1967-1973.
- Øverby, N. C., & Andersen, L. F. (2002). Ungkost 2000. *Landsomfattende kostholdundersøkelse blant elever i 4.- og 8. klasse*. Sosial og helsedirektoratet. Hentet

fra <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/833/Ungkost-2000-landsomfattende-kostholdsundersokelse-blant-elever-i-4-og-8-klasse-i-norge-IS-0447.pdf>

Åberg, M. A., Åberg, N., Brisman, J., Sundberg, R., Winkvist, A., & Torén, K. (2009). Fish intake of Swedish male adolescents is a predictor of cognitive performance. *Acta Paediatrica*, 98(3), 555-560.