

NEUROBIOLOGIE HYPERKINETICKÉ PORUCHY POHLEDEM ZOBRAZOVACÍCH METOD

souborný článek

Tomáš Kašpárek^{1,2}
Pavel Theiner^{1,2}
Alena Filová¹

¹Psychiatrická klinika FN Brno

²Psychiatrická klinika LF MU Brno

Kontaktní adresa:

doc. MUDr. Tomáš Kašpárek, Ph.D.
Psychiatrická klinika LF MU a FN
Brno
Jihlavská 20
625 00, Brno
e-mail: tkasparek@fnbrno.cz

Práce byla podpořena grantem
Ministerstva zdravotnictví ČR č. NT
13437.

SOUHRN

Kašpárek T, Theiner P, Filová A. Neurobiologie hyperkinetické poruchy pohledem zobrazovacích metod

Cílem práce je shrnout současné nálezy u hyperkinetické poruchy získané pomocí zobrazovacích metod a interpretovat je v rámci recentních neurobiologických konceptů o stavbě a funkci mozku. Neurozobrazovací studie přinášejí velké množství informací, které v současné době umožňují rozšířit představy o neurobiologii hyperkinetické poruchy za její tradiční chápání jako projev fronto-striální dysfunkce. Ukazují na poruchy několika dalších oblastí mozku, zejména předního cingula, dorzolaterálního i ventrolaterálního prefrontálního kortexu, orbitofrontálního kortexu, horních parietální oblastí, kaudáta, talamu, amygdaly a mozečku. Pozornost se přesunuje k systematickému pohledu na úrovni neuronálních sítí, pro které je klíčová konektivita mezi jednotlivými uzly i mezi jednotlivými sítěmi (jejímž korelátém je narušení traktů bílé hmoty i nedostatečná funkční spolupráce). Tomuto rozsáhlejšímu postižení odpovídá i klinický obraz nemoci, který se nemezuje pouze na narušení pozornosti a hyperaktivitu. Z nálezů zobrazovacích metod též vyplývá neurobiologická heterogenita, tj. existence několika odlišných vzorců poruch, které se manifestují podobným klinickým obrazem, resp. k podobnému klinickému obrazu může vést dysfunkce v různých klíčových funkčních systémech. Zobrazovací studie také

SUMMARY

Kašpárek T, Theiner P, Filová A. What neuroimaging tells about the neurobiology of the hyperkinetic disorder

The objectives of the paper are to review current findings of the neuroimaging methods in hyperkinetic disorder and to interpret them in the context of contemporary neurobiological concepts of brain structure and function. Neuroimaging brings about substantial body of evidence that enables rethinking of the neurobiology beyond the traditional concept of fronto-striatal dysfunction. Several other brain regions seems to be involved: dorso- and ventrolateral prefrontal cortex, orbitofrontal cortex, superior parietal regions, caudate, thalamus, amygdala, and cerebellum. Attention shifts towards more systemic view at the level of neuronal nets with connectivity as a crucial factor. In hyperkinetic disorder findings of abnormal white matter tracts integrity as well as functional dysconnectivity were observed. This larger impairment is mirrored by the clinical manifestation of the disease that is much more complex than disorder of attention or hyperactivity. Neurobiological heterogeneity of the hyperkinetic disorder is another concept that emerges from the neuroimaging findings. Imaging methods show also certain differences in the neurobiological impairment between children and adult patients; the clinical meaning of this finding is, however, unclear yet. Unfortunately, the lack of information on the neuropathological substrate of the

ukazují na neurobiologickou odlišnost změn u pacientů s ADHD v dospělosti oproti nálezům v dětství. Klinický význam takovýchto odlišností je však v současnosti nejasný. Hlubšímu porozumění mechanismů, které jsou v pozadí jednotlivých nálezů zobrazovacích metod, zatím brání nedostatek údajů o jejich neuropatologickém podkladu.

Klíčová slova: hyperkinetická porucha, zobrazovací metody, morfologie, funkce, konektivita, neuronální síť.

neuroimaging findings prevents deeper understanding of their significance.

Key words: Hyperkinetic disorder, imaging methods, morphology, function, connectivity, neuronal networks.

ÚVOD

Hyperkinetická porucha (v americkém diagnostickém systému je analogickou poruchou Attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD) je poměrně často se vyskytující neurovývojové onemocnění, s výrazným genetickým základem, které se manifestuje od dětského věku a projevuje se poruchou pozornosti, hyperaktivitou a impulzivitou jako jádrovými příznaky, ke kterým se postupně připojují další, sekundární potíže. Tradičně se mělo za to, že v dospívání dochází k úpravě potíží a že u dospělých je porucha vzácná. Recentní data však ukazují, že tomu tak není, že porucha ve většině případů perzistuje do dospělosti a dochází pouze ke změnám klinické manifestace v průběhu života, přičemž funkční postižení zůstává významné. Od dospívání již nápadně ubývá zjevné hyperaktivity, ale porucha pozornosti přetrvává, a navíc se téměř pravidelně objevují poruchy v emoční oblasti. Léčba tradičně vychází z teorií dokládajících dopaminergní (a noradrenergní) abnormalitu (katecholaminová teorie). Podávání stimulantů, která přímo ovlivňují hladinu dopaminu, má poměrně akutní nástup účinku, což tedy nejspíše odpovídá vyrovnání neurotransmitterové dysbalance. Pro zvládnání příznaků tedy není nezbytná přestavba či reparace neuronálního substrátu. Nicméně vzorec kognitivní dysfunkce i úvahy o příčinách transmitterové nerovnováhy ukazují na neurobiologické postižení, tradičně chápané jako dysfunkce fronto-striatálních okruhů. Cílem této práce je shrnout současné nálezy u ADHD získané pomocí zobrazovacích metod a interpretovat je v rámci recentních neurobiologických konceptů o stavbě a funkci mozku.

MORFOLOGIE MOZKU U ADHD

Skupinové rozdíly v morfologii mozku u ADHD

Meta-analýza volumetrických studií (hodnotí objem zvolené oblasti zájmu), zaměřených zejména na celý objem mozku, bazální ganglia, amygdalu, hipokampus, cerebellární oblasti ukázala nevýraznější redukci objemu ve vermis (standard mean difference, SMD = 0,67), celém cerebellu (SMD = 0,46), celém mozku (SMD = 0,5) a v pravostranném nc. caudatus (SMD = 0,34), nebylo však možné analyzovat možný vliv medikace.¹ Metaanalýza 7 voxel-based morfometrických studií nalezla redukci pouze v pravostranném putamen.² Novější metaanalýza 14 VBM studií u dětí i dospělých, využívající jiný statistický aparát hodnocení mnohorozměrných výsledků VBM studií (signed differential mapping, SDM), nalezla redukci šedé hmoty v pravostranném nc. caudatus a putamen.³ Obdobné výsledky publikovali Frodl a Skokauskas,⁴ kteří metaanalýzou sedmi ROI studií nalezli redukci kaudáta ($d = 0,5$), a SDM metaanalýzou 7 VBM studií navíc i redukci šedé hmoty v putamen a globus pallidus. Neléčené děti mají další změny v limbických oblastech, změny v bazálních gangliích se upravují s léčbou a věkem. Metaanalýzy VBM studií však doposud mají velké metodické nedostatky, zejména proto, že neslučují výsledky z jednotlivých studií ve všech voxelech, a neumožňují tedy detekci méně výrazných efektů zvýšením velikosti souboru. Umožňují pouze analýzu robustnosti pozitivních výsledků detekovaných jednotlivými studii, tj. kontrolují falešně pozitivní výsledky, nezlepšují však kontrolu falešně negativních nálezů – a ty jsou u ADHD významným problémem, protože individuální studie analyzují pouze malé vzorky subjektů a jejich statistická síla je velmi malá. Kromě změn detekovaných metaanalýzami existují také zprávy o redukci amygdaly,⁵ talamu,⁶ o abnormální asy-

metrii kaudáta a pallida,⁷ předního cingula,⁸ temporálního neokortexu⁹ i suplementární motorické kůry a primárních senzomotorických oblastí.¹⁰ Asymetrie kaudáta má vztah k závažnosti poruch pozornosti.¹¹

Tloušťka kortexu je snížena v rozsáhlých oblastech mozku, zejména v oblasti mediálního (vč. předního cingula), superiorního prefrontálního a precentrálního kortexu,^{12,13} stejně tak je snížena míra gyrifikace a plocha kortexu.

Obdobně jako u dalších duševních onemocnění tvoří morfologické postižení endofenotyp nemoci – změny jsou patrné i u zdravých příbuzných ADHD pacientů.¹⁴

Morfologie a genetika

Monuteaux et al.¹⁵ našli u dospělých pacientů s ADHD závislost objemu gyrus frontalis superior a cerebella na variabilitě genu pro dopaminový receptor 4. Se stejnou genetickou variabilitou (DRD4 7 repeat alela) u dětí s ADHD souvisí menší kortikální tloušťka orbitofrontálního, spodního prefrontálního a posteriorního parietálního kortexu, která se postupně normalizuje, což odpovídá i úpravě klinického stavu.¹⁶ Naopak DAT1 a DRD1 polymorfismy neměly vliv na kortikální morfologii.¹⁶ DAT1 VNTR polymorfismus má naopak vliv na morfologii kaudáta: nositelé 9 opakování (9R alela) mají menší velikost než nositelé 10 opakování.¹⁷

Morfologie mozku, odpověď na léčbu a průběh ADHD

Shaw ukázal v longitudinální studii, že redukce kortikální tloušťky v mediálním prefrontálním kortexu je spojena s horším průběhem ADHD.¹² Neléčení pacienti mají oproti pacientům léčeným metylfenidátem tenčí kortex v levostranných dorzo- a ventrolaterálních prefrontálních oblastech.¹⁸ Léčba stimulací a vzrůstající věk byly spojeny s normalizací objemu šedé hmoty v pravostranném nc. caudatus a putamen.³

INTEGRITA BÍLÉ HMOTY MOZKU U ADHD

Podkladem změn morfologie kortikálních i subkortikálních oblastí může být narušená komunikace s propojenými oblastmi. Narušení strukturální konektivity u ADHD pomocí studia integrity bílé hmoty a jejich traktů byla studována několika studiemi. Liston et al.¹⁹ v systematickém review 14 prací nalézají nejkonzistentnější změny v oblastech, kudy probíhají fronto-striální spoje – corona radiata anterior – a dále v kortiko-kortikálních spojích, které propojují fronto-parietální oblasti – fasciculus longitudinalis superior. Recentní ALE metaanalýza 15 voxel-wise studií integrity traktů bílé hmoty pomocí hodnocení frakční anizotropie (FA) detekovala konzistentní změny v bílé hmotě pravostranné anteriorní corona radiata a forceps minor, v capsula interna bilaterálně a levostranného cerebella.²⁰

Individuální studie pozorovaly změny traktů v pravé premotorické, striální oblasti, v pravém i levém cerebrál-

ním pedunculu, levém pedunculus cerebellaris medius, v levém cerebellu,^{9,21} v levém fornixu,²² cingulu,²³ corpus callosum,²⁴ v pravostranné capsula interna anterior,²³ ve fasciculus longitudinalis inferior,²⁵ ale i v kortiko-spinálním traktu.²⁶ Tyto nálezy jsou méně konzistentní než změny v corona radiata anterior a superior longitudinal fasciculus¹⁹ a ukazují na doprovodnou heterogenitu postižení u jednotlivých subjektů.

Unikátní srovnání jedinců s ADHD a schizofrenií provedli Davenport et al.²² – pacienti se schizofrenií měli výraznější redukci FA v bilat. pedunculus cerebri, anteriorní i posteriorní části corpus callosum, v pravé přední corona radiata a fasciculus longitudinalis superior.

Některá data naznačují, že v pozadí přetrvávajících poruch anatomické konektivity mohou být změny neuronální plasticity, které jsou pod modulačním vlivem dopaminergního systému.¹⁹

FUNKCE MOZKU

Konektivita mozku má odraz v morfologii kortikálních i subkortikálních oblastí, zejména však v jejich funkci – Casey et al.²⁷ našli signifikantní korelaci mezi parametry integrity prefrontální bílé hmoty a aktivací gyrus frontalis inferior v průběhu úlohy testující řízení chování – go/no-go task – která dále korelovala s výkonem v testu. Nálezy funkčních studií také ukazují konzistentní vzorec změn u pacientů s ADHD. Bez ohledu na funkční paradigma ukazuje metaanalýza funkčních studií hypoaktivitu ve frontálních oblastech (dorzo-laterálním prefrontálním, spodním prefrontálním a orbitofrontálním kortexu), v předním cingulu (resp. přesněji v dorzální přední části středního cingula, daMCC, BA 24/32), horních parietálních oblastech, kaudátu a talamu.²⁸ Tyto nálezy odpovídají zejména aktivacím spojeným s pozorností. Specifická behaviorální paradigma však ukazují na další specifické funkční poruchy vázané na několik dalších oblastí mozku. Změny cerebellární aktivity byly popsány v průběhu kognitivních paradigmat,²⁹ testů zpracování času³⁰ i v průběhu klidového záznamu.³¹ I další oblasti mají odlišnou klidovou aktivitu: Zang et al.³² hodnotili klidovou aktivitu mozku pomocí podobnosti amplitudy nízkofrekvenčních oscilací mozku v klidu a našli snížení amplitudy v pravostranném gyrus frontalis inferior, levostranném senzomotorickém kortexu a v mozkovém kmeni.

Vedle schopnosti adekvátně zapojit danou oblast v průběhu příslušného zpracování informací je pro správnou funkci mozku podstatná spolupráce jednotlivých uzlů funkčních sítí – tu je možno hodnotit pomocí parametru funkční konektivity. Funkční konektivitu (tj. různé způsoby analýzy podobnosti signálu mezi jednotlivými oblastmi) lze studovat v průběhu zatížení úkolem (task-based functional connectivity, TB-FCONN) nebo v klidovém stavu (resting-state functional connectivity, RS-FCONN). Vloet et al.³³ pozorovali narušenou TB-FCONN mezi frontálním a parietálním kortexem v průběhu interference řízení chování a mezi frontálním kortexem a cerebellem v průběhu diskriminace času. Studie hodnotící RS-FCONN se zaměřily zejména na oblasti tzv. default-mode network (DMN), tj. oblasti, které snižují svou ak-

tivitu v průběhu na cíl zaměřené aktivity mozku a zvyšují ji v obdobích klidu. Narušenou konektivitu mezi oblastmi DMN popsalo několik studií^{34,35} využívajících odlišné metody analýzy dat, vč. metod analýzy grafů.³⁶

Úprava funkční poruchy při léčbě

Změny funkce jsou spojeny s klinickým obrazem ADHD. Nejsilnějším důkazem pro to je normalizace změn, spojená s úpravou potíží, v souvislosti s léčbou. Léčba atomoxetinem vede ke zlepšení aktivity pravostranného dolního frontálního gyru a temporálních oblastí v průběhu kontroly inhibičních procesů.³⁷ Respondéři na metylfenidát vykazují v průběhu testu pozornosti výraznější aktivitu cingula (daMCC), dorzo-laterálního prefrontálního kortexu a parietálních oblastí; zvýšení aktivity v daMCC nejspíš zodpovídalo za léčebný efekt.³⁸ Existuje množství dalších důkazů pro normalizaci fronto-striatální a cerebelární aktivity po metylfenidátu.^{39–42} Podobný efekt byl pozorován i po kognitivním tréninku.⁴³

Po podávání psychostimulancií byla také pozorována úprava TB-FCONN – zvýšení deaktivace DMN cestou normalizace vlivu ventrální části předního cingula na laterální prefrontální kortex v průběhu Stroopova testu,⁴⁴ zvýšení abnormálně nízké korelace mezi fronto-striatálními a fronto-cerebellárními oblastmi v průběhu motivační formy testu setrvalého výkonu.⁴⁵ Významným vedlejším nálezem Petersonovy studie⁴⁴ bylo, že zlepšení konektivity předcházelo změny symptomů v průběhu léčby metylfenidátem.

VÝVOJ MOZKU U ADHD

Celkový objem mozku je u ADHD konstantně menší (–3,2%) v průběhu vývoje od dětství do adolescence, což se týká všech kortikálních oblastí. K postupné úpravě dochází u původně přítomné redukce kaudáta, jak ukázala rozsáhlá desetiletá longitudinální studie 152 dětí s ADHD.²⁴ Výraznější změny jsou přítomny u nemedikovaných dětí a tíže morfologických změn koreluje s tíží klinických příznaků.²⁴ Existují však i důkazy pro regionální odlišnosti ve zpomalení vývoje kortikální tloušťky (o 3 roky), zejména rozsáhlých frontálních a temporálních oblastí.¹² Remise onemocnění je spojena s normalizací vývoje.^{12,46} Míra ztenčování kortexu v průběhu vývoje souvisí s tíží hyperaktivity a impulzivity.⁴⁷ Existují i údaje o abnormálním vývoji konektivity v default-mode síti,³⁶ jejíž jednotlivé části se v průběhu dětství a dospívání teprve propojují.

NEUROBIOLOGIE ADHD V DOSPĚLOSTI

Malá VBM studie u mladých dospělých s ADHD (n = 31) našla redukci v pravostranném gyrus frontalis inferior, jehož velikost korelovala s pracovním tempem a behaviorální inhibicí.⁴⁸ Další studie detekovaly redukci šedé hmoty v předním cingulu.^{49,50} Redukci tloušťky kortexu

v daMCC a souvisejících oblastech cingulo-fronto-parietální sítě pozorovali Markis et al.⁵⁰ Recentně publikovaná metaanalýza 4 VBM studií detekovala konzistentní redukci šedé hmoty pouze v cingulu.⁴

Redukce FA ve fasciculus longitudinalis superior a v corona radiata anterior – konzistentní nález u ADHD v dětství – je přítomna i v dospělosti.^{51,52} Dále byly popsány konzistentní změny v cingulu.^{51,52} Snížená TB-CONN v průběhu zatížení pracovní paměti byla pozorována mezi ventrolaterálním prefrontálním kortexem, předním cingulem, horním parietálním kortexem a cerebellem a zároveň zvýšenou TB-CONN mezi gyrus frontalis inferior, dorzální částí předního cingula, gyrus frontalis superior a cuneem.⁵³ Obdobně je přítomná i u dospělých abnormální RS-CONN konektivita v default-mode síti; kromě narušení konektivity mezi oblastmi DMN bylo nalezeno i rozpojení mezi daMCC a DMN.⁵⁴

To znamená, že i když existují zprávy o tom, že některé abnormity CNS se s věkem mění – zejména morfologie bazálních ganglií – jiné, zejména kortikální dysfunkce, přetrvávají i v dospělosti. Otázkou zůstává, zda odlišné neurobiologické dysfunkce v dospělosti umožní adekvátní léčebnou odpověď na způsoby léčby, které jsou účinné v dětství, nebo bude nutné vyvinout přístupy nové. Na tuto otázku je však velmi obtížné odpovídat, protože neznáme přesný mechanismus, který je v pozadí nálezů zobrazovacích metod. K tomu nemáme dostatečné informace z post mortem histopatologických studií ani z animálních modelů, které by se zaměřovaly na změny neurotransmise, aktivity a skladby CNS v průběhu života.

CO TEDY ŘÍKAJÍ ZOBRAZOVACÍ METODY O NEUROBIOLOGII ADHD?

Jak tyto informace interpretovat na systémové úrovni, tj. jaký mají tyto změny význam?

Tradičně se u ADHD mluví o fronto-striatálních okruzích. Dorzální fronto-striatální spoje a s nimi spojené oblasti (DLPFC a dorzální striátum) jsou zapojené do řízení chování a kognice (behavioral control), např. pomocí inhibice odpovědi, přesouvání mezi strategiemi (switching) a plánování. U ADHD je opravdu popsána snížená aktivita DLPFC v průběhu kognitivního řízení.²⁸ Metaanalýza nálezů poruch řízení exekutivních funkcí našla signifikantní oslabení pro reakční čas při stop signálu (odpovídá inhibici odpovědi), pracovní paměti, plánování.⁵⁵ Effect size těchto změn je však pouze v pásmu středního efektu (d = 0,5–0,7). Podstatnější je, že další studie nenalezla významné poruchy řízení kognitivních funkcí u všech pacientů s ADHD (dokonce ani ne u většiny), a ta tedy nebude nezbytnou klíčovou abnormitou u tohoto onemocnění,⁵⁶ proto dochází ke změnám modelů ADHD, které nyní pracují s postižením většího množství kognitivních domén.

Zobrazovací metody také mluví o mnohem rozsáhlejšímu kortikálním i subkortikálním postižení. Mezi další okruhy patří fronto-cerebellární okruh. Ten je spojený se schopností odhadovat časové intervaly, časovat aktivity i vytvářet časové predikce.⁵⁷ Změny morfologie a funkce

CRBL i frontocerebellární anatomické konektivity byly opakovaně popsány – viz výše, stejně jako zhoršení schopnosti odhadovat čas a řídit podle toho své chování.⁵⁸

Sít zapojená do zpracování odměny a motivace („reward“) zahrnuje ventrální spoje mezi ventrolaterálním, orbitofrontálním kortexem a striátem. Nedostatečné posílení (reinforcement) může vést k nedostatečné motivaci, nižší anticipaci odměny a impulzivnímu chování.⁵⁷ Scheres et al.⁵⁹ pozorovali nedostatečnou aktivitu ventrálního striáta v souvislosti s anticipací odměny, což odpovídá dysfunkci systému odměny u ADHD.

Mezi kortikální sítě zapojené do patogeneze ADHD patří cingulo-fronto-parietální kognitivně-pozornostní síť (CFP) – kterou tvoří dorzální přední část středního cingula (daMCC), dorzolaterální a ventrolaterální prefrontální kortex, parietální kortex. Spolu s premotorickým kortexem, striátem, talamem a mozečkem jsou součástí pozornostní a kognitivní sítě. Dysfunkce této sítě může u ADHD vést k nedostatečné detekci behaviorálně významných stimulů, k nedostatečné inhibici motorické aktivity a impulzivité v důsledku nedostatečné reprezentace motivačních cílů, neschopnosti řídit chování dlouhodobými cíli nebo nedostatečného využívání zpětné vazby k modifikaci chování.⁶⁰ Role daMCC v patogenezi ADHD může být centrální – moduluje aktivitu dalších oblastí, u kterých byla pozorována dysfunkce. daMCC je spojeno s DLPFC, premotorickým kortexem, parietálním kortexem a striátem a je zapojeno v kognitivních (vč. pozornosti) a motorických funkcích a v systému odměny. Konkrétně je spojeno s detekcí klíčového stimulu, nového stimulu a chyby, s volbou odpovědi a s její inhibicí a motivací. Je zapojeno do on-line monitorace chování a jeho přizpůsobování podle aktuálních potřeb mechanismem rozhodování na základě zpětné vazby (feedback based decision making); daMCC tvoří intrakortikální síť heterogenních elementů, které hodnotí odlišné stimuly v prostředí a jejich motivační význam a behaviorální charakteristiky a moduluje podle toho aktivitu výkonných oblastí, které zaměřují pozornost žádoucím směrem a řídí motorickou odpověď (pro review⁶⁰). Další oblasti této sítě jsou podkladem funkcí významných pro patogenezi ADHD: ventrolaterální prefrontální kortex je zapojený i do inhibice chování⁶¹ spolu s dorzolaterálním prefrontálním kortexem se podílí na regulaci vigilance, selektivní a distribuované pozornosti, přesunech pozornosti, plánování, řízení exekutivních funkcí a pracovní paměti.⁶² Parietální kortex pak hraje důležitou roli v alokaci pozornostních zdrojů.

Existuje mnoho dalších modelů: Dosenbach mluví o interakci mezi CFP sítí a cingulo-operkulární sítí v řízení pozornosti: cingulo-operkulární síť je zodpovědná za udržení pozornosti, kdežto CFP za její přesouvání v souvislosti s behaviorálně významnými stimuly.^{63,64} Corbetta⁶⁵ argumentuje pro existenci inhibičního vlivu CFP sítě na pravostrannou ventrální fronto-parietální síť, která je zodpovědná za přerušení probíhající aktivity. Narušení inhibičního vlivu tedy povede k nesystematickému přerušování zaměřené pozornosti, a tedy k jádrovým příznakům ADHD. Nedostatečné přepínání mezi CFP a DMN sítěmi může vést k irrelevantnímu přerušování cílené aktivity.

Nález změny amygdaly⁵ a vysoká frekvence komorbidních úzkostných poruch⁶⁶ ukazují na významný podíl emočních změn u ADHD. Změnám v primární senzoricke kůře¹⁰ odpovídají nálezy poruch senzoričkových, zejména taktilních funkcí.⁶⁷ Poruchy konektivity v DMN síti mohou vést k přetrvávání její aktivity i ve chvílích, kdy je třeba věnovat pozornostní zdroje na zacílenou kognitivní práci a interferovat tak se zaměřenou pozorností a systémem kognitivního řízení.

Z nálezů zobrazovacích metod též vyplývá neurobiologická heterogenita, tj. existence několika odlišných dysfunkcí, které se manifestují podobným klinickým obrazem, resp. k podobnému klinickému obrazu může vést dysfunkce v různých klíčových funkčních systémech. Otázka je, zda existují specifické podtypy spojené s typickou neurobiologickou dysfunkcí výše uvedených systémů. Tomu by mohly odpovídat nálezy heterogenity neuropsychologického postižení. Data-mining techniky odhalují tři clusteru neuropsychologických abnormalit u ADHD: kognitivní/behaviorální řízení, zpracování času a motivace, které se u jednotlivých subjektů signifikantně nepřekrývaly.⁶⁸ Podobně systematické review nálezů poruch řízení exekutivních funkcí ukazuje, že ne všichni pacienti s ADHD vykazují jejich narušení,⁵⁶ jak by vyplývalo z teorií, které za klíčovou poruchu u tohoto onemocnění považují dysfunkci fronto-striatálních okruhů s vedoucí rolí poruchy řízení chování, resp. selhání behaviorálního inhibičního systému. Jak je ukázáno výše, změny v systému odměny mohou k poruchám pozornosti a impulzivité vést taktéž.

ZÁVĚR

Neurozobrazovací studie přináší velké množství informací, které v současné době umožňují rozšířit představy o neurobiologii ADHD za její tradiční chápání jako projevu fronto-striatální dysfunkce. Ukazují na poruchy několika dalších oblastí mozku, čemuž odpovídá i klinický obraz nemoci, z nálezů též vyplývá neurobiologická heterogenita, tj. existence několika odlišných vzorců změn, které se manifestují podobným klinickým obrazem, resp. k podobnému klinickému obrazu může vést dysfunkce v různých klíčových funkčních systémech. Zobrazovací studie také ukazují na neurobiologickou odlišnost změn u pacientů s ADHD v dospělosti oproti nálezům v dětství. Klinický význam takovýchto odlišností je však v současnosti nejasný. K hlubšímu porozumění mechanismů, které jsou v pozadí jednotlivých nálezů zobrazovacích metod, potřebujeme znát jejich neuropatologický podklad, který je možné studovat v post mortem studiích a animálních modelech. Pozornost se přesunuje k systematickému pohledu na úrovni neuronálních sítí, pro které je klíčová konektivita mezi jednotlivými uzly i mezi jednotlivými sítěmi; současné data naznačují, že v pozadí přetrvávajících poruch konektivity mohou být změny neuronální plasticity, které jsou vedle dalšího i pod modulačním vlivem dopaminergního systému.

Seznam zkratk

ADHD – Attention-deficit/hyperactivity disorder

BA – Brodmannova area

CFP – cingulo-fronto-parietální

CNS – centrální nervový systém

CRBL – cerebellum

daMCC – dorzální přední část středního cingula

DAT – dopaminový transportér

DLPFC – dorzolaterální prefrontální kortex

DMN – default-mode network

DRD – dopaminový receptor

FA – frakční anizotropie

ROI – Region of Interest, oblast zájmu

RS-FCNN – resting-state functional connectivity, klidová funkční konektivita

SMD – standard mean difference

TB-FCNN – task-based functional connectivity, funkční konektivita v průběhu zátěže úkolem

VBM – voxel-based morfometrie

VNTR – Variable Number Tandem Repeat, variabilní počet opakování krátkých nukleotidových sekvencí – tandemů

LITERATURA

- Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 61 (12): 1361–1369.
- Ellison-Wright I, Ellison-Wright Z, Bullmore E. Structural brain change in Attention Deficit Hyperactivity Disorder identified by meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2008; 8: 51.
- Nakao T, Radua J, Rubia K, Mataix-Cols D. Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. *Am J Psychiatry* 2011; 168 (11): 1154–1163.
- Frodl T, Skokauskas N. Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *Acta Psychiatr Scand* 2012; 125 (2): 114–126.
- Plessen KJ, Bansal R, Zhu H, Whiteman R, Amat J et al. Hippocampus and amygdala morphology in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63 (7): 795–807.
- Ivanov I, Bansal R, Hao X, Zhu H, Kellendonk C et al. Morphological abnormalities of the thalamus in youths with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2010; 167 (4): 397–408.
- Uhlikova P, Paclt I, Vaneckova M, Morcinek T, Seidel Z et al. Asymmetry of basal ganglia in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuro Endocrinol Lett* 2007; 28 (5): 604–609.
- Semrud-Clikeman M, Pliszka SR, Lancaster J, Liotti M. Volumetric MRI differences in treatment-naive vs chronically treated children with ADHD. *Neurology* 2006; 67 (6): 1023–1027.
- Kobel M, Bechtel N, Specht K, Klarhofer M, Weber P et al. Structural and functional imaging approaches in attention deficit/hyperactivity disorder: does the temporal lobe play a key role? *Psychiatry Res* 2010; 183 (3): 230–236.
- Duerden EG, Tannock R, Dockstader C. Altered cortical morphology in sensorimotor processing regions in adolescents and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Brain Res* 2012; 1445: 82–91.
- Schrimsher GW, Billingsley RL, Jackson EF, Moore BD, 3rd. Caudate nucleus volume asymmetry predicts attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) symptomatology in children. *J Child Neurol* 2002; 17 (12): 877–884.
- Shaw P, Lerch J, Greenstein D, Sharp W, Clasen L et al. Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63 (5): 540–549.
- Narr KL, Woods RP, Lin J, Kim J, Phillips OR et al. Widespread cortical thinning is a robust anatomical marker for attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48 (10): 1014–1022.
- Durston S, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Buitelaar JK, Steenhuis MP et al. Magnetic resonance imaging of boys with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43 (3): 332–340.
- Monuteaux MC, Seidman LJ, Faraone SV, Makris N, Spencer T et al. A preliminary study of dopamine D4 receptor genotype and structural brain alterations in adults with ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147B (8): 1436–1441.
- Shaw P, Gornick M, Lerch J, Addington A, Seal J et al. Polymorphisms of the dopamine D4 receptor, clinical outcome, and cortical structure in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64 (8): 921–931.
- Durston S, Fossella JA, Casey BJ, Hulshoff Pol HE, Galvan A et al. Differential effects of DRD4 and DAT1 genotype on fronto-striatal gray matter volumes in a sample of subjects with attention deficit hyperactivity disorder, their unaffected siblings and controls. *Mol Psychiatry* 2005; 10 (7): 678–685.
- Shaw P, Sharp WS, Morrison M, Eckstrand K, Greenstein DK et al. Psychostimulant treatment and the developing cortex in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2009; 166 (1): 58–63.
- Liston C, Malter Cohen M, Teslovich T, Levenson D, Casey BJ. Atypical prefrontal connectivity in attention-deficit/hyperactivity disorder: pathway to disease or pathological endpoint? *Biol Psychiatry* 2011; 69 (12): 1168–1177.
- van Ewijk H, Heslenfeld DJ, Zwiers MP, Buitelaar JK, Oosterlaan J. Diffusi-

- on tensor imaging in attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2012; 36 (4): 1093–1106.
21. Ashtari M, Kumra S, Bhaskar SL, Clarke T, Thaden E et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a preliminary diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry* 2005; 57 (5): 448–455.
 22. Davenport ND, Karatekin C, White T, Lim KO. Differential fractional anisotropy abnormalities in adolescents with ADHD or schizophrenia. *Psychiatry Res* 2010; 181 (3): 193–198.
 23. Pavuluri MN, Yang S, Kamineni K, Passarotti AM, Srinivasan G et al. Diffusion tensor imaging study of white matter fiber tracts in pediatric bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2009; 65 (7): 586–593.
 24. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 2002; 288 (14): 1740–1748.
 25. Skranes J, Vangberg TR, Kulseng S, Indredavik MS, Evensen KA et al. Clinical findings and white matter abnormalities seen on diffusion tensor imaging in adolescents with very low birth weight. *Brain* 2007; 130 (Pt 3): 654–666.
 26. Hamilton LS, Levitt JG, O'Neill J, Alger JR, Luders E et al. Reduced white matter integrity in attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuroreport* 2008; 19 (17): 1705–1708.
 27. Casey BJ, Epstein JN, Buhle J, Liston C, Davidson MC et al. Frontostriatal connectivity and its role in cognitive control in parent-child dyads with ADHD. *Am J Psychiatry* 2007; 164 (11): 1729–1736.
 28. Dickstein SG, Bannon K, Castellanos FX, Milham MP. The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry* 2006; 47 (10): 1051–1062.
 29. Suskauer SJ, Simmonds DJ, Fotedar S, Blankner JG, Pekar JJ et al. Functional magnetic resonance imaging evidence for abnormalities in response selection in attention deficit hyperactivity disorder: differences in activation associated with response inhibition but not habitual motor response. *J Cogn Neurosci* 2008; 20 (3): 478–493.
 30. Van Meel CS, Oosterlaan J, Heslenfeld DJ, Sergeant JA. Motivational effects on motor timing in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44 (5): 451–460.
 31. Tian L, Jiang T, Wang Y, Zang Y, He Y et al. Altered resting-state functional connectivity patterns of anterior cingulate cortex in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Lett* 2006; 400 (1–2): 39–43.
 32. Zang YF, He Y, Zhu CZ, Cao QJ, Sui MQ et al. Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI. *Brain Dev* 2007; 29 (2): 83–91.
 33. Vloet TD, Gilsbach S, Neufang S, Fink GR, Herpertz-Dahlmann B et al. Neural mechanisms of interference control and time discrimination in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010; 49 (4): 356–367.
 34. Qiu MG, Ye Z, Li QY, Liu GJ, Xie B et al. Changes of brain structure and function in ADHD children. *Brain Topogr* 2011; 24 (3–4): 243–252.
 35. Uddin LQ, Kelly AM, Biswal BB, Margulies DS, Shehzad Z et al. Network homogeneity reveals decreased integrity of default-mode network in ADHD. *J Neurosci Methods* 2008; 169 (1): 249–254.
 36. Fair DA, Posner J, Nagel BJ, Bathula D, Dias TG et al. Atypical default network connectivity in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2010; 68 (12): 1084–1091.
 37. Chamberlain SR, Hampshire A, Muller U, Rubia K, Del Campo N et al. Atomoxetine modulates right inferior frontal activation during inhibitory control: a pharmacological functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2009; 65 (7): 550–555.
 38. Bush G, Spencer TJ, Holmes J, Shin LM, Valera EM et al. Functional magnetic resonance imaging of methylphenidate and placebo in attention-deficit/hyperactivity disorder during the multi-source interference task. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65 (1): 102–114.
 39. Epstein JN, Casey BJ, Toney ST, Davidson MC, Reiss AL et al. ADHD- and medication-related brain activation effects in concordantly affected parent-child dyads with ADHD. *J Child Psychol Psychiatry* 2007; 48 (9): 899–913.
 40. Rubia K, Halari R, Cubillo A, Smith AB, Mohammad AM et al. Methylphenidate normalizes fronto-striatal underactivation during interference inhibition in medication-naive boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36 (8): 1575–1586.
 41. Rubia K, Halari R, Mohammad AM, Taylor E, Brammer M. Methylphenidate normalizes frontocingulate underactivation during error processing in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2011; 70 (3): 255–262.
 42. Rubia K, Halari R, Cubillo A, Mohammad AM, Brammer M et al. Methylphenidate normalises activation and functional connectivity deficits in attention and motivation networks in medication-naive children with ADHD during a rewarded continuous performance task. *Neuropharmacology* 2009; 57 (7–8): 640–652.
 43. Hoekzema E, Carmona S, Tremols V, Gispert JD, Guitart M et al. Enhanced neural activity in frontal and cerebellar circuits after cognitive training in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Hum Brain Mapp* 2010; 31 (12): 1942–1950.
 44. Peterson BS, Potenza MN, Wang Z, Zhu H, Martin A et al. An fMRI study of the effects of psychostimulants on default-mode processing during Stroop task performance in youths with ADHD. *Am J Psychiatry* 2009; 166 (11): 1286–1294.
 45. Rubia K, Smith AB, Halari R, Matsuura F, Mohammad M et al. Disorder-specific dissociation of orbitofrontal dysfunction in boys with pure conduct disorder during reward and ventrolateral prefrontal dysfunction in boys with pure ADHD during sustained attention. *Am J Psychiatry* 2009; 166 (1): 83–94.
 46. Mackie S, Shaw P, Lenroot R, Pierson R, Greenstein DK et al. Cerebellar development and clinical outcome in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2007; 164 (4): 647–655.
 47. Shaw P, Gilliam M, Liverpool M, Weddle C, Malek M et al. Cortical development in typically developing children with symptoms of hyperactivity and impulsivity: support for a dimensional view of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2011; 168 (2): 143–151.
 48. Depue BE, Burgess GC, Bidwell LC, Willcutt EG, Banich MT. Behavioral performance predicts grey matter reductions in the right inferior frontal gyrus in young adults with combined type ADHD. *Psychiatry Res* 2010; 182 (3): 231–237.
 49. Seidman LJ, Valera EM, Makris N, Monuteaux MC, Boriol DL et al. Dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex volumetric abnormalities in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder identified by magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry* 2006; 60 (10): 1071–1080.
 50. Makris N, Biederman J, Valera EM, Bush G, Kaiser J et al. Cortical thinning of the attention and executive function networks in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Cereb Cortex* 2007; 17 (6): 1364–1375.
 51. Makris N, Buka SL, Biederman J, Papadimitriou GM, Hodge SM et al. Attention and executive systems ab-

- normalities in adults with childhood ADHD: A DT-MRI study of connections. *Cereb Cortex* 2008; 18 (5): 1210–1220.
52. Konrad A, Dielentheis TF, El Masri D, Bayerl M, Fehr C et al. Disturbed structural connectivity is related to inattention and impulsivity in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Eur J Neurosci* 2010; 31 (5): 912–919.
 53. Wolf RC, Plichta MM, Sambataro F, Fallgatter AJ, Jacob C et al. Regional brain activation changes and abnormal functional connectivity of the ventrolateral prefrontal cortex during working memory processing in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Hum Brain Mapp* 2009; 30 (7): 2252–2266.
 54. Castellanos FX, Margulies DS, Kelly C, Uddin LQ, Ghaffari M et al. Cingulate-precuneus interactions: a new locus of dysfunction in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2008; 63 (3): 332–337.
 55. Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone SV, Pennington BF. Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biol Psychiatry* 2005; 57 (11): 1336–1346.
 56. Nigg JT, Willcutt EG, Doyle AE, Sonuga-Barke EJ. Causal heterogeneity in attention-deficit/hyperactivity disorder: do we need neuropsychologically impaired subtypes? *Biol Psychiatry* 2005; 57 (11): 1224–1230.
 57. Durston S, van Belle J, de Zeeuw P. Differentiating frontostriatal and fronto-cerebellar circuits in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2011; 69 (12): 1178–1184.
 58. Zelaznik HN, Vaughn AJ, Green JT, Smith AL, Hoza B et al. Motor timing deficits in children with Attention-Deficit/Hyperactivity disorder. *Hum Mov Sci* 2012; 31 (1): 255–265.
 59. Scheres A, Milham MP, Knutson B, Castellanos FX. Ventral striatal hypo-responsiveness during reward anticipation in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 61 (5): 720–724.
 60. Bush G. Cingulate, frontal, and parietal cortical dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2011; 69 (12): 1160–1167.
 61. Aron AR, Fletcher PC, Bullmore ET, Sahakian BJ, Robbins TW. Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. *Nat Neurosci* 2003; 6 (2): 115–116.
 62. Duncan J, Owen AM. Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends Neurosci* 2000; 23 (10): 475–483.
 63. Dosenbach NU, Fair DA, Cohen AL, Schlaggar BL, Petersen SE. A dual-networks architecture of top-down control. *Trends Cogn Sci* 2008; 12 (3): 99–105.
 64. Dosenbach NU, Fair DA, Miezin FM, Cohen AL, Wenger KK et al. Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104 (26): 11073–11078.
 65. Corbetta M, Shulman GL. Spatial neglect and attention networks. *Annu Rev Neurosci* 2011; 34: 569–599.
 66. Jarrett MA, Ollendick TH. A conceptual review of the comorbidity of attention-deficit/hyperactivity disorder and anxiety: implications for future research and practice. *Clin Psychol Rev* 2008; 28 (7): 1266–1280.
 67. Mostofsky SH, Rimrodt SL, Schafer JG, Boyce A, Goldberg MC et al. Atypical motor and sensory cortex activation in attention-deficit/hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance imaging study of simple sequential finger tapping. *Biol Psychiatry* 2006; 59 (1): 48–56.
 68. Sonuga-Barke EJ. Disambiguating inhibitory dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder: toward the decomposition of developmental brain phenotypes. *Biol Psychiatry* 2010; 67 (7): 599–601.



Cena Zdeňka Kleina

Nadace Academia Medica Pragensis vypisuje Cenu Zdeňka Kleina, která je určena studentům a vědcům do 35 let, pracujícím v České republice. Udílí se za **nejlepší práci zaměřenou na studium nonverbálního chování, po případě behaviorální antropologie**. Předložena může být pouze originální práce s jasně definovanou hypotézou a metodikou, publikovaná v českém nebo mezinárodním odborném tisku. Vítězná práce bude spojena s finančním oceněním ve výši 20 000 Kč. Nadace Academia Medica Pragensis si vyhrazuje právo cenu neudělit v případě, že předložené práce nebudou splňovat výše uvedená kritéria nebo nebudou mít dostatečnou odbornou úroveň.

V ročníku 2013 musejí být práce zaslány **do 30. 11. 2013 na adresu Nadace Academia Medica Pragensis, Řehořova 10, 130 00 Praha 3**. Vítězná práce bude vyhlášena na Česko-slovenské psychofarmakologické konferenci v Jeseníku v lednu 2014. Zasláné vědecké práce budou vyhodnoceny nezávislou komisí odborníků určenou poradním sborem Nadace Academia Medica Pragensis.