
SOUBORNÉ REFERÁTY

Klinické a biologické markery perzistentní formy hyperkinetické poruchy (ADHD)

Drtilková I., Theiner P.

Psychiatrická klinika LF MU a FN, Brno,
přednostka prof. MUDr. E. Češková, CS.

SOUHRN

Podle současných údajů v literatuře, které se opírají převážně o klasifikační systém DSM IV, k přechodu symptomatologie hyperkinetické poruchy/ADHD do dospělosti dochází asi u 40-60 % případů, což znamená, že prevalence v dospělé populaci se pohybuje mezi 3-5 %. Podle longitudinálních studií perzistentní formu často provází výskyt komorbidních poruch chování a opozičního vzdoru, úzkostných poruch a poruch nálady, nepříznivé životní podmínky a pozitivní rodinná anamnéza ADHD. Rodinné studie dospělých s ADHD ukazují, že riziko vzniku ADHD je vyšší u dětí, jejichž rodiče mají v dospělosti ADHD, než u dětí těch rodičů, u kterých se vyskytovalo ADHD pouze v dětství. Rozdílné znaky mezi remitující a perzistující formou ADHD zkoumají zejména molekulárně-genetické studie a zobrazovací studie mozku.

Klíčová slova: ADHD, děti, adolescenti, remitentní forma, perzistentní forma, genetika.

SUMMARY

Drtilková I., Theiner P.: Clinical and Biological Markers of Persistent Form of Hyperkinetic Disorder (ADHD)

According to current literature data, based primarily on the DSM IV classification system, persistence of symptomatology of hyperkinetic disorder/ADHD to adulthood occurs in approximately 40-60% of cases, which means that its prevalence in adult population is about 3-5%. According to longitudinal studies the persistent form is often accompanied by incidence of comorbid conduct disorders, oppositional defiant disorder, anxiety and mood disorders and also by adverse living conditions and a positive family history of ADHD. The family studies of adults with ADHD show that the risk of ADHD emergence is higher in children of parents with ADHD in adulthood than in children of parents with ADHD exclusively in childhood. Different features of the remittent and persistent ADHDs are investigated chiefly in molecular-genetic studies and in brain imaging studies.

Key words: ADHD, children, adolescents, remittent form, persistent form, genetic.

Čes. a slov. Psychiat., 104, 2008, No. 4, pp. 167–171.

ÚVOD

V současné pedopsychiatrii je věnována značná pozornost možným příčinám rozdílného průběhu hyperkinetické poruchy (ADHD), která u části dětí vymizí v prepubertálním období, u části přetrvává během adolescence a ve 40-60 % případů přechází do dospělosti. Prevalence ADHD v dospělé populaci se pohybuje mezi 3-5 %, některé studie potvrzují čísla ještě vyšší. Biederman a spol. [5] v prospektivní studii u 140 chlapců zjistili, že příznaky ADHD přetrvávaly dokonce až u 85 % jedinců ve střední adolescenci a pouze u 15 % došlo k remisi.

Podle autorů, kteří chápou ADHD jako neurovývojovou poruchu, ústup symptomatologie ADHD během

věku lze považovat za vývojovou remisi, která odráží funkční a neuronální vývoj v oblasti prefrontálního kortexu. Podle jiných názorů [10] by měla být částečně revidována data, která zužují patofyziologii ADHD na poruchu v oblasti prefrontálního kortexu, striáta a dalších subkortikálních struktur. Halperin a spol. [10] v roce 2006 zvažovali hypotézu o nonkortikální dysfunkci, která se manifestuje časně v ontogenézi, zůstává statická během dalšího života a nespojuje se remisí symptomatologie

Jedinci s perzistující formou ADHD mají významně závažnější postižení v sociální oblasti a neuropsychologických funkcích než pacienti s remitující formou poruchy. Přetrvávající specifická kognitivní porucha, nedostatky v oblasti inhibičních mechanismů chování s impulzivitou znamenají významný

handicap v oblasti sociální, interpersonální i profesionální. Přestože současná odborná literatura věnovaná problematice ADHD je velmi rozsáhlá, longitudinální sledování těchto dětí je vzácné. V dostupné literatuře jsou pouze ojedinělé studie, které sledovaly rozdílné průběhové formy ADHD ve vztahu ke klinickým a biologickým nálezům.

Barkley a spol. [2] uvádějí, že podle výsledků klinických a epidemiologických studií existuje souvislost mezi perzistencí ADHD v období adolescence a iniciálním stupněm závažnosti impulzivního a hyperaktivního chování v dětství, s přítomností komorbidních poruch chování nebo poruchou opozičního vzdoru, zhoršenými vztahy uvnitř rodiny (zejména konfliktními vztahy mezi rodiči a dítětem) nebo přítomností deprese u matky. Tyto prediktory mají rovněž vztah k perzistenci poruch chování ve věku 12-17 let. Podle dalších studií patří k rizikovým faktorům také přítomnost komorbidních úzkostných poruch a poruch nálady, nepříznivé životní podmínky a pozitivní rodinná anamnéza výskytu ADHD.

Diagnóza ADHD u dospělých se opírá o longitudinální výskyt typických symptomů, jejichž začátek byl před 7. rokem věku. S výjimkou období léčby by měly tyto symptomy přetrvávat bez remise. Mimo to, hyperaktivita a poruchy koncentrace pozornosti by měly být přítomny v dospělosti společně s alespoň dvěma z pěti vedlejších symptomů: afektivní labilitou, výbuchy zlosti, neschopností dokončit úkoly, desorganizovaností, intolerancí stresu a impulzivitou.

Současný diagnostický manuál psychických poruch DSM-IV [1] obsahuje podrobná kritéria pro diagnostiku ADHD v dospělosti, na rozdíl od klasifikačního systému MKN 10 [12], ve kterém je pouze zmínka o možné perzistenci hyperkinetických příznaků u dospělých. Důsledkem je nedostatečná diagnostika hyperkinetické symptomatologie v dospělé populaci v zemích, používajících klasifikační systém MKN 10. V České republice tvoří dospělí jedinci s hyperkinetickou poruchou do značné míry „larvovanou“ skupinu, která vzhledem ke specifické psychopatologii přesahuje čistě medicínskou oblast a zasahuje též do oblasti negativních sociálních jevů:

- impulzivní, antisociální chování a přestupky (zejména u mladistvých),
- rizikové chování spojené s úrazy a podíl na počtu dopravních úrazů a nehod,
- sklon k promiskuitě, riziko sexuálně přenosných nemocí, předčasná gravidita, rozvodovost,
- kouření, abusus alkoholu a drog,
- sociální nestabilita (fluktuace a neúspěchy v zaměstnání),
- konflikty v rodinném prostředí (nespolehlivost, „zapomnětlivost“, utrácení, nepořádnost...).

V systému DSM-IV diagnostická kritéria pro ADHD dospělých obsahují tři části: musí být přítomno alespoň 12 chronických příznaků z 20 uvede-

ných a musí být splněna kritéria B, C, v anamnéze musí být přítomno ADHD v dětství (před 7. rokem věku) a stav nelze vysvětlit jinou poruchou.

A) Příznaky chronické poruchy

1. pocit, že výkon neodpovídá schopnostem,
2. neschopnost organizovat každodenní drobnosti (zapomínají schůzky, termíny, ztrácejí stvrzenky, lístky, šeky atd.),
3. odkládají řešení, mají obavy něco začít,
4. mnoho věcí dělají současně,
5. nevhodné poznámky, sklon říci, co je právě napadne,
6. hledání stále nových podnětů,
7. často se nudí, mají stále nové zájmy, ale netrvají dlouho,
8. snadno zneklidní, ztratí pozornost, jsou nedůslední,
9. kreativní, intuitivní, vyšší IQ,
10. problémy s vžitými postupy, prosazování vlastních postupů,
11. netrpělivost,
12. impulzivita slovní, akční (utrácí bez rozmyslu, mění plány),
13. sklon trápit se nepotřebností, budoucností, kontrast s nevšímavostí k reálnému nebezpečí,
14. pocity hrozící záhuby, nebezpečí se střídají se vzrušením z rizika,
15. poruchy nálady, deprese,
16. neklid (bubnování prsty, změny pozice na židli, přecházení),
17. sklon k závislosti (drogy, alkohol, hry, nákupy, jídlo, práce),
18. problémy se sebeúctou,
19. problémy se sebehodnocením,
20. v RA poruchy nálady, poruchy ovládnání, různé typy závislosti.

B) V anamnéze ADHD v dětství

C) Stav není vysvětlitelný jinou poruchou

Spencer [15] na základě analýzy výsledků dosavadních studií soudí, že u dospělých jedinců s ADHD jsou často přítomny některé společné znaky, například: podobný deficit exekutivních funkcí, školní selhání, nižší status v zaměstnání, vysoký počet (55%) familiárního výskytu ADHD, výskyt 7-repeat alely genu DRD4, stejný vzor komorbidit (disruptivní chování, poruchy nálady, úzkost a poruchy učení), funkční postižení v prefrontální oblasti a v regionu předního cingula a podobná reakce na stimulancia nebo na noradrenergní antidepresiva. Podobně jako u dětí také u dospělých byla popsána souvislost mezi sníženou reakcí na stimulancia a polymorfismem genu pro dopaminový transportér (DAT), který zabezpečuje zpětné vyčytávání dopaminu ze synaptické štěrbině a dopaminový receptor DRD4, který ovlivňuje postsynaptické působení dopaminu. Opakované

bylo popsáno u adolescentů i dospělých s ADHD zvýšené riziko abusu a závislosti na alkoholu a drogách. Novější studie se zaměřují zejména na možné biologické příčiny perzistentní formy ADHD.

VÝSLEDKY ZOBRAZOVACÍCH METOD MOZKU

Schulz a spol. [14] popsali při vyšetření funkční MRI přetrvávající zvýšenou aktivitu v oblasti ventrolaterálního prefrontálního kortexu u adolescentů s perzistentními příznaky ADHD, na rozdíl od nižší aktivity u adolescentů s remitujícím průběhem a nejnižší aktivity u kontrolní skupiny. Předpokládají, že funkční abnormality v prefrontálním kortexu a bazálních gangliích mohou souviset s přetrváváním ADHD ve věku 15-19 let.

Castellanos a spol. [7], popsali normalizaci redukce objemu n. caudatus u adolescentů s ADHD, která korelovala s ústupem klinických projevů hyperaktivity. Naopak redukce objemu cerebella přetrvávala i během adolescence, což by mohlo znamenat, že anomálie mozečku souvisí s perzistujícím průběhem ADHD.

Shav a spol. v roce 2007 [13] zkoumali metodou magnetické rezonance na základě předpokládané růstové trajektorie růstu kortikální vrstvy mozku, index kortikální maturace u 223 dětí s ADHD a 223 kontrol. Průměrný věk ve skupině s ADHD, která dosáhla předpokládaných hodnot kortikální vrstvy vzhledem k věku, byl průměrně 10,5 let, na rozdíl od kontrolní skupiny, ve které byl příslušný věk 7,5 roků. Opoždění indexu kortikální maturace u dětí s ADHD bylo nejvýraznější v prefrontálních regionech, které jsou významné pro kontrolu kognitivních procesů, včetně pozornosti a motoriky.

GENETICKÉ STUDIE

Rodinné studie dospělých s ADHD ukazují, že riziko vzniku ADHD je vyšší u dětí, jejichž rodiče mají v dospělosti ADHD, než pro děti těch rodičů, u kterých se vyskytovalo ADHD pouze v dětství. Biederman, Faraone a spol. [3] udávají výskyt ADHD u potomků první skupiny 57%, ve druhé skupině pouze 15%, což by mohlo znamenat, že perzistentní forma ADHD u rodičů znamená vyšší genetické riziko pro potomky.

Rovněž v další Biedermanově studii [4] u 140 chlapců s ADHD bylo potvrzeno, že prevalence ADHD u dětí byla 17x vyšší (ve srovnání se zdravými kontrolami) v těch případech, ve kterých se u pokrevních příbuzných vyskytovala perzistentní forma ADHD, na rozdíl od 4x vyšší prevalence u dětí příbuzných s remitující formou poruchy. Uvedené výsledky napovídají, že u perzistentních forem je vyšší familiární výskyt poruchy.

Podobné výsledky vyplývají i z další 4leté follow-up studie, ve které Faraone [9] prokázal u probandů s remitující formou poruchy výskyt ADHD u rodičů v 10,8 % a u probandů s perzistující formou 16,3 %, což naznačuje, že u perzistující ADHD je vyšší familiární výskyt a může mít těsnější genetickou vazbu. Faraone [9] mimo to upozornil na možné, rozdílné geneticky podmíněné subtypy ADHD: ADHD s komorbidními poruchami chování nebo komorbidním výskytem bipolární poruchy a ADHD bez komorbidit. Na základě studií dvojčat Faraone soudí, že exprese setu stejných genů je zodpovědná za výskyt subklinických, mírných i závažných forem ADHD. Může však existovat určitý práh v závažnosti psychopatologie, který znamená vyšší riziko pro přechod poruchy do dospělosti.

El-Faddagh a spol. [8] publikovali výsledky dlouhodobé studie, ve které sledovali korelaci mezi průběhem ADHD a výskytem DRD4 7-repetitivní alely na exonu 3 u 265 dětí od narození do 11 let. U chlapců s výskytem této alely byl nejen častější výskyt ADHD, ale také vyšší počet perzistentních případů poruchy.

V roce 2007 Li a spol. [11] na základě předpokladu, že geny enzymů monoaminoxidázy A a B pravděpodobně ovlivňují průběhovou formu ADHD, provedli studii cílenou na souvislost mezi výskytem ADHD perzistující v adolescenci a polymorfismy genů MAO. Po analýze G polymorfismu na exonu 8, T polymorfismu na exonu 14 MAOA genu a G polymorfismu na intronu 13, T polymorfismu na 3'UTR a C polymorfismu na exonu 15 MAOB genu, zjistili signifikantní souvislost mezi polymorfismy genu MAOA a remitující formou ADHD.

VÝSLEDKY VLASTNÍ STUDIE

Na Psychiatrické klinice FN Brno byla provedena formou asociační studie analýza polymorfismů vybraných genů u 119 chlapců s diagnózou hyperkinetické poruchy/ADHD ve věku 7-13 let a kontrolní skupiny [16, 17, 18]. Byl stanoven genotyp pro geny ovlivňující transmissi dopaminu (DRD2, DRD4, DAT, COMT, MAO-B) a geny pro neuro-/imunomodulátory (IL-2, IL-6, TNF alfa), gen pro ACE a gen pro BDNF. Byl nalezen statisticky významný rozdíl v alelických a genotypových frekvencích u TaqI A polymorfismu genu pro DRD2: frekvence alely A1 byla u hyperkinetických dětí 0,26, u kontrolního souboru 0,15 ($p < 0,003$). U chlapců s hyperkinetickou poruchou byl dále zjištěn statisticky významný výskyt atypických genotypů (8/10, 7/10 a 10/11) polymorfismu genu pro DAT1 a byla nalezena souvislost s polymorfismem M235 genu pro AGT (angiotensinogen) a výskytem psychiatrické heredity v rodinách probandů ($p = 0,031$).

Je zajímavé, že v našem souboru jsme neprokázali korelace mezi „dopaminovými“ geny a výsledky

neuropsychologických testů, byla však nalezena signifikantní korelace mezi výsledky v některých neuropsychologických testech a geny pro neuro-/imunomodulátory (IL-6 a TNF alfa) a genem pro neuronální růstový faktor BDNF. To by mohlo naznačovat, že u hyperkinetické poruchy je geneticky ovlivněno především vyžívání a výstavba neuronálních okruhů než samotná neurotransmise [18]. Hypoteticky nelze vyloučit, že u nositelů většího počtu dysfunkčních a „rizikových“ alel genů pro neuro-/imunomodulátory a genů souvisejících s procesem maturace CNS, existuje zvýšená dispozice k perzistentní formě průběhu ADHD. V současné době v rámci navazující longitudinální studie s podporou IGA MZ ČR cíleně vyšetřujeme a srovnáváme molekulárně genetické nálezy u adolescentů s perzistentní a remitentní formou poruchy.

ZÁVĚR

Recentní údaje z literatury uvádějí, že perzistentní forma hyperkinetické poruchy má vazbu na určité biologické markery, zatím však není dostatek longitudinálních studií, které by sledovaly průběh ADHD na konstantním vzorku populace od dětství do dospívání a dospělosti. Podle výsledků molekulárně genetických studií je pravděpodobné, že u jedinců s různými dysfunkčními alelami genů existuje různá dispozice k remitujícímu nebo perzistentnímu průběhu ADHD.

Zkratky

COMT – catechol-o-methyltransferase - catechol-o-metyltransferáza - enzym

DBH – dopamine beta hydroxylase - dopaminbetahydroxyláza - enzym

DAT – dopamine transporter - dopaminový přenašeč

DRD2 – dopaminový receptor D2

DRD4 – dopaminový receptor D4

IL-6 – interleukin 6 - cytokin

MAOA – monoamine oxidase A – monoaminoxidáza A

MAOB – monoamine oxidase B – monoaminoxidáza B

VNTR - variable number tandem repeat – repetitivní polymorfismus

TNF – tumor necrosis factor

LITERATURA

- American psychiatric association (APA). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4rd Edition (DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
- Barkley, R. A., Fischer, M., Fletcher, K., & Smallish, L.: Persistence of attention deficit hyperactivity disorder into adulthood as a function of reporting source and definition of disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 111, 2002, pp. 279-289.
- Biederman, J., Faraone, S. V.: Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*, 366 (9481), 2005, pp. 237-248.
- Biederman, J.: Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biol. Psychiatry*, 57, 2005, 11, pp. 1215-1220.
- Biederman, J., Faraone, S. V., Milberger, S. et al.: Predictors of persistence and remission of ADHD into adolescence: results from a four-year prospective follow-up study. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 35, 1996, 3, pp. 343-351.
- Drtílková, I., Šerý, O. et al.: Hyperkinetická porucha. Galén, 2007, 266 s., ISBN 978-80-7262-419-5.
- Castellanos, F. X., Lee, P. P., Sharp, W. et al.: Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with ADHD. *JAMA*, 288, 2002, pp. 1740-1748.
- El-Faddah, M., Laucht, M., Maras, A.: Association of dopamine D4 receptor (DRD4) gene with ADHD in a high risk community sample: a longitudinal study from birth to 11 years of age. *J. Neural. Transm.*, 111, 2004, 7, pp. 883-889.
- Faraone, S. V., Perlis, R. H., Doyle, A. E. et al.: Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol. Psychiatry*, 57, 2005, pp. 1313-1323.
- Halperin, J., Kurt, S. et al.: Revisiting the role of the prefrontal cortex in the pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychol. Bull.*, 132, 2006, 4, pp. 560-581
- Li, J., Kang, C., Zhang, H., Wang, Y., Zhou, R., Wang, B., Guan, L., Yang, L., Faraone, S. V.: Monoamine oxidase A gene polymorphism predicts adolescent outcome of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am. J. Med. Genet. Part B*, 144B, 2007, pp. 430-433.
- Mezinárodní klasifikace nemocí. 10. revize. Duševní poruchy a poruchy chování. Diagnostická kritéria pro výzkum. Praha, Psychiatrické centrum, 1996, 179 s.
- Shaw, P., Eckstrand, K., Sharp, W. et al.: Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Biological Sciences/psychology PNAS*, 104, 2007, 49, pp. 19649-19654.
- Schulz, K. P., Newcorn, J. H. et al.: Brain activation gradients in ventrolateral prefrontal cortex related to persistence of ADHD in adolescent boys. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*, 44, 2005, 1, pp. 47-52.
- Spenser, T. J., Biederman, J., Faraone, S. V.: Impact of tic disorder on ADHD outcome across the life cycle: findings from a large group of adults with and without ADHD. *Am. J. Psychiatry*, 158, 2001, 4, pp. 611-616.
- Šerý, O., Drtílková, I., Theiner, P. et al.: Polymorphism of DRD2 gene and ADHD. *Neuroendocrinology Letters*, 27, 2006, 1, pp. 236-240.
- Štaif, R., Drtílková, I., Theiner, P. et al.: Two candidate gene polymorphisms in ADHD children: a case-control study of catechol-o-methyltransferase (COMT) and monoamine oxidase B (MAOB) genes. *Archives of Medical Science*, 2, 2006, 4, pp. 235-239.
- Theiner, P., Drtílková, I., Štaif, R., Šerý, O., Uhrová, A.: Kognitivní funkce jako endofenotypy ADHD v dětském věku. *Psychiatrie*, 10, 2006, Suppl. 1, s. 74.
- Wilens, T. E., Dodson, W. A.: Clinical perspective of attention-deficit/hyperactivity disorder into adulthood. *J. Clin. Psychiatry*, 65, 2004, 10, pp. 1301-1313.

Podpořeno výzkumným projektem IGA MZ ČR NR 9298-3.

*Prof. MUDr. Ivana Drtílková, CSc.
Psychiatrická klinika LF MU a FN
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: idrtilkova@fnbrno.cz*