

# *Motnja pomanjkljive pozornosti s hiperaktivnostjo kot bolezen možganov*

---

**Jurij Bon**

Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Center za klinično psihiatrijo

Korespondenca:

*jurij.bon@psih-klinika.si*

## **Izveček**

Za različne oblike motenj pomanjkljive pozornosti s hiperaktivnostjo (ADHD) velja, da gre za razvojne motnje, za katere so značilni ponavljajoči se vzorci pomanjkljive pozornosti ter hiperaktivnost ali impulzivnost vedenja. Prisotne so v otroštvu, vendar imajo otroci različno izražene težave tudi kasneje v odrasli dobi. ADHD je izrazito genetsko pogojena bolezen, pri čemer so z njenim nastankom najbolj povezani geni, ki vplivajo na delovanje nevrottransmiterskih sistemov, kot sta dopaminski in noradrenalinski. Bolj

v splošnem je genetika ADHD povezana s samim razvojem možganov. V prispevku bomo prikazali patofiziološko ozadje nastanka ADHD, motnje v delovanju možganov in z njimi povezanih kognitivnih sistemov, ki se spreminjajo ob razvoju možganov, vendar vztrajajo skozi čas. Zdravila, ki ojačujejo delovanje kateholaminov, kot sta noradrenalin in dopamin, lahko ta funkcijski primanjkljaj deloma izboljšajo in glede na podatke iz metaanaliz morda tudi dolgoročno uravnovežejo delovanje kontrolnih omrežij.

**Ključne besede:** motnje pomanjkljive pozornosti s hiperaktivnostjo, razvoj možganov, kognitivni sistemi, patofiziologija

---

## Uvod

Motnje pomanjkljive pozornosti s hiperaktivnostjo (ADHD) so razvojne motnje, za katere so značilni ponavljajoči se vzorci pomanjkljive pozornosti, ter hiperaktivnost ali impulzivnost vedenja. (1) V našem prostoru trenutno poteka razprava, kako to skupino motenj najbolj ustrezno poimenovati (glej uvodnik v tej številki). Ker se v članku nanašamo predvsem na tujo literaturo, bomo obdržali zgoraj omenjeno poimenovanje in v tujini uveljavljeno kratico ADHD. Motnja je prisotna v otroštvu, vendar imajo otroci različno izražene težave tudi kasneje v odrasli dobi. Nekateri simptomi se pojavljajo že pred sedmim letom starosti, opaziti jih moramo v vsaj dveh različnih okoljih. (2,3) Ob osnovnih simptomih so prisotni tudi drugi simptomi, kot so labilno razpoloženje oziroma nestabilno čustvovanje, slabo prenašanje frustracij, nizka samopodoba in nihanje učinkovitosti pri aktivnostih. V odrasli dobi ob tem lahko opazimo tudi različne komorbidne motnje, med njimi predvsem motnje razpoloženja in zlorabo psihoaktivnih snovi. (4) ADHD je izrazito genetsko pogojena bolezen, kar potrjujejo številne raziskave pri dvojčkih, ki so pokazale podobno velik vpliv genetskih dejavnikov, kot ga opazimo pri duševnih motnjah, kot je shizofrenija. Delež dednih dejavnikov v povprečju dosega do 75 odstotkov. Prevalenca bolezni se pri najožjih sorodnikih giblje med 20 in 50 odstotki, kar pomeni, da je tveganje za razvoj bolezni v družinah štiri do desetkrat višje kot med splošnim prebivalstvom. Nagnjenost k razvoju bolezni se deduje poligensko, pri čemer je bil do sedaj najbolj preučevan in potrjen vpliv genov, ki so vpleteni v razvoj in delovanje neurotransmiterskih sistemov. (5) Pri razvoju bolezni so pomembni tudi različni okoljski dejavniki, ki lahko vplivajo na razvoj možganov. Med prenatalne štejemo razvojne cerebralne anomalije, kromosomske anomalije, virusne okužbe, anemijo, hipotiroidizem, pomanjkanje joda ter izpostavljenost drogam (na primer nikotinu). Pri perinatalnih dejavnikih so najpomembnejši prezgodnji porod, nizka porodna teža, anoksično-ishemična encefalopatija, meningitis ali encefalitis. Postnatalno lahko škodujejo virusni meningitisi, encefalitis, možganske poškodbe in motnje v delovanju ščitnice. (5) Glavni omenjeni klinični simptomi se različno izražajo skozi odraščanje, kar verjetno odraža procese razvoja možganov. Impulzivnost namreč postopoma upada do adolescence, ko se ponovno lahko precej izrazi in kasneje upade v odrasli dobi. Hiperaktivnost je najbolj izražena v otroštvu, nato pa postopoma

upada, medtem ko so motnje pozornosti sprva manj izražene, v adolescenci najbolj opazne, kasneje pa med vsemi tremi skupinami simptomov najbolj izrazite. Verjetno je zaradi teh razlik težje prepoznati ADHD v odrasli dobi, ker motnje pozornosti kot najbolj izraženi del klinične slike same po sebi niso specifične, ampak jih srečujemo lahko pri različnih drugih, pogostejših duševnih motnjah. Zato je za pravilno prepoznavo sindroma v odrasli dobi izjemno pomembno, da bolnika vprašamo o morebitnih simptomih duševnih motenj v otroštvu.

## Strukturne in funkcijske spremembe v delovanju možganov

Pri bolnikih z ADHD opažajo spremembe v razvojni krivulji zorenja možganov. V povprečju namreč pri njih primarna področja, kot je motorična skorja, dozori predčasno, medtem ko vsa druga možganska področja dozorevajo počasneje kot pri zdravih otrocih. Najpočasnejše je zorenje prefrontalne skorje, ki se lahko zamakne tudi za več kot dve leti. (6) Glede na to opažanje sta možni dve, med seboj lahko tudi dopolnjujoči se hipotezi o motnjah v razvoju možganov pri ADHD. Zaradi daljšega obdobja razvoja je daljše tudi okno, v katerem lahko škodljivo vplivajo okoljski dejavniki, ali pa geni, vpleteni v nastanek ADHD, vplivajo neposredno na mehanizme nadzora procesov razvoja možganov. (5)

Prefrontalno skorjo med drugim povezujemo s kognitivnimi sposobnostmi, ki so odgovorne za nadzor delovanja živčevja kot celote. Ugotovili so, da s fleksibilnim povezovanjem z drugimi možganskimi področji odločilno vpliva na izvršilne sposobnosti, med njimi še posebej na procese kognitivnega nadzora. Za funkcijsko arhitekturo možganov je sicer značilna urejenost v ločena, funkcijsko specifična, široka omrežja, ki topografsko ležijo druga ob drugem in zajemajo področja v vseh možganskih režnjih. Glede kognitivnega nadzora so med njimi pomembna tri ločena omrežja, ki sodelujejo pri različnih kontrolnih dejavnostih – frontoparietalno, cingulo-operkularno in dorzalno pozornostno omrežje. (7) Glede strukturnih sprememb se v možganih bolnikov z ADHD opaža predvsem zmanjšanje volumna delov prefrontalne skorje, kot so dorzolateralna skorja, anteriorna cingulatna skorja in orbitofrontalna področja, ki tvorijo dele omenjenih kontrolnih omrežij. Ob tem se opaža tudi manjše volumne drugih struktur, na primer bazalnih ganglijev, korpusa kalozuma in malih možganov. (5) Bazalni gangliji so pomembni za frekventnost motoričnih

ali kognitivnih aktivnosti, mali možgani pa za njihov pravi časovni potek. (8) V ožjem smislu pa so deli prefrontalne skorje, pomembni za ADHD, povezani z vzdrževanjem pozornosti in reševanjem problemov (dorzolateralna skorja), prepoznavo konfliktnih situacij in selektivno pozornostjo (cingulatna skorja), hiperaktivnostjo (suplementarna in premotorična skorja) ter impulzivnostjo (orbitofrontalna skorja). (9) Pri ADHD zato opažamo različne nevropsihološke primanjkljaje, ki nastanejo kot posledica motenj v delovanju kontrolnih omrežij – težave z organizacijo, začenjanjem in spremljanjem aktivnosti, ohranjanjem osredotočenosti na tekoče naloge, uravnavanjem budnosti in hitrosti procesiranja, nadzorom čustvovanja ter delovnim spominom in odloženim priklicem spominskih informacij. (10) Glede funkcijskih magnetnoresonančnih raziskav so pri bolnikih z ADHD še najbolj zanesljivo potrdili obstoj motenj v delovanju cingulatne skorje pri nalogah, ki zahtevajo prepoznavo konfliktnih situacij in ustrezen nadzor vedenja (Stroopova naloga, naloga Go/No Go). (11) Metaanalize funkcijskih raziskav so potrdile hipoaktivnost tega področja kot splošno ugotovitev, obenem pa identificirale tudi druga področja hipoaktivnosti v frontoparietalnem omrežju ter področja hiperaktivnosti v temporalnem režnju. (11)

### **Nevrotransmiterji in regulacija delovanja omrežij pri ADHD**

Kontrolna omrežja so s paralelnimi zankami povezana s subkortikalnimi predeli možganov in malimi možgani. Na njihovo aktivnost vplivajo ravni neurotransmiterjev, kot so dopamin, noradrenalin in serotonin. (12) Ob merjenjih električne aktivnosti posameznih nevronov in njihovega združevanja v lokalne skupke so ugotovili, da omenjeni neurotransmiterji vplivajo na različne dele izvršilnih kognitivnih procesov. Ob nalogi prostorskega delovnega spomina se na primer vzpostavi sinhronizirana aktivnost med nevroni v dorzolateralnih delih prefrontalne skorje, ki kodirajo prostorsko lokacijo in nameravani premik pogleda nanjo po spominskem zamiku. Ob tem so ugotovili, da noradrenalin spodbuja sinhronizacijo nevronov, ki kodirajo enako vrsto informacij, medtem ko je dopamin pomemben pri združevanju lokalnih nevronske skupke z drugimi skupki, ki kodirajo komplementarne, za nalogo pomembne informacije, ter za inhibicijo povezovanja s skupki, ki kodirajo druge, manj relevantne informacije. Tako dopa-

min kot noradrenalin vplivata na kognitivne procese v skladu s funkcijo obrnjene krivulje U – optimalen vpliv je omejen na določen razpon koncentracije neurotransmiterja, medtem ko prenizke ali previsoke koncentracije znižujejo učinkovitost kognitivnega procesa. (12)

### **Mehanizmi delovanja zdravil, ki se uporabljajo pri ADHD**

Atomoksetin in metilfenidat povečujeta koncentracije dopamina in noradrenalina v različnih možganskih področjih. Delujeta podobno, prek blokade ponovnega privzema kateholaminov v presinaptični nevron, s čimer se poveča njihova razpoložljivost v sinaptični špranji in delovanje na postsinaptični nevron. (13) Oba povečata ravni noradrenalina in dopamina v kortikalnih področjih, kot sta prefrontalna in parietalna skorja, medtem ko v subkortikalnih področjih atomoksetin deluje le na ojačanje aktivnosti zank, ki vplivajo na motorično aktivnost in procese odločanja, medtem ko je metilfenidat aktiven tudi v predelih možganskega sistema za nagrajevanje (jedro accumbens), s čimer je verjetno povezan njegov potencial za razvoj odvisnosti pri nekaterih bolnikih. Podobno kot pri ravneh dopamina in noradrenalina tudi glede odmerka zdravil obstaja terapevtsko okno, v katerem delujejo najbolj optimalno glede ojačevanja kognitivnih sposobnosti. (14)

### **Zaključek**

Motnja pomanjkljive pozornosti s hiperaktivnostjo se vse bolj kaže kot motnja z nevrobiološkim ozadjem, specifičnim načinom razvoja možganov, ki pripelje do manj optimalnega delovanja kontrolnih možganskih omrežij. Zdravila, ki ojačujejo delovanje kateholaminov, kot sta noradrenalin in dopamin, lahko ta funkcijski primanjkljaj deloma izboljšajo in glede na podatke iz metaanaliz morda tudi dolgoročno uravnovežijo delovanje kontrolnih omrežij. (15) Pri tem je pomemben razvoj novih oblik zdravil z večjo učinkovitostjo in bolj ugodnim profilom stranskih učinkov, ki omogoča varno zdravljenje tudi ob dolgotrajnejši uporabi zdravila.

**Literatura**

1. World Health Organization. Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene : MKB-10. Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 1995.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. American Psychiatric Publishing, Incorporated; 2013.
3. Elia J, Ambrosini PJ, Rapoport JL. Treatment of attention-deficit-hyperactivity disorder. *N Engl J Med* 1999;340:780–788.
4. Fayyad J, De Graaf R, Kessler R, et al. Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *The British Journal of Psychiatry* 2007;190:402–409.
5. Spetie L, Arnold LE. Lewis's Child and Adolescent Psychiatry. (Martin A, Volkmar FR, Lewis M, editors.). Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
6. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2007;104:19649–19654.
7. Cole MW, Repovs G, Anticevic A. The frontoparietal control system: a central role in mental health. *The Neuroscientist* 2014;20:652–664.
8. Liston C, Cohen MM, Teslovich T, Levenson D, Casey BJ. Atypical Prefrontal Connectivity in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Pathway to Disease or Pathological End Point? *BPS* 2011;69:1168–1177.
9. Mignon L, Stahl SM. Stahl's Illustrated Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Cambridge University Press; 2009.
10. Brown TE. ADD/ADHD and Impaired Executive Function in Clinical Practice. *Curr Psychiatry Rep* 2008;10:407–411.
11. Bush G. Cingulate, Frontal, and Parietal Cortical Dysfunction in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry* 2011;69:1160–1167.
12. Arnsten AFT. Catecholamine Influences on Dorsolateral Prefrontal Cortical Networks. *Biological Psychiatry* 2011;69:e89–e99.
13. Barton J. Atomoxetine: a new pharmacotherapeutic approach in the management of attention deficit/hyperactivity disorder. *Archives of Disease in Childhood* 2005;90:i26–i29.
14. Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, et al. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:699–711.
15. Hart H, Radua J, Nakao T, Mataix-Cols D, Rubia K. 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.