

ADHD: STÁLE VEĽA OTÁZOK

souborný článok

Veronika Husárová^{1,2}
Igor Ondrejka²

¹Fyziologický ústav LF UK Bratislava
²Psychiatrická klinika JLF UK a UNM
v Martine

Kontaktná osoba:

MUDr. Veronika Husárová
Fyziologický ústav LF UK
Sasinkova 2
813 72 Bratislava
e-mail: veronika.husarova@fmed.
uniba.sk

Práca bola podporená projektom zo zdrojov EU: Centrum excelentnosti pre výskum v personalizovanej terapii (CEVYPET) a grantom UK č. UK/251/2012

SÚHRN

Husárová V, Ondrejka I. ADHD: stále veľa otázok

ADHD je najčastejšie diagnostikovanou neurobehaviorálnou poruchou v detstve a patrí medzi najviac skúmané diagnózy v medicíne. Nálezy, potenciálne naznačujúce alteráciu procesov neurogenézy, sa týkajú neuronálno-anatomických, funkčných a genetických odlišností u detí s ADHD v porovnaní so zdravými kontrolnými subjektami. Sú výsledky štúdií zlučiteľné a interpretovateľné na súčasnej úrovni poznatkov o vývine a funkciách centálneho nervového systému? Ak genetická predispozícia či prenatálne faktory zohrávajú významnú rolu v symptómovom vyjadrení ADHD, do akej miery môže byť porucha liečená medikamentózne? Článok sumarizuje najdôležitejšie poznatky z výskumných aktivít o ADHD a farmakologických štúdií týkajúcich sa dvoch v SR registrovaných farmák na jeho liečbu – atomoxetínu a metylfenidátu. Doteraz výskumom odhalené množstvo odpovedí ponúka ešte väčšie množstvo otázok.

Kľúčové slová: ADHD, hyperkinetická porucha, neurogenéza, psychofarmakológia.

SUMMARY

Husárová V, Ondrejka I. ADHD: still too many questions

ADHD is a most commonly diagnosed neurobehavioural childhood disorder and ranks among the most studied diagnoses in medicine. The findings potentially indicating alteration of neurogenesis are related to neuro-anatomical, functional and genetic differences between children with ADHD and healthy control subjects. Can be the results of studies combined and interpreted at the contemporary level of pieces of knowledge? If the genetic predisposition or prenatal factors play an important role in the ADHD symptomatic expression, to which degree can be the disorder treated by medicamentous approach? The paper summarizes the most important observations from research concerning ADHD and pharmacological studies of two medicaments registered in SR for its treatment – atomoxetine and methylphenidate. The amount of discovered answers offers even a greater amount of questions.

Key words: ADHD, hyperkinetic disorder, neurogenesis, psychopharmacology.

ÚVOD – DIAGNÓZA ADHD

ADHD je najčastejšiou chronickou neurobehaviorálnou poruchou v detstve. Podľa použitých diagnostických kritérií prevalencia u detí v školskom veku dosahuje hodnoty 3–9 % v Spojených štátoch amerických¹ a 4–8 % celosvetovo.² V celkovej populácii 9,2 % (5,8–13,6 %) detí a adolescentov mužského pohlavia a 2,9 % (1,9–4,5%) ženského pohlavia vykazovali príznaky ADHD.³ Inkonzistencia čísel prevalencie je podľa rozličných zdrojov spôsobená použitím odlišných diagnostických kritérií DSM-IV a MKCH-10. Diagnostický systém WHO používa prísnejšie kritériá pre diagnózu hyperkinetickej poruchy (ekvivalent kombinovaného subtypu ADHD), práve preto epidemiologické údaje o prevalencii hyperkinetickej symptomatiky v školskej populácii sú nižšie ako výsledky na základe kritérií DSM-IV. V týchto štúdiách sú najčastejšími posudzovateľmi rodičia a učitelia. Uplatňujú sa tu, podobne ako aj pri iných subjektívnych posudzovaniach, fenomény podhodnocovania či nadhodnocovania symptomatiky. Korektné postavenie diagnózy však vyžaduje opakované ambulantly psychiatrické vyšetrenie dieťaťa s výberom najvhodnejšieho individualizovaného komplexného terapeutického postupu. Hospitalizácia má význam z diferenciálne diagnostického hľadiska pri nejednoznačnom klinickom obraze, menej validnej anamnéze od rodičov, odlišných informácií od učiteľov a rodičov, u menej spolupracujúcich detí pri ambulatnom vyšetrení, pri komorbidite viacerých symptómových okruhov a za účelom vylúčenia afektívnych a psychotických porúch. Týmto dôjde k určitej redukcii prevalenčných ukazovateľov. Faktom však zostáva, že ADHD je najčastejšie diagnostikovanou psychickou poruchou v detstve a patrí medzi najviac skúmané diagnózy v medicíne. Symptómy poruchy v 40–60 % pretrvávajú do dospelosti, čo znamená, že v USA spĺňa kritériá ADHD 4 % alebo 8 miliónov ľudí dospeljej populácie.⁴

Aj napriek intenzívnemu mnohoročnému výskumu tejto poruchy výsledky prinášajú množstvo otázok, ktoré je nevyhnutné zodpovedať. Týkajú sa napr. diagnostiky, diferenciálnej diagnostiky, patomechanizmov, liečby a iných. Diagnostika tejto poruchy sa po celé desaťročia vyvíjala, spresňovala, zužoval sa americký i európsky koncept od symptómovovo nešpecifických syndrémov k ADHD s tromi subtypmi v DSM-IV a k „prísnejšej“ diagnóze hyperkinetickej poruchy v MKCH-10. Diagnóza ADHD je syndrémovým súhrnom 3 jadrových okruhov symptómov hyperaktivity, impulzivity a nepozornosti. Pri stanovovaní diagnózy treba vylúčiť stavy, ktorých by tieto symptómové okruhy mohli byť súčasťou, teda by sa mohlo jednať o „syndróm ADHD“. Tieto nešpecifické symptómy sú teda zahrnuté v širokom spektre ďalších psychiatrických diagnóz a diagnóza ADHD môže byť stanovená vtedy, ak tieto nie sú ich súčasťou. Pálčivo vyvstávajú otázky ohľadom neurobiologickej reprezentácie symptomatiky: Aký neurobiologický korelát spája okruhy symptómov? Ak je neurobiologický korelát komplexný, môže byť izolovaný od ostatných psychických funkcií? Ak vezmeme do úvahy pomerne obmedzené možnosti reakcií organizmu – teda fakt, že prvotné detegovateľné symptómy vznikajúce pri rozličných podnetoch sú nešpecifické (napr. pri zápale), nemôže byť prekvapivé, že za symptomatikou ADHD sa

môže ukrývať takisto enormné množstvo akýchkoľvek podnetov dotýkajúcich sa psychického diania dieťaťa, obzvlášť berúc do úvahy na súčasnej úrovni poznatkov nepoznatelnú zložitosť (nielen) neuronálneho systému.

VÝSKUMNÉ AKTIVITY

Neurobiologická podstata tohto stavu bola prijatá – pomerne rýchlo – po pozorovaní Charlesa Bradleyho, že u 14 z 30 detí, ktoré vykazovali behaviorálne problémy a bol im podávaný Benzedrín a Dexedrín, došlo k veľkému zlepšeniu školského výkonu.⁵ Navyše, u 15 detí boli pozorované „primeranejšie“ emocionálne odpovede. Bezprostredne prijatý Bradleyho nález *paradoxného* efektu stimulancií sa tak stal podkladom pre explóziu výskumných a farmaceutických aktivít a vedeckých hypotéz v snahe vysvetliť podstatu syndrómu ADHD. Bradley vo svojej práci píše: „Dá sa očakávať, že liek so stimulačným efektom môže viesť k zmenám v motorickej aktivite. U detí je však extrémne zložitá zmerať motorickú aktivitu *per se* neberúc do úvahy celkové fungovanie (v angl. behaviour) jedinca prejavujúce sa jeho náladou a intelektuálnou aktivitou.“ A dodáva: „Zdá sa *paradoxné*, že liek známy ako stimulans by mohol viesť k skludneniu správania u polovice detí.“ Toto, takmer náhodné použitie termínu *paradoxný* (teda ním nevysvetlenú odlišnosť jeho nálezov od reakcie na stimuláciu dovtedy pozorovanej u dospelých), bolo prijaté ako vysvetlenie pozorovania, že niektoré hyperaktívne deti sú po užití stimulancií kludnejšie. Od tejto doby sa stal tzv. *paradoxný* efekt opakovane invokovaným zdôvodnením na oprávnenie používania stimulačných liekov u detí s ADHD.⁶

Neurobiologické podklady viedli k hypotézam o genetickej predispozícii s vnímaním ADHD ako neurovývinového ochorenia. V longitudinálnej štúdií dvojčiat skúmajúcej rozsah genetických a environmentálnych faktorov na „správanie ADHD“ vo veku 3, 7, 10 a 12 rokov na základe výpovedí matiek bola zistená heritabilita približne 75 % v každom veku, pričom hyperaktivita vo veku 3 rokov bola menej spojená s neskorším rozvinutím poruchy pozornosti.⁷ Konkordancia u monozygotných dvojčiat dosahuje hodnoty 50–80 % v porovnaní s 33 % konkordanciou dizygotných dvojčiat.⁸ Súrodenci detí s ADHD majú tri až päťkrát vyššie riziko rozvinutia ochorenia ako kontrolná skupina súrodencov zdravých detí.⁹

Rastúce množstvo vedeckých dôkazov o genetickej báze tohto stavu poskytuje podklady pre náhľad na ADHD ako na dôsledok alterácie génov dopaminergického systému (dopamine-4 receptor [DRD4], dopamine-5 receptor [DRD5] a dopamínový transportér [DAT1]), noradrenergického (ADRA2, dopamín-beta-hydroxyláza [DBH], noradrenalinový transportér [NET1]), serotoninergického (5-HTR, 5-HTT), GABA-ergického systému (GABAA3 receptor, GABAB3 receptor), ako i génov podieľajúcich sa na neuroplasticite a neurogenéze.^{10–20} Nálezy, potenciálne naznačujúce alteráciu procesov neurogenézy, sa týkajú anatomických i funkčných odlišností u detí s ADHD v porovnaní so zdravými kontrolami. Tieto sú rozsiahle. Najčastejšími nálezmi je redukcia celkového intrakraniálneho objemu, zníženie globálneho cerebrálneho metabolizmu,

redukcia prefrontálneho objemu, hypoperfúzia frontálnej oblasti, redukcia objemu a hyperperfúzia bazálnych ganglií a redukcia objemu pravého cerebella a posteriorných inferiorných lobulov cerebelárneho vermis (VIII až X).^{21–26} Boli však zdokumentované i opozičné nálezy s hyperperfúziou frontálnej oblasti a hypoperfúziou bazálnych ganglií počas kludového stavu.²⁷ Menej replikovanými nálezmi sú abnormality bielej hmoty, predovšetkým v pravej premotorickej, pravej striatálnej oblasti, pravého a ľavého cerebelárneho pedunkulu, ľavej cerebelárnej a ľavej parieto-okcipitálnej oblasti,²⁸ redukcie parietálneho objemu u ADHD pacientov zahŕňajúce celkovú objemovú redukciu, redukciu šedej hmoty, bielej hmoty a kortikálnej hrúbky.^{29–32} Bolo zistené i zvýšenie objemu inferiornej parietálnej šedej hmoty,³³ zníženie celkového temporálneho objemu, objemu temporálnej šedej hmoty a kortikálnej hrúbky a hypoperfúzia pravého stredného temporálneho gyru^{34,35} u detí a adolescentov a ďalšie nálezy, týkajúce sa zmien v autonómnom nervovom systéme.³⁶

Do akej miery sú výsledky zobrazovacích štruktúrnych, funkčných zobrazovacích, genetických a iných štúdií zlučiteľné a interpretovateľné na súčasnej úrovni poznatkov o vývine a funkciách centrálného nervového systému? Otázkou zostáva, ktoré z početných neurobiologických nálezov pri ADHD vysvetľujú špecifický pozornostný deficit, ktoré impulzivitu, hyperaktivitu a ktoré sú podkladom symptómovej triády kombinovaného subtypu ADHD. Je tiež nutné zodpovedať otázku, ako ovplyvňuje pridružená, často heterogénna symptomatika biologické nálezy pri ADHD.

Rozdelenie ADHD na subtypy ďalej komplikuje situáciu. Poskytuje možnosti na ďalší rozsiahly výskum a rozširuje pole pôsobnosti medikamentov. Zdá sa, že pri jednotlivých subtypoch ADHD by mohlo ísť o alteráciu odlišných neuronálnych okruhov. Ak by sme predpokladali, že biologické a biochemické dôkazy by mohli byť reprezentáciou symptomatiky a nie jeho príčinou, toto tvrdenie by nebolo prekvapivé. Skúmanie neurobiologických faktorov ADHD má však viaceré limitácie, najmä rôznorodosť metodológie a paradigiem výskumu v závislosti na pracovisku, vekové rozpätie detí s ADHD, ako aj non-ADHD kontrol zaradených do výskumov, vývinové faktory, rodové rozdiely (menší podiel dievčat, možné odlišné nálezy u chlapcov a dievčat), veľkosti skúmaných súborov (obvykle menšie ako pri výskumoch v dospelom veku), záťaž pri vyšetrení a v neposlednom rade finančné a etické aspekty výskumu u detí.

NEUROVÝVINOVÉ OCHORENIE

Výsledky štúdií naznačujú, že by sa pri ADHD mohlo jednať o narušenie neurogenézy, teda vývinu niektorých neuronálnych štruktúr. Neuronálny vývin pozostáva z procesov proliferácie, ktorá prebieha v stenách komôr embrya už od tretieho týždňa intrauterinného života človeka, migrácie na základe tzv. chemoafinity, diferenciácie a postnatálne dochádza k eliminácii mozgových buniek procesom programovanej smrti – apoptózou, pričom sa odbúraním nepotrebných neurónov špecifikujú mozgové funkcie. Proces apoptózy zastavujú neurotrofiny.³⁷

Predpoklad o genetickom naprogramovaní procesov neurogenézy viedol k odhaleniu odlišností v génoch pre BDNF (Brain-derived neurotrophic factor), NGF (Nerve growth factor), neurotrofiny, zistila sa i asociácia ADHD s génmi zodpovedajúcimi za neuronálnu migráciu a axonálny rast.^{4,20,38–40} Alterácia neurogenézy by mohla vysvetliť nielen rozdiely objemov jednotlivých mozgových štruktúr, ale i odlišné aktivačné vzorce u detí a dospelých s ADHD. Počas výkonov, pri ktorých sa kládla požiadavka na frontálny exekutívny systém, sa u detí s ADHD objavili atypické vzorce aktivácie. U detí s ADHD sa neaktivoval frontostriatálny okruh rovnakým spôsobom ako u detí bez ADHD. Manifestoval sa difúznym aktivačným vzorcom zahrňujúcim posteriorne a dorzolaterálne oblasti vo väčšom rozsahu ako u kontrol, čo autori interpretovali ako možné oneskorenie vývoja frontostriatálnej siete u detí s ADHD.⁴¹ V štúdiu dospelých ADHD pacientov, ktorí mali za úlohu vykonať rozhodovaciu gambling úlohu (decision-making gambling task), založenú na rozhodnutí medzi okamžitou odmenou s vysokým rizikom dlhotrvajúcej stratou alebo nižším okamžitým ziskom s kratšie trvajúcou stratou, u dospelých s ADHD počas rozhodovacieho procesu nedošlo k aktivácii prefrontálneho kortexu v rovnakom rozsahu ako u kontrol a počas výkonu nebol aktivovaný predný cingulárny kortex a hipokampus, ktoré sú zahrnuté do emocionálneho arousalu a pamäte.⁴² Do úvahy o odlišnostiach neurogenézy prichádzajú možnosti alterácie zodpovedných génov dieťaťa aj v súvislosti s intrauterinnými faktormi.^{43,44}

Súvislosť prenatálnej alterácie neurogenézy a symptómov ADHD podporujú i štúdie, v ktorých bola zistená asociácia prenatálnych emócií matky a symptomatiky ADHD u ich detí. Výskum bol doposiaľ zameraný najmä na úzkosť. Vysoká hladina úzkosti matky v 32. týždni postmenštruačného veku (pma – postmenstrual age) zdvojnásobilo riziko hyperaktivity a problémov s pozornosťou, porúch správania a emočných problémov vo veku 47 a 81 mesiacov u dievčat a chlapcov⁴⁵ a bola signifikantne asociovaná s mierami pozornosti na 3. týždeň a 12. mesiac veku dieťaťa a mentálny vývoj v 24. mesiaci veku dieťaťa.⁴⁶ Prenatálna úzkosť matky signifikantne asociovaná so symptómami ADHD, externalizujúcimi problémami a sebahodnotenou úzkosťou 8 a 9 ročných potomkov, anxieta v 12.–22. týždni pma bola signifikantný nezávislý prediktor týchto porúch.⁴⁷ Medzi 12. a 22. týždňom pma dochádza ku kaskáde procesov neuronálnej proliferácie, migrácie, skorej diferenciácie a bunkovej smrti.⁴⁸ V 3. mesiaci gestácie začína diferenciácia limbického systému (vrátane hipokampu a amygdaly) a oblastí limbického kortexu (vrátane predného cingulárneho kortexu),⁴⁹ ktorý hrá dôležitú úlohu pri sebakontrolnej integrácii funkcií kortikálnych a subkortikálnych oblastí a zodpovedá za procesy pozornosti, exekutívne funkcie, motorickú kontrolu, pudy, reguláciu arousalu, uvedomovanie si emócií a subjektívneho distresu.⁵⁰ Monoaminergické mozgové okruhy (a HPA os a limbický systém) by mohli byť teda prenatálne naprogramované rušivým vplyvom hormónov spojených s úzkosťou v období 12–22. týždňa pma, a teda emócie matky by mohli ovplyvňovať fetálny neurobehaviourálny vývoj alterujúc vývojové procesy od prenatálneho života s potenciálnym teratogénnym účinkom.⁵¹

Štúdie naznačujú, že genetická predispozícia či prenatálne faktory by mohli zohrávať významnú rolu v symptómovom vyjadrení ADHD. Do akej miery môže byť teda porucha liečená medikamentózne? Ak lieky ovplyvňujú symptomatiku ADHD, do akých génových regulácií zasahujú? Symptomatiku vieme v súčasnosti redukovať biologickými liečebnými postupmi – psychofarmakami – zasahujúcimi na úrovni neurotransmitterových systémov. Zatiaľ však nevieme doceliť po liečbe trvalejšiu symptómovú remisiu. Pri dlhodobej liečbe metylfenidátom bol preukázaný pokles efektu na symptomatiku ADHD.⁵² Vysadenie liečby môže viesť k rýchlemu či postupnému relapsu symptómov, čo závisí aj od trvania liečby. Počas jednoročného podávania atomoxetínu bol v porovnaní s placebom zaznamenaný nižší počet relapsov.⁵³

Aj napriek mnohým nálezom potvrdzujúcim neurobiologickú reprezentáciu ADHD do súčasnosti neboli odhalené presné, jednoznačné a špecifické procesy, ktoré generujú symptomatiku ADHD a k akým ďalším mechanizmom vedú. Cieľom liečby je redukovať hyperaktívno-impulzívne správanie a pozornosť deficit znemožňujúce podať výkon v škole či pri voľnočasových aktivitách zodpovedajúci schopnostiam detí s ADHD. Môže to naznačovať aj oslabenie „vrodene alterovanej“ vysokej reaktivity na okolité podnety. Na úkor čoho? Ak prenatálne naprogramovaná reaktivita nervového systému – teda niektorých neuronálnych okruhov – je ovplyvnená na úrovni neurotransmitterového systému farmakom, dochádza k zmene informácie na postreceptorovej úrovni, teda k neadekvátnemu „prekladu“ prereceptorovej informácie. Naprogramovaný biologický systém má tendenciu neadekvátne podnety kompenzovať adaptačnými zmenami – čo by mohlo byť jedným z vysvetlení neefektivity liečby alebo relapsu symptomatiky u určitého percenta pacientov. Navyše, prereceptorová informácia by mohla byť naďalej generovaná. Ak by bola informáciou emócia, mohlo by dôjsť k jej neadekvátnemu prekladu, a teda možnej zmene emocionálnej odpovede, pozorovanej už Bradleyem.

FARMAKOTERAPIA ADHD

Atomoxetín

Účinnosť a bezpečnosť liekov registrovaných na liečbu ADHD v Slovenskej republike – atomoxetínu a metylfenidátu v OROS forme – bola opakovane preukázaná v krátkodobých i dlhodobých štúdiách. Mechanizmus účinku atomoxetínu v liečbe ADHD je nejasný, ale predpokladá sa, že je spojený so selektívnou inhibíciou presynaptického spätného vychytávania noradrenalínu v prefrontálnom kortexe vyúsťujúcou do zvýšenej noradrenergetickej transmisie, ktorá je dôležitá pre pozornosť, učenie, pamäť a adaptívnu odpoveď.⁵⁴ Intraperitoneálna aplikácia atomoxetínu u potkanov signifikantne zvyšovala extracelulárne hladiny noradrenalínu a dopamínu v prefrontálnom kortexe o viac ako 290 % a 323 % bazálnych hladín.⁵⁵

Signifikantne vyššia krátkodobá účinnosť atomoxetínu v porovnaní s placebom bola preukázaná v dvojito slepých štúdiách v trvaní 6–9 týždňov. Pacientom vo veku 6–18

rokov bola podávaná priemerná dávka 0,5 až 1,6 mg/kg jeden alebo dvakrát denne. Efektivita atomoxetínu bola hodnotená rodičmi, učiteľmi a klinickým vyšetrením prostredníctvom škál ADHD-RS (ADHD rating scale), CPRS (Conners parent rating scale), CTRS (Conners teachers rating scale), CGI-ADHD-S (Clinical global impression ADHD severity) a CGI-S (Clinical global impression severity). Pri celkovom zhodnotení výsledkov štúdií možno povedať, že došlo k signifikantnému zlepšeniu celkového skóre ADHD-RS u pacientov liečených ATX v porovnaní s placebom (priemerná redukcia 10,3–17,3 vs. 5,0–9,3; $p < 0,05$) a účinnosť atomoxetínu bola manifestná u detí a adolescentov doma i v škole, hodnotená rodičmi, učiteľmi a klinickým vyšetrením.^{56–62}

Metaanalýzy kontrolovaných otvorených štúdií si dali za cieľ zistiť udržanie klinickej účinnosti atomoxetínu (podľa škály ADHD-RS-IV-Parent version) pri terapii trvajúcej dlhšie ako 2 roky. Uvádzajú, že 25,7 % detí⁶³ a 16,5 %⁶⁴ adolescentov s diagnózou ADHD prerušilo liečbu pre nedostatok účinnosti. Metaanalýza Kratochvil et al.⁶⁴ zohľadnila výsledky 13 štúdií so zaradením detí vo veku 6–7 rokov užívajúcich atomoxetín v počte 272, ktoré boli zahrnuté do klinických štúdií trvajúcich 2 alebo viac ako 2 roky. Z nich mohlo dáta na dlhodobé analýzy poskytnúť 97 detí, ktoré dosiahli periódu 24 mesiacov užívania atomoxetínu.⁶³ Wilens et al. (2006) analyzovali výsledky 13 štúdií so zaradením pacientov vo veku 12–18 rokov. Spolu zo 601 pacientov liečených atomoxetínom, 537 (89,4 %) skončilo 3mesačnú periódu akútnej liečby. 259 (48,4 %) pokračovalo v medikácii atomoxetínom, 219 z nich skončilo najmenej 2ročnú liečbu. Autori uvádzajú, že počas 2ročnej periódy 99 pacientov (16,5 % z pôvodných 601) prerušilo liečbu kvôli nedostatočnej efektivitve a 31 (5,2 %) kvôli nežiaducim účinkom.⁶⁴

Metylfenidát

Metylfenidát je stimulancium centrálného nervového systému. Hoci mechanizmus jeho účinku nie je dokonale poznaný a porozumený, predpokladá sa, že ide o blokátora spätného vychytávania dopamínu v mozgu.⁶⁵

Štúdie zameriavajúce sa na hodnotenie krátkodobej efektivity metylfenidátu v OROS forme zahrnuli deti od 6 do 16 rokov, v trvaní 7 dní až 8 týždňov, pričom dávka metylfenidátu v OROS forme bola 18, 36 alebo 54 mg/kg/deň. Efektivita liečby bola hodnotená prostredníctvom škál IOWA Conners, Conners Parent Rating Scale (skrátaná verzia), Parent Stress Index (skrátaná verzia), Visual Analogue Scale pre sociálnu hru, Clinical Global Impression-Severity, Clinical Global Impression-Improvement a Parent Satisfaction. Zhrnutím výsledkov štúdií možno konštatovať, že došlo k signifikantne vyššiemu poklesu celkového skóre škál použitých na hodnotenie efektivity terapie u pacientov liečených metylfenidátom v porovnaní s placebom,^{66,67} účinnosť metylfenidátu v OROS forme bola manifestná u detí a adolescentov doma i v škole, hodnotená rodičmi, učiteľmi a klinickým vyšetrením^{66–70} a metylfenidát zlepšoval symptómy v škole i v období po škole s minimálne 12 hodinovým trvaním.^{67,69}

Vo viac ako jednoročnej štúdií zahrňujúcej 436 detí s ADHD vo veku 6 až 13 rokov liečených metylfenidátom

v OROS forme bolo analýzou rodičovských preferencií zistené, že 79% rodičov bolo s liečbou metylfenidátom v OROS forme spokojných alebo extrémne spokojných, 87% rodičov malo pocit, že OROS metylfenidát poskytuje lepšie alebo oveľa lepšie zmiernenie príznakov ADHD ako predchádzajúca liečba a 93% rodičov považovalo liečbu OROS metylfenidátom vhodnejšiu ako inú liečbu ADHD.⁶⁶ V deväťmesačnej štúdií zahrňujúcej 1082 pacientov s ADHD vo veku viac ako 6 rokov, ktorým bol podávaný metylfenidát v OROS forme, 240 pacientov (22,2%) prerušilo liečbu a 84 z nich (7,8%) ustúpilo kvôli nedostatočnej účinnosti. Po troch mesiacoch liečby 83,9% a po 6 mesiacoch liečby 90,3% rodičov alebo účastníkov štúdie hodnotilo terapiu metylfenidátom v OROS forme ako dobrú alebo excelentnú (na základe škály Global Assessment of Efficacy).⁷¹

Výsledky štúdií ponúkajú ďalšie otázky. Za úvahu stojí, že efektívnosť liečby bola primárne hodnotená na základe spokojnosti rodiča a pedagóga, a teda samotný koncept liečby ochorenia dieťaťa. Mohlo by sa zdať, že diskomfort z príznakov nepocituje dieťa samotné, ale jeho okolie, teda že medikácia dieťaťa má za cieľ znížiť diskomfort okolia. Kritici psychofarmakologického prístupu spochybňujú účinnosť liečby detí na základe hodnotenia rodičmi a učiteľmi s dojemom, že spokojnosť rodiča či učiteľa je primárnym cieľom liečby dieťaťa. Informácie o stave dieťaťa od dospelých osôb, ktoré sa každodenne, alebo takmer každodenne starajú o dieťa sa odbornou verejnosťou považujú za cenný zdroj hodnotenia úspešnosti terapeutických snažení. Významným posunom v trende hodnotenia účinku liečby je v súčasnosti i ukazovateľ QoL (Quality of life). Takýto prístup odráža súčasné intencie farmakoterapeutických zásahov a presúva ciele od samotnej redukcie symptómov ADHD k ovplyvneniu celkového pocitu zdravia a subjektívneho prežívania u pacienta.

KOMORBIDITY ADHD

Pri ADHD sú časté komorbidity heterogénneho spektra psychopatologických symptómov. Koncept komorbidít priniesli novšie klasifikačné systémy nakoľko nebola roz-

riešená otázka, či ide o subtypy jednej psychickej poruchy so spoločnými patomechanizmami alebo súčasný výskyt dvoch či viacerých porúch s odlišnou patogenézou u jedného pacienta. Niektorí autori zastávajú názor, že podstata psychopatológie je vnútorne zlúčená a premenlivá a v súčasnosti konceptualizovaná koexistencia odlišných porúch by mala byť reformulovaná ako komplexnosť viacerých psychiatrických stavov.⁷² Koncept psychiatrických komorbidít dáva väčší priestor pre špecificky zameraný výskum opodstatnenosti „užšie“ koncipovaných porúch a špecifických terapeutických postupov, nielen farmakologických, čo by mohlo v niektorých prípadoch viesť pri neuváženej preskripcii liekov k polypragmázii.

Miera komorbidity pri ADHD je vysoká. Najfrekvencnejšou je opozičná vzdorovitá porucha, ktorá sa vyskytuje u 40–60% detí s ADHD, úzkostné poruchy u 34%, poruchy správania u 14%, tiky u 11% a poruchy nálady u 6% detí s ADHD.⁵² Výskum je teda nutné zamerať nielen na komorbídne poruchy pri ADHD z hľadiska patomechanizmov, ale aj ich ovplyvnenie farmakami s účinnosťou na základné symptómy ADHD.

Samotná podstata diagnózy ADHD s jej vyššie uvedenými neurobiologickými korelátmi, ktorej symptómové okruhy sa môžu alebo nemusia vyskytovať zároveň (čo by mohlo naznačovať, že už samotná diagnóza ADHD je komorbiditou *per se*), predpokladá vysokú mieru komorbidity. Zároveň tak vysoká komorbidity pri ADHD naznačuje komplexnosť stavu. Psychiatrické stavy môžu postrádať symptomatickú konzistentnosť pri nedostatočnom vhlade do ich povahy.

ZÁVER

O symptómoch ADHD nemôžeme diskutovať ako o izolovaných jednotkách na poli psychickeho fungovania dieťaťa. Množstvo vedecko-výskumných aktivít týkajúcich sa tejto diagnózy odráža zložitost a komplexnosť mechanizmov vedúcich k ich symptomatickému vyjadreniu. Doteraz výskumom odhalené množstvo odpovedí ponúka ešte väčšie množstvo otázok. Na ich zodpovedanie bude nevyhnutná interdisciplinárna spolupráca v individualizovanom prístupe k dieťaťu s ADHD.

LITERATÚRA

1. Greydanus DE, Pratt HD, Patel DR. Attention deficit hyperactivity disorder across the lifespan: the child, adolescent, and adult. *Dis Mon* 2007; 53 (2): 70–131.
2. Smoot L., Boothby L., Gillett R. Clinical assessment and treatment of ADHD in children. *Int J Clin Pract* 2007; 61 (10): 1730–1738.
3. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2000; 105 (5): 1158–1170.
4. Comings D, Chen T, Blum K et al. Neurogenetic interactions and aberrant behavioral co-morbidity of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): dispelling myths. *Theor Biol Med Model* 2005; 2: 50.
5. Bradley C. Benzadrine and dexedrine in the treatment of children's behavior disorders. *Pediatrics* 1950; 5: 24–36.
6. Seitler B. Successful child psychotherapy of attention deficit/hyperactive disorder: an agitated depression explanation. *Am J Psychoanal* 2008; 68 (3): 276–294.
7. Rietveld M, Hudziak J, Bartels M, van Beijsterveldt C, Boomsma D. Heritability of attention problems in children: longitudinal results from a study of twins, age 3 to 12. *J Child Psychol Psychiatry* 2004; 45 (3): 577–588.
8. Bradley J, Golden C. Biological contributions to the presentation and understanding of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review. *Clin Psychol Rev* 2001; 21(6): 907–929.

9. Biederman J, Faraone S, Steingard R et al. Further evidence for family-genetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder. Patterns of comorbidity in probands and relatives psychiatrically and pediatrically referred samples. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49 (9): 728–738.
10. Paclt I et al. *Hyperkinetická porucha a poruchy chování*. 1st ed. Praha: Grada Publishing; 2007: 240.
11. Faraone SV, Doyle AE, Biederman J. Metaanalysis of the association between the 7-repeat allele of the dopamine D4 receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2004, 158: 1052–1057.
12. Daly G, Hawi Z, Fitzgerald M, Gill M. Mapping susceptibility loci in attention deficit hyperactivity disorder: preferential transmission of parental alleles at DAT1, DBH and DRD5 to affected children. *Mol Psychiatry* 1999; 4 (2): 192–196.
13. Comings D, Gade-Andavolu R, MacMurray J et al. Multivariate analysis of associations of 42 genes in ADHD, ODD and conduct disorder. *Clin Genet* 2000; 58 (1): 31–40.
14. Comings D, Gade-Andavolu R, MacMurray J et al. Comparison of the role of dopamine, serotonin, and noradrenaline genes in ADHD, ODD and conduct disorder: multivariate regression analysis of 20 genes. *Clin Genet* 2000; 57 (3): 178–196.
15. Fisher S, Francks C, Smalley S et al. A genomewide scan for loci involved in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Hum Genet* 2002; 70 (5): 1183–1196.
16. Kustanovich V, Ishii J, Nelson S et al. Transmission disequilibrium testing of dopamine-related candidate gene polymorphisms in ADHD: confirmation of association of ADHD with DRD4 and DRD5. *Molecular Psychiatry* 2004; 9 (7): 711–717.
17. McCracken J, Smalley S, Nelson S et al. Evidence for linkage of a tandem duplication polymorphism upstream of the dopamine D4 receptor gene (DRD4) with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Molecular Psychiatry* 2000; 5 (5): 531–536.
18. Loo S, Rich E, Smalley S et al. Cognitive functioning in affected sibling pairs with ADHD: familial clustering and dopamine genes. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2008; 49 (9): 950–957.
19. Quist J, Barr C, Kennedy J et al. Evidence for the serotonin HTR2A receptor gene as a susceptibility factor in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Molecular Psychiatry* 2000; 5 (5): 537–541.
20. Banaschewski T, Becker K, Scherag S, Franke B, Coghill D. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010; 19: 237–257.
21. Castellanos F, Giedd J, Rapoport J et al. Quantitative brain magnetic resonance imaging in girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58 (3): 289–295.
22. Hill D, Yeo R, Campbell R et al. Magnetic resonance imaging correlates of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Neuropsychology* 2003; 17 (3): 496–506.
23. Bussing R, Grudnik J, Mason D, Wasiak M, Leonard C. ADHD and conduct disorder: an MRI study in a community sample. *World J Biol Psychiatry* 2002; 3 (4): 216–220.
24. Berquin P, Giedd J, Castellanos F et al. Cerebellum in attention-deficit hyperactivity disorder: a morphometric MRI study. *Neurology* 1998; 50 (4): 1087–1093.
25. Durston S, Hulshoff Pol H, van Engeland H et al. Magnetic resonance imaging of boys with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *J Am Acad Child Psy* 2004; 43 (3): 332–340.
26. Mostofsky S, Reiss A, Lockhart P, Denckla M. Evaluation of cerebellar size in attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 1998; 13 (9): 434–439.
27. Ashtari M, Kumra S, Ardekani B et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a preliminary diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry* 2005; 57 (5): 448–455.
28. Filipek P, Semrud-Clikeman M, Steingard R et al. Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology* 1997; 48 (3): 589–601.
29. Overmeyer S, Bullmore E, Taylor E et al. Distributed grey and white matter deficits in hyperkinetic disorder: MRI evidence for anatomical abnormality in an attentional network. *Psychol Med* 2001; 31 (8): 1425–1435.
30. McAlonan G, Cheung V, Ho T et al. Mapping brain structure in attention deficit-hyperactivity disorder: a voxel-based MRI study of regional grey and white matter volume. *Psychiatry Res* 2007; 154 (2): 171–180.
31. Shaw P, Gornick M, Rapoport J et al. Polymorphisms of the dopamine D4 receptor, clinical outcome, and cortical structure in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen* 2007; 64 (8): 921–931.
32. Sowell E, Thompson P, Welcome S et al. Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2003; 362 (9397): 1699–1707.
33. Wang J, Jiang T, Cao Q, Wang Y. Characterizing anatomic differences in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder with the use of deformation-based morphometry. *AJNR. Am J Neuroradiol* 2007; 28 (3): 543–547.
34. Brieber S, Neufang S, Konrad K et al. Structural brain abnormalities in adolescents with autism spectrum disorder and patients with attention deficit/hyperactivity disorder. *J Child Psychol Psychiatry* 2007; 48 (12): 1251–1258.
35. Kim B, Lee J, Shin M, Cho S, Lee D. Regional cerebral perfusion abnormalities in attention deficit/hyperactivity disorder. Statistical parametric mapping analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002; 252 (5): 219–225.
36. Tonhajzerova I, Ondrejka I, Javorka K et al. Changes in the cardiac autonomic regulation in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Indian J Med Res* 2009; 130 (1): 44–50.
37. Ostatníková et al. *Autizmus z pohľadu neuropsychobiológie*. 1.vyd. Bratislava: Univerzita Komenského; 2010: 260.
38. Kustanovich V, Ishii J, Nelson S et al. Transmission disequilibrium testing of dopamine-related candidate gene polymorphisms in ADHD: confirmation of association of ADHD with DRD4 and DRD5. *Mol Psychiatr* 2004; 9 (7): 711–717.
39. Oades R, Sadile A, Russell V et al. The control of responsiveness in ADHD by catecholamines: evidence for dopaminergic, noradrenergic and interactive roles. *Developmental Sci* 2005; 8 (2): 122–131.
40. Hu Y, Caron M, Sieber-Blum M. Norepinephrine transport-mediated gene expression in noradrenergic neurogenesis. *BMC Genomics* 2009; 10: 151.
41. Durston S, Tottenham N, Casey B et al. Differential patterns of striatal activation in young children with and without ADHD. *Biol Psychiatry* 2003; 53(10): 871–878.
42. Ernst M, Kimes A, Bolla K et al. Neural substrates of decision making in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2003; 160 (6): 1061–1070.
43. Yuan T, Yu H. Notch signaling: key role in intrauterine infection/inflammation, embryonic development, and white matter damage? *J Neurosci Res* 2010; 88 (3), 461–468.
44. Mooney S, Miller M. Role of neurotrophins on postnatal neurogenesis in the thalamus: prenatal exposure to ethanol. *Neurosci* 2011, 179: 256–266.
45. O'Connor TG, Heron J, Golding J, Glover V, the ALSPAC Study Team.

- Maternal anxiety and behavioural/emotional problems in children: A test of a programming hypothesis. *J Child Psychol Psych* 2003; 44: 1025–1036.
46. Brouwers EPM, van Baar AL, Pop VJM. Maternal anxiety during pregnancy and subsequent infant development. *Infant Behav Dev* 2001; 24: 95–106.
 47. Van den Bergh B, Marcoen A. High antenatal maternal anxiety is related to ADHD symptoms, externalizing problems, and anxiety in 8- and 9-year-olds. *Child Dev* 2004; 75 (4): 1085–1097.
 48. Welberg L, Seckl J. Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of the brain. *J Neuroendocrinol* 2001; 13 (2): 113–128.
 49. Johnson MH. *Developmental cognitive neuroscience: An introduction*. 1. ed. Cambridge: Wiley-Blackwell; 1997: 234.
 50. Damasio AR. Emotion in the perspective of an integrated nervous system. *Brain Res Rev* 1998; 26: 83–86.
 51. Michelson D, Buitelaar JK, Danckaerts M et al. Relapse prevention in pediatric patients with ADHD treated with atomoxetine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43 (7): 896–904.
 52. The MTA Cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 1073–86.
 53. Buitelaar J, Michelson D, Biederman J et al. A randomized, double-blind study of continuation treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder after 1 year. *Biol Psychiatry* 2007; 61 (5): 694–699.
 54. Barton J. Atomoxetine: a new pharmacotherapeutic approach in the management of attention deficit/hyperactivity disorder. *Arch Dis Child* 2005; 90 (Suppl. 1): 126–129.
 55. Cusack B, Nelson A, Richelson E. Binding of antidepressants to human brain receptors: focus on newer generation compounds. *Psychopharmacology (Berl)* 1994; 114 (4): 559–565.
 56. Block S, Kelsey D, Sumner C et al. Once-daily atomoxetine for treating pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder: comparison of morning and evening dosing. *Clin Pediatr* 2009; 48 (7): 723–733.
 57. Gau S, Huang Y, Lee P et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial on once-daily atomoxetine in Taiwanese children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007; 17 (4): 447–460.
 58. Kelsey D, Sumner C, Allen A et al. Once-daily atomoxetine treatment for children with attention-deficit/hyperactivity disorder, including an assessment of evening and morning behavior: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2004; 114 (1): e1–e8.
 59. Michelson D, Faries D, Spencer T et al. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics* 2001; 108 (5): e83
 60. Michelson D, Allen A, Harder D et al. Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Psych* 2002; 159 (11): 1896–1901.
 61. Spencer T, Heiligenstein J, Potter W et al. Results from 2 proof-of-concept, placebo-controlled studies of atomoxetine in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (12): 1140–1147.
 62. Weiss M, Tannock R, Allen A et al. A randomized, placebo-controlled study of once-daily atomoxetine in the school setting in children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44 (7): 647–655.
 63. Kratochvil C, Milton D, Vaughan B, Greenhill L. Acute atomoxetine treatment of younger and older children with ADHD: a meta-analysis of tolerability and efficacy. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2008; 2 (1): 25.
 64. Wilens T, Kratochvil C, Newcorn J, Gao H. Do children and adolescents with ADHD respond differently to atomoxetine?. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45 (2): 149–157.
 65. Volkow N, Wang G, Fowler J, Ding Y. Imaging the effects of methylphenidate on brain dopamine: new model on its therapeutic actions for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psych* 2005; 57 (11): 1410–1415.
 66. Wolraich M, Greenhill L, August G et al. Randomized, controlled trial of oral methylphenidate once a day in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2001; 108 (4): 883–892.
 67. Pelham W, Gnagy E, Morse G et al. Once-a-day Concerta methylphenidate versus three-times-daily methylphenidate in laboratory and natural settings. *Pediatrics* 2001; 107 (6): e105.
 68. Kim Y, Shin M, Kim J et al. Neurocognitive effects of switching from methylphenidate-IR to OROS-methylphenidate in children with ADHD. *Human Psychopharmacol* 2009; 24 (2): 95–102.
 69. Remschmidt H, Hoare P, Medori R et al. Symptom control in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder on switching from immediate-release MPH to OROS MPH Results of a 3-week open-label study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2005; 14 (6): 297–304.
 70. Steele M, Weiss M, Swanson J, Wang J, Prinzo R, Binder C. A randomized, controlled effectiveness trial of OROS-methylphenidate compared to usual care with immediate-release methylphenidate in attention deficit-hyperactivity disorder. *Can J Clin Pharmacol* 2006; 13 (1): e50–e62.
 71. Schnipper E., McDaniel D., Evashenk M. Open-label study to evaluate participant use and safety of CONCERTATM (methylphenidate HCl) in subjects with ADHD in a community setting [other]. 12th Annual International CHADD Conference on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, 2000, Chicago (IL).
 72. Maj M. „Psychiatric comorbidity“: an artefact of current diagnostic systems?. *Br J Psychiatry* 2005; 186: 182–184.