

Neuroanatomiczne i funkcjonalne korelaty zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem koncentracji uwagi w świetle dwóch modeli rozwojowych: zaburzonego i opóźnionego procesu dojrzewania mózgu

Neuroanatomical and functional correlates of attention deficit/hyperactivity disorder in the light of two developmental models: deviant brain maturation vs. developmental lag

Katarzyna Anna Giertuga, Anita Cybulska-Kłosowicz

Instytut Biologii Doświadczalnej im. Marcelego Nenckiego PAN w Warszawie

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2014; 9, 3–4: 120–126

Adres do korespondencji:

mgr Katarzyna Giertuga
Instytut Biologii Doświadczalnej
im. Marcelego Nenckiego PAN
ul. Ludwika Pasteura 3, 02-093 Warszawa
e-mail: k.giertuga@nencki.gov.pl

Streszczenie

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem koncentracji uwagi (*attention deficit hyperactivity disorder* – ADHD) jest jednym z najczęściej diagnozowanych zaburzeń neurorozwojowych wśród dzieci. Częstość występowania tego zaburzenia określa się na ok. 5% populacji dzieci w wieku szkolnym. Zespół ten charakteryzuje się trzema osiowymi objawami behawioralnymi: problemami z koncentracją uwagi, nadruchliwością i impulsywnością. Badania nad etiopatogenezą ADHD wskazują na istotną rolę takich czynników, jak uwarunkowania genetyczne, neuroanatomiczne, funkcjonalne i środowiskowe, podkreślając jej ogromną złożoność. W ostatnim dziesięcioleciu szczególną uwagę poświęcono poszukiwaniu neuronalnych korelatów ADHD. W tym celu najczęściej stosowano elektroencefalografię oraz funkcjonalne i strukturalne obrazowanie rezonansem magnetycznym. Badania te wskazały na zmienioną anatomię oraz aktywność mózgu dzieci z ADHD w porównaniu z grupą dzieci zdrowych. W badaniach podkreśla się aspekt rozwojowy tego zaburzenia, wskazując na zmienność objawów w czasie i znaczny odsetek dzieci niespełniających kryteriów ADHD w późniejszym okresie rozwoju.

W artykule przedstawiono dwa modele rozwojowe wyjaśniające zaburzenia neuronalne obecne w ADHD. Pierwszy z nich – model zaburzonego rozwoju mózgu – zakłada, że odmienna budowa i aktywność mózgu dzieci z ADHD jest wynikiem permanentnie zaburzonego procesu dojrzewania mózgu. Drugi natomiast – model opóźnionego rozwoju – zakłada, że proces dojrzewania mózgu w ADHD charakteryzuje się jedynie opóźnieniem w stosunku do normalnie rozwijającego się mózgu osób zdrowych i z czasem osiąga prawidłową anatomię i aktywność.

Artykuł przedstawia przegląd najnowszych doniesień z dziedziny neuroobrazowania ADHD i interpretuje je w świetle dwóch modeli rozwojowych.

Słowa kluczowe: ADHD, fMRI, MRI, EEG, rozwój.

Abstract

Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most common neurodevelopmental disorders among children. Worldwide prevalence of ADHD is estimated as about 5% of school-age children.

ADHD is characterized by developmentally inappropriate levels of inattention, hyperactivity and impulsivity. Investigations on the etiology of ADHD highlight its heterogeneity and complexity.

Many studies have examined its neuronal correlates. The most commonly used methods investigating the neurobiological basis of ADHD are EEG and fMRI/sMRI. Results obtained with these methods have indicated altered brain activity and structure in ADHD subjects as compared to healthy children.

Recent research indicates that ADHD is related to some developmental trends, since its symptoms change greatly over time. Nevertheless, there are divergent opinions whether ADHD is related to deviation in brain maturation or to maturation lag. The deviant brain maturation model assumes that the process of maturation is altered and leads to permanent impairment in ADHD subjects' brain anatomy and functionality. On the other hand, there are studies suggesting that ADHD is related to a lag in brain maturation. They assume that this pathological behavior is related to postponed maturation processes and that these will equalize to the level of healthy subjects when children become adults. This paper reviews the most recent reports concerning ADHD neuroimaging and interprets them in the context of the two above mentioned theories of ADHD.

Key words: ADHD, EEG, fMRI, MRI, development.

Wstęp

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem koncentracji uwagi (*attention deficit hyperactivity disorder* – ADHD) jest jednym z najczęściej diagnozowanych zaburzeń neurorozwojowych i dotyczy ok. 5% dzieci we wczesnym wieku szkolnym (Polanczyk i Jensen 2008). Charakteryzuje się zespołem behawioralnych objawów obejmującym deficyt koncentracji uwagi, nadruchliwość oraz impulsywność. Rozpoznanie ADHD ustala się na podstawie behawioralnej obserwacji i ustrukturalizowanego wywiadu odnoszącego się do kryteriów zawartych w międzynarodowych klasyfikacjach chorób: DSM-5 (American Psychiatric Association 2013) lub ICD-10 (World Health Organization 1992), w której ADHD występuje pod nazwą zespołu hiperkinetycznego. W zależności od nasilenia objawów DSM-5 wyróżnia trzy zmienne w czasie prezentacji objawów ADHD – prezentację z przewagą deficytów koncentracji uwagi, prezentację z przewagą nadpobudliwości psychoruchowej oraz prezentację mieszaną. Warunkami diagnozy według obu klasyfikacji są utrzymywanie się objawów przez co najmniej 6 miesięcy oraz stałość objawów niezależnie od środowiska, w którym dziecko obecnie się znajduje. Według klasyfikacji ICD-10 pierwsze objawy muszą się pojawić przed 7. rokiem życia, natomiast według DSM-5 granicą jest 12. rok życia.

Badania nad etiologią ADHD prowadzone są wielotorowo, poszukuje się jego przyczyn na poziomie genetycznym, neurotransmisyjnym, neuroanatomicznym i funkcjonalnym (Kuntsi i wsp. 2006). Co więcej, objawy ADHD zmieniają się w czasie, co wskazuje na ważny aspekt rozwojowy w tym zaburzeniu (Faraone i wsp. 2006). Wciąż jednak etiologia tak heterogenicznego zaburzenia pozostaje niejasna i wymaga dalszych obserwacji i analiz.

Postęp w dziedzinie neuroobrazowania pozwolił na przeprowadzenie szeregu badań skupiających się na poszukiwaniu korelatów ADHD w budowie i aktywności mózgu, które ujawniły istnienie różnic w budowie i pracy mózgu pacjentów z diagnozą ADHD w porównaniu ze zdrowymi rówieśnikami.

Różnice strukturalne mózgu w ADHD i normie

Obrazowanie rezonansem magnetycznym (*magnetic resonance imaging* – MRI) jest podstawową metodą używaną podczas studiowania anatomii mózgu oraz zmian w jego strukturze. Miary uzyskiwane za pomocą tej metody to

objętość i gęstość istoty białej i szarej, mierzone dla całego mózgu lub jego poszczególnych obszarów. Dodatkowo możliwe jest oszacowanie regionalnej lub całościowej grubości istoty szarej kory mózgowej (*cortical thickness*).

Wyniki uzyskane z użyciem MRI pokazały u dzieci z ADHD 3–5-procentowe zmniejszenie całkowitej objętości tkanki mózgowej i mózdzku w porównaniu ze zdrowymi dziećmi (Carmona i wsp. 2005; Castellanos i wsp. 2002; Filipek i wsp. 1997). Inne badania strukturalne mózgu dostarczyły dowodów na zredukowaną objętość istoty białej i szarej takich obszarów, jak płat czołowy (a w szczególności kora okołooczołowa, górna kora czołowa i grzbietowo-boczna kora przedczołowa), przednia i tylna część zakrętu obręczy, zakręt przedśrodkowy, spoidło wielkie oraz mózdzek (Bush 2011; Seidman i wsp. 2005; Shaw i wsp. 2006).

Różnice w budowie mózgu pacjentów z ADHD zarejestrowano również na poziomie struktur podkorowych, a w szczególności jąder podstawy, odnotowano zmniejszoną objętość gałki bladej, skorupy i jądra ogoniastego (Frodl i Skokauskas 2012).

Różnice w aktywności mózgu w ADHD i normie

Przeprowadzono również liczne badania w celu znalezienia różnic w pracy mózgu pacjentów z diagnozą ADHD i osób zdrowych. Do oszacowania neuronalnej aktywności mózgu najczęściej stosuje się funkcjonalny rezonans magnetyczny (*functional magnetic resonance imaging* – fMRI) oraz elektroencefalografię (*electroencephalography* – EEG) zarówno w warunkach spoczynku, jak i w trakcie wykonywania zadań poznawczych.

Metoda fMRI pozwala na oszacowanie aktywności struktur mózgu na podstawie ich odpowiedzi hemodynamicznej. Badania fMRI dowiodły odmiennej aktywności w różnych obszarach mózgu pacjentów z ADHD zarówno w stanie spoczynku (*resting-state fMRI* – rsfMRI), jak i w trakcie wykonywania zadań angażujących procesy poznawcze, w porównaniu z osobami zdrowymi. Wielokrotnie przedstawiano dowody na różnice w aktywności takich obszarów, jak: płat czołowy, skroniowy i ciemieniowy oraz mózdzek (Cao i wsp. 2006; Cortese i wsp. 2012; Rubia i wsp. 2010). Najczęściej replikowanym wynikiem jest obniżona aktywność w obszarach brzusznej części przedniego zakrętu obręczy i kory przedczołowej oraz przedniej części wyspy i dolnego zakrętu czołowego (Bush i wsp. 1999;

Pliszka i wsp. 2006; Rubia i wsp. 1999). Takie wyniki zaobserwowano, gdy pacjenci z ADHD rozwiązywali zadania angażujące procesy hamowania i uwagi selektywnej, np. Test Stroopa (Pliszka i wsp. 2006), Test Sieci Uwagi (Konrad i wsp. 2006) czy Test Ciągłego Wykonywania (Rubia i wsp. 2009). W badaniach zarejestrowano również, że pewne obszary mózgu osób z ADHD wykazują zwiększoną aktywację w porównaniu z grupą kontrolną. Hiperaktywację zaobserwowano w okolicach prawego zakrętu kąтового, środkowego zakrętu potylicznego, tylnej i środkowej kory zakrętu obręczy (Cortese i wsp. 2012).

Obecnie panujący trend w badaniach neuroobrazowych skupia się na badaniu charakterystyki sieciowej mózgu. Na podstawie badań z wykorzystaniem warunku rsfMRI wyróżniono globalne, funkcjonalne sieci w mózgu człowieka, takie jak: sieć spoczynkowa mózgu (*default mode network* – DMN) oraz sieci silnie skorelowane z wykonywaniem zadań poznawczych (*task-positive networks* – TPNs), np. brzuszna sieć uwagowa (*ventral attention network* – VAN), grzbietowa sieć uwagowa (*dorsal attention network* – DAN), sieć czołowo-ciemieniowa (*frontoparietal network* – FPN) (Fox i wsp. 2005; Power i wsp. 2011). Sieci te zostały zidentyfikowane na podstawie obserwacji architektury połączeń między różnymi obszarami w mózgu, które współpracując ze sobą i wzajemnie na siebie oddziałując (pobudzająco lub hamująco), dają podstawę procesom poznawczym. Sieć DMN, która jest najbardziej aktywna w sytuacji spoczynku, odpowiada za wszelkie procesy introspektywne (myśli, marzenia, planowanie) (Spreng i wsp. 2009). W czasie wykonywania zadania, np. pojawienia się bodźca w polu wzrokowym, sieć spoczynkowa mózgu dezaktywuje się na rzecz aktywacji brzusznej sieci uwagowej (Bressler i Menon 2010). Sieć VAN jest m.in. odpowiedzialna za kontrolowanie uwagi (Corbetta i Shulman 2002). Prawidłowe połączenia między sieciami gwarantują ich efektywną pracę i wpływają na wydajność procesów poznawczych.

U osób z diagnozą ADHD zaobserwowano różnice w połączeniach i odmienne działanie sieci globalnych w porównaniu z normą (prace przeglądowe: De La Fuente i wsp. 2013; Konrad i Eickhoff 2010). Sieć spoczynkowa, w której skład wchodzi takie obszary mózgu, jak przyśrodkowa kora przedczołowa, kora zakrętu obręczy, obustronny zakręt kątowy oraz kora skroniowa, charakteryzuje się u pacjentów z ADHD odmiennym wzorcem połączeń (Fair i wsp. 2010). Nieefektywna regulacja pracy

sieci DMN, polegająca na jej niedostatecznej dezaktywacji w ADHD, może prowadzić do wystąpienia problemów z utrzymywaniem odpowiedniego poziomu uwagi (Weissman i wsp. 2006; Sonuga-Barke i Castellanos 2007 – praca przeglądowa), łatwej rozpraszalności (Fassbender i wsp. 2009) oraz zwiększonej zmienności wyników osiąganych w zadaniach poznawczych (Castellanos i wsp. 2005). W badaniach przedstawiono również dowody na różnice, interpretowane jako nieprawidłowości, w połączeniach między siecią DMN a sieciami związanymi z wykonywaniem zadań. Zaobserwowano zwiększoną liczbę połączeń między tylną częścią zakrętu obręczy (struktura należąca do sieci DMN) a prawą przednią częścią wyspy i dodatkowym polem ruchowym, należącymi do brzusznej sieci uwagowej (Castellanos i wsp. 2008; Sripada i wsp. 2014). Wykazano również obniżoną aktywność połączeń między DMN i FPN. Zmniejszona aktywność sieci FPN (przede wszystkim prawej grzbietowo-bocznej kory przedczołowej i zakrętu czołowego górnego) może powodować ubytki w kontroli procesów uwagi w ADHD (Hart i wsp. 2013).

Elektrofizjologiczne korelaty ADHD

Badania z wykorzystaniem elektroencefalografii wykazały szereg charakterystycznych dla ADHD cech aktywności mózgu. Rejestracja EEG pozwala na pomiar aktywności elektrycznej mózgu. Ze względu na wysoką rozdzielczość czasową tej metody możliwe jest rejestrowanie bardzo subtelnych i szybkich zmian w pracy mózgu.

Badania z wykorzystaniem EEG w grupie osób z diagnozą ADHD przeprowadzono przede wszystkim w stanie spoczynku, ale również w trakcie wykonywania zadań angażujących procesy poznawcze. Najbardziej powtarzalnym wynikiem badań EEG w grupie ADHD są zmiany w sygnale spoczynkowym EEG, charakteryzujące się większą mocą sygnału wolnych częstotliwości: θ (4–8 Hz) i α (8–12 Hz) oraz mniejszą mocą sygnału wysokich częstotliwości β (13–25 Hz) (Arns i wsp. 2013; Barry i wsp. 2003a).

Falom θ przypisuje się m.in. rolę w poziomie wzbudzenia (*arousal*), natomiast dla fal α proponowano funkcje hamowania i przetwarzania charakterystyki czasowej bodźca (*timing*), które z kolei są związane z uwagą selektywną (Klimesh 2012). Wzmoczony sygnał β rejestruje się u osób zdrowych w stanach zogniskowanej uwagi (Gross i wsp. 2004).

U pacjentów z ADHD analizowano również sygnał zarejestrowany w trakcie wykonywania

zadań poznawczych. Najczęściej stosowaną metodą analizy jest analiza potencjałów wywołanych (*event related potentials* – ERP), które interpretuje się jako korelaty procesów poznawczych. W warunkach zadań angażujących procesy uwagi interpretuje się załamki N200 i P300. N200 jest negatywnym załamkiem obserwowanym w okolicach czołowo-centralnych, ok. 200 ms po pojawieniu się bodźca. N200 interpretuje się jako korelat procesów hamowania i monitorowania konfliktu (Nieuwenhuis i wsp. 2003). P300 jest pozytywnym załamkiem, który rejestruje się z odprowadzeń ciemieniowo-potylicznych, 300 ms po prezentacji bodźca, i wiąże się go z procesami odświeżania kontekstu i alokacji zasobów uwagi (Polich 2007). Obserwowane w badaniach zmniejszona amplituda i opóźniona latencja potencjałów N200 oraz P300 interpretowane są jako neuronalne korelaty zaburzeń uwagi u dzieci z ADHD (Barry i wsp. 2003b; Senderecka i wsp. 2012).

Interpretacja wyników neuroobrazowania strukturalnego i funkcjonalnego mózgu w świetle dwóch modeli: opóźnionego rozwoju mózgu i nieprawidłowego rozwoju mózgu

Mimo licznych dowodów na odmienną anatomię i aktywność mózgu dzieci z ADHD nie jest jasne, czy zaburzenie to wynika z permanentnie nieprawidłowego rozwoju mózgu, czy jest związane tylko z opóźnionym rozwojem mózgu.

Już w 1973 r. Kinsbourne opublikował artykuł, w którym dyskutuje, czy objawy ADHD wynikają z opóźnionego rozwoju mózgu, czy też rozwój ten przebiega w sposób zupełnie odmienny (zaburzony) w porównaniu z mózgiem osoby zdrowej. Wymienia się dwa modele opisujące, na podstawie wyników badań EEG, aspekt rozwoju w ADHD. Pierwszy – **model zaburzonego rozwoju mózgu** (*developmental deviation model*) (Chabot i Serfontein 1996) – zakłada, że rozwój mózgu dzieci z ADHD przejawia odstępstwa od normy, co prowadzi do permanentnych różnic anatomicznych i funkcjonalnych. Drugi – **model opóźnionego rozwoju mózgu** (*maturational lag model*) (Kinsbourne 1973) – zakłada, że rozwój mózgu dzieci z ADHD jest jedynie opóźniony w stosunku do dzieci zdrowych, jednak ostatecznie osiąga ten sam poziom. W literaturze pojawiają się wyniki badań dostarczające dowodów na rzecz zarówno pierwszego, jak i drugiego modelu.

Model nieprawidłowego rozwoju mózgu

Model ten opiera się na założeniu, że rozwój mózgu dzieci z ADHD przebiega nieprawidłowo, a behawioralny wzorec zachowania tych dzieci nie może zostać uznany za prawidłowy w porównaniu z odpowiednimi grupami wiekowymi normalnie rozwijających się dzieci.

Zgodne z tym modelem są wyniki badań aktywności EEG, które wskazują na odmienną charakterystykę sygnału rejestrowanego u dorosłych osób z ADHD w porównaniu ze zdrowo rozwijającą się grupą kontrolną. Kilka zespołów zaobserwowało podwyższoną absolutną i relatywną moc sygnału w częstotliwości θ rejestrowaną w okolicach frontalnych i przyśrodkowych mózgu oraz zwiększoną proporcję wolnych fal do szybkich fal (stosunek θ/β) u nastolatków i osób dorosłych (Barry i wsp. 2003a; Clarke i wsp. 2011; Shi i wsp. 2012). Wyniki te potwierdzono również w metaanalizach (Boutros i wsp. 2005; Snyder i Hall 2006). Inne zespoły przedstawiły dowody na nieprawidłowe charakterystyki sygnałów innych częstotliwości u dorosłych pacjentów z diagnozą ADHD. Sygnał EEG u osób, u których objawy ADHD „przetwały” do dorosłości, charakteryzował się większą mocą sygnału w częstotliwości β oraz obniżoną mocą sygnału w częstotliwości α , rejestrowanych w okolicach ciemieniowej i potylicznej, w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych nastolatków i osób dorosłych (Bresnahan i wsp. 2002; Hobbs i wsp. 2007; Poil i wsp. 2014).

Również wyniki badań strukturalnych, przeprowadzonych u dorosłych pacjentów z ADHD, pokazały utrzymującą się zmniejszoną objętość istoty szarej i białej w okolicach przedniego zakrętu obręczy (Amico i wsp. 2011; Biederman i wsp. 2008), skorupy (Seidman i wsp. 2006), jądra ogoniastego (Almeida Montes i wsp. 2010; Seidman i wsp. 2006), wzgórza (Proal i wsp. 2011), grzbietowo-bocznej kory przedczołowej (Biederman i wsp. 2008; Seidman i wsp. 2006), lewej kory okołoczołowej (Hesslinger i wsp. 2002), górnego i dolnego zakrętu czołowego (Almeida Montes i wsp. 2010; Seidman i wsp. 2006) oraz okolic mózdzku (Biederman i wsp. 2008; Proal i wsp. 2011; Seidman i wsp. 2006).

Model opóźnionego rozwoju mózgu

Odmienne założenia prezentuje model opóźnionego rozwoju mózgu, który zakłada, że mózg dzieci z ADHD w pewnym wieku osiąga odpowiednią anatomie i prawidłową aktywność. Do-

wodem jest to, że charakterystyki anatomii i aktywności mózgu starszych dzieci z ADHD można przyporządkować młodszym, zdrowym dzieciom. W momencie osiągnięcia pełnej dojrzałości różnice te stają się niewidoczne. W zgodzie z tym modelem pozostają behawioralne obserwacje redukcji objawów ADHD wraz z wiekiem (Biederman i wsp. 2000).

Uważa się, że w normalnym rozwoju częstotliwości sygnału EEG wzrastają z wiekiem, fale o niskich częstotliwościach są zastępowane falami o częstotliwościach wysokich (Matthis 1980). Ponadto topograficzne badania nad rozwojem pokazały, że zmiany te nie zachodzą we wszystkich obszarach jednocześnie i jednakowo, ale postępują od okolic tylnych ku obszarom czołowym. Wyniki badań EEG pokazujące zwiększoną moc sygnału w częstotliwości θ i α w obszarze czołowym oraz obniżoną moc sygnału w częstotliwości β w tylnych okolicach mózgu u dzieci i młodzieży z ADHD (Clarke i wsp. 1998; Lazzaro i wsp. 1998) interpretowane są jako poparcie dla modelu opóźnionego rozwoju mózgu.

Nakao i wsp. (2011) dokonali obszernej meta-analizy danych uzyskanych metodą MRI zarówno wśród dzieci, jak i dorosłych z diagnozą ADHD (378 pacjentów), w porównaniu z osobami zdrowymi (344 osoby). Wyniki analizy wpływu wieku (dojrzewania) na obserwowane zmiany anatomiczne mózgu pacjentów z ADHD ujawniły, że zmniejszona objętość istoty szarej w prawej skorupie obserwowana w młodszej grupie ADHD nie jest już widoczna w grupie dorosłych z ADHD. Wynik ten badacze interpretują jako normalizację rozwoju mózgu wraz z wiekiem. Wcześniej Castellanos (2002) w badaniu przekrojowym porównywał dwie duże grupy – dzieci i młodzież z diagnozą ADHD oraz osoby z grupy kontrolnej. Zaobserwował, że widoczna wśród młodszych dzieci z ADHD zmniejszona objętość jądra ogoniastego normalizuje się w starszym wieku i nie różnicuje grupy nastolatków z ADHD i nastolatków w grupie kontrolnej.

Bardziej szczegółowych i rzetelnych obserwacji trendu rozwojowego mózgu dzieci z ADHD dokonano za pomocą badań podłużnych. Wyniki badań Shaw (2007, 2012) z wykorzystaniem metody MRI pokazały, że proces dojrzewania kory mózgowej dzieci z ADHD jest opóźniony o ok. 2–3 lata w zależności od regionu mózgu, w stosunku do dzieci zdrowych. Największe, 3-letnie opóźnienie w dojrzewaniu dotyczyło kory przedczołowej i skroniowej. Co więcej, zespół Sripady (2014) przedstawił dowód na opóźniony proces dojrzewania połączeń między globalnymi sieciami w mózgu osób z diagnozą

ADHD. Badacze zaobserwowali nieprawidłowości w dojrzewaniu połączeń między strukturami sieci spoczynkowej oraz między siecią DMN a brzuszną siecią uwagową oraz DMN i siecią czołowo-ciemieniową. Jest to pierwszy dowód na to, że odkryte wcześniej nieprawidłowości w budowie sieci oraz ich nieprawidłowe działanie wynika z nieefektywnego procesu dojrzewania połączeń w mózgu.

Podsumowanie

Badania strukturalne i funkcjonalne mózgu pacjentów z rozpoznaniem ADHD wskazują na szereg charakterystycznych różnic w jego budowie i aktywności i dostarczają dowodów na neurobiologiczne podłoże tego zaburzenia. Obszary mózgu, które w ADHD wykazują nieprawidłowości anatomiczne i funkcjonalne, są obszarami silnie związanymi z procesami poznawczymi – przede wszystkim funkcjami wykonawczymi oraz procesami uwagi. Zatem wyniki badań neuroobrazujących dowodzą neuronalnego podłoża behawioralnych objawów ADHD, jakimi są np. zaburzenia koncentracji uwagi, impulsywność, trudność w kontrolowaniu i hamowaniu reakcji. W badaniach zwrócono również uwagę na aspekt rozwojowy tego zaburzenia, a w szczególności zmiany dotyczące objawów ADHD zachodzące wraz z dojrzewaniem. Zaobserwowano, że objawy częściowo ustępują wraz z wiekiem, co dotyczy przede wszystkim hiperaktywności, zaburzenia koncentracji uwagi mogą u części pacjentów przetrwać aż do dorosłości.

Zaproponowano dwa modele ADHD, które skupiają się na charakterystyce dojrzewania mózgu (Kinsbourne 1973; Chabot i Serfontein 1996). Badania niestety nie przynoszą jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, który model – opóźnionego czy zaburzonego rozwoju mózgu – jest bardziej adekwatny. W literaturze przedstawiono wiele dowodów na rzecz jednego i drugiego modelu. Taka niespójność może wynikać z dużej heterogenności ADHD – trzech prezentacji zaburzenia wyróżnionych na podstawie różnic w objawach oraz ich zmienności w czasie.

Należy zaznaczyć, że badania neuroobrazujące w ADHD mają wiele ograniczeń. Najczęściej badania przeprowadza się na niewielkich grupach osób, stosuje się zróżnicowane schematy badawcze oraz różnorodne sposoby rejestracji danych zarówno EEG, jak i MRI/fMRI, co utrudnia porównywanie wyników uzyskanych w różnych próbach. Co więcej, badane grupy mogą się różnić pod względem diagnozy, w zależności od tego, według jakich kryteriów diagnostycznych

zostało ustalone rozpoznanie. Duże znaczenie ma również fakt stosowania (lub nie) przez pacjentów farmakoterapii.

Szczególną uwagę należy poświęcić doborowi grupy klinicznej w badaniach z udziałem osób dorosłych. Większość badań w grupie dorosłych z ADHD przeprowadzono wśród osób, które zostały zdiagnozowane na podstawie kwestionariuszy samoopisowych. Taka praktyka może być obciążona błędem.

Mimo wymienionych ograniczeń badania niewątpliwie wskazują, że budowa i aktywność mózgu pacjentów z ADHD jest zmieniona w porównaniu z normą i warta dalszych eksploracji. Lepsze zrozumienie neurobiologicznych podstaw ADHD oraz trendu rozwojowego tego zaburzenia pozwoli na opracowanie bardziej trafnych i efektywnych sposobów terapii.

Praca finansowana z grantu Sonata (Narodowe Centrum Nauki). Numer grantu: 2011/01/D/NZ4/04958.

Piśmiennictwo

- Almeida Montes LG, Ricardo-Garcell J, Barajas De La Torre LB, et al. Clinical correlations of grey matter reductions in the caudate nucleus of adults with attention deficit hyperactivity disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2010; 35: 238-246.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. American Psychiatric Publishing, Arlington, VA 2013.
- Amico F, Stauber J, Koutsouleris N, Frodl T. Anterior cingulate cortex gray matter abnormalities in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a voxel-based morphometry study. *Psychiatry Res* 2011; 191: 31-35.
- Arns M, Conners CK, Kraemer HC. A decade of EEG theta/beta ratio research in ADHD: a meta-analysis. *J Atten Disord* 2013; 17: 374-383.
- Barry RJ, Clarke AR, Johnstone SJ. A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Qualitative and quantitative electroencephalography. *Clin Neurophysiol* 2003a; 114: 171-183.
- Barry RJ, Johnstone SJ, Clarke AR. A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: II. Event-related potentials. *Clin Neurophysiol* 2003b; 114: 184-198.
- Biederman J, Mick E, Faraone SV. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 816-818.
- Biederman J, Makris N, Valera EM, et al. Towards further understanding of the co-morbidity between attention deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder: a MRI study of brain volumes. *Psychol Med* 2008; 38: 1045-1056.
- Boutros N, Fraenkel L, Feingold A. A four-step approach for developing diagnostic tests in psychiatry: EEG in ADHD as a test case. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005; 17: 455-464.
- Bresnahan SM, Barry RJ. Specificity of quantitative EEG analysis in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res* 2002; 112: 133-144.
- Bressler SL, Menon V. Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles. *Trends Cogn Sci* 2010; 14: 277-290.
- Bush G, Frazier JA, Rauch SL, et al. Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the Counting Stroop. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1542-1552.
- Bush G. Cingulate, frontal, and parietal cortical dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2011; 69: 1160-1167.
- Cao Q, Zang Y, Sun L, et al. Abnormal neural activity in children with attention deficit hyperactivity disorder: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Neuroreport* 2006; 17: 1033-1036.
- Carmona S, Vilarroya O, Bielsa A, et al. Global and regional gray matter reductions in ADHD: a voxel-based morphometric study. *Neurosci Lett* 2005; 389: 88-93.
- Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 2002; 288: 1740-1748.
- Castellanos FX, Sonuga-Barke EJ, Scheres A, et al. Varieties of attention deficit/hyperactivity disorder-related intra-individual variability. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1416-1423.
- Castellanos FX, Margulies DS, Kelly C, et al. Cingulate-precuneus interactions: a new locus of dysfunction in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 332-337.
- Chabot RJ, Serfontein G. Quantitative electroencephalographic profiles of children with attention deficit disorder. *Biol Psychiatry* 1996; 40: 951-963.
- Clarke AR, Barry RJ, Dupuy FE, et al. Childhood EEG as a predictor of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Neurophysiol* 2011; 122: 73-80.
- Clarke AR, Barry RJ, McCarthy R, Selikowitz M. EEG analysis in attention-deficit/hyperactivity disorder: comparative study of two subtypes. *Psychiatry Res* 1998; 81: 19-29.
- Corbetta M, Shulman GL. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 201-215.
- Cortese S, Kelly C, Chabernaud C, et al. Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies. *Am J Psychiatry* 2012; 169: 1038-1055.
- De La Fuente A, Xia S, Branch C, Li X. A review of attention-deficit/hyperactivity disorder from the perspective of brain networks. *Front Hum Neurosci* 2013; 7: 192.
- Fair DA, Posner J, Nagel BJ, et al. Atypical default network connectivity in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2010; 68: 1084-1091.
- Faraone SV, Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med* 2006; 36: 159-165.
- Fassbender C, Zhang H, Buzy WM, et al. A lack of default network suppression is linked to increased distractibility in ADHD. *Brain Res* 2009; 1273: 114-128.
- Filipek PA, Semrud-Clikeman M, Steingard RJ, et al. Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology* 1997; 48: 589-601.
- Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, et al. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 9673-9678.
- Frodl T, Skokauskas N. Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hy-

- peractivity disorder indicates treatment effects. *Acta Psychiatr Scand* 2012; 125: 114-126.
31. Gross J, Schmitz F, Schnitzler I, et al. Modulation of long-range neural synchrony reflects temporal limitations of visual attention in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 13050-13055.
 32. Hart H, Radua J, Nakao T, et al. Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of inhibition and attention in attention-deficit/hyperactivity disorder: exploring task-specific, stimulant medication, and age effects. *JAMA Psychiatry* 2013; 70: 185-198.
 33. Hessler B, Tebartz van Elst L, Thiel T, et al. Frontorbital volume reductions in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Lett* 2002; 328: 319-321.
 34. Hobbs MJ, Clarke AR, Barry RJ, et al. EEG abnormalities in adolescent males with AD/HD. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 363-371.
 35. Kinsbourne M. Minimal brain dysfunction as a neurodevelopmental lag. *Ann N Y Acad Sci* 1973; 205: 268-273.
 36. Klimesch W. Alpha-band oscillations, attention, and controlled access to stored information. *Trends Cogn Sci* 2012; 16: 606-617.
 37. Konrad K, Neufang S, Hanisch C, et al. Dysfunctional attentional networks in children with attention deficit/hyperactivity disorder: evidence from an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 643-651.
 38. Konrad K, Eickhoff SB. Is the ADHD brain wired differently? A review on structural and functional connectivity in attention deficit hyperactivity disorder. *Hum Brain Mapp* 2010; 31: 904-916.
 39. Kuntsi J, McLoughlin G, Asherson P. Attention deficit hyperactivity disorder. *Neuromolecular Med* 2006; 8: 461-484.
 40. Lazzaro I, Gordon E, Whitmont S, et al. Quantified EEG activity in adolescent attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Electroenceph* 1998; 29: 37-42.
 41. Matthis P, Scheffner D, Benninger C, et al. Changes in the background activity of the electroencephalogram according to age. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1980; 49: 626-635.
 42. 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: 1154-1163.
 43. Nieuwenhuis S, Yeung N, van den Wildenberg W, Ridderinkhof KR. Electrophysiological correlates of anterior cingulate function in a go/no-go task: effects of response conflict and trial type frequency. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2003; 3: 17-26.
 44. Pliszka SR, Glahn DC, Semrud-Clikeman M, et al. Neuroimaging of inhibitory control areas in children with attention deficit hyperactivity disorder who were treatment naive or in long-term treatment. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1052-1060.
 45. Poil SS, Bollmann S, Ghisleni C, et al. Age dependent electroencephalographic changes in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Clin Neurophysiol* 2014; 125: 1626-1638.
 46. Polanczyk G, Jensen P. Epidemiologic considerations in attention deficit hyperactivity disorder: a review and update. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2008; 17: 245-260, vii.
 47. Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 2128-2148.
 48. Power JD, Cohen AL, Nelson SM, et al. Functional network organization of the human brain. *Neuron* 2011; 72: 665-678.
 49. Proal E, Reiss PT, Klein RG, et al. Brain gray matter deficits at 33-year follow-up in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder established in childhood. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 1122-1134.
 50. Rubia K, Overmeyer S, Taylor E, et al. Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: a study with functional MRI. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 891-896.
 51. Rubia K, Halari R, Cubillo A, et al. Methylphenidate normalises activation and functional connectivity deficits in attention and motivation networks in medication-naïve children with ADHD during a rewarded continuous performance task. *Neuropharmacology* 2009; 57: 640-652.
 52. Rubia K, Halari R, Cubillo A, et al. Disorder-specific inferior prefrontal hypofunction in boys with pure attention-deficit/hyperactivity disorder compared to boys with pure conduct disorder during cognitive flexibility. *Hum Brain Mapp* 2010; 31: 1823-1833.
 53. Seidman LJ, Valera EM, Makris N, 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: 1071-1080.
 54. Seidman LJ, Valera EM, Makris N. Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1263-1272.
 55. Senderecka M, Grabowska A, Szewczyk J, et al. Response inhibition of children with ADHD in the stop-signal task: an event-related potential study. *Int J Psychophysiol* 2012; 85: 93-105.
 56. Shaw P, Lerch J, Greenstein D, et al. Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 540-549.
 57. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 19649-19654.
 58. Shaw P, Malek M, Watson B, et al. Development of cortical surface area and gyrification in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2012; 72: 191-197.
 59. Shi T, Li X, Song J, et al. EEG characteristics and visual cognitive function of children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Brain Dev* 2012; 34: 806-811.
 60. Snyder SM, Hall JR. A meta-analysis of quantitative EEG power associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Clin Neurophysiol* 2006; 23: 441-456.
 61. Sonuga-Barke EJ, Castellanos FX. Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: a neurobiological hypothesis. *Neurosci Biobeh Rev* 2007; 31: 977-986.
 62. Spreng RN, Mar RA, Kim AS. The common neural basis of autobiographical memory, prospection, navigation, theory of mind, and the default mode: a quantitative meta-analysis. *J Cogn Neurosci* 2009; 21: 489-510.
 63. Sripada CS, Kessler D, Angstadt M. Lag in maturation of the brain's intrinsic functional architecture in attention-deficit/hyperactivity disorder. *PNAS* 2014; 39: 14259-14264.
 64. Weissman DH, Roberts KC, Visscher KM, Woldorff MG. The neural bases of momentary lapses in attention. *Nat Neurosci* 2006; 9: 971-978.
 65. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. World Health Organization, Geneva 1992.