

**ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΟΧΗΣ –
ΥΠΕΡΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ (ΔΕΠΥ): ΤΕΛΕΥΤΑΙΕΣ
ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΗ
ΝΕΥΡΟΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

**ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY
DISORDER (ADHD): RECENT ADVANCES IN
GENETICS NEUROIMAGING AND TREATMENT**

**Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών στις Νευροεπιστήμες
Μεταπτυχιακή Εργασία
Κοζυράκη Μαρία**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής /Υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ) είναι μια συχνή κληρονομική νευροβιολογική διαταραχή που ξεκινά στην παιδική ηλικία και συχνά επεκτείνεται και στην ενήλικη ζωή.

Από το μεγάλο όγκο μελετών που έχουν γίνει ως τώρα προκύπτει ότι η γενετική βάση της διαταραχής είναι σύνθετη και περιλαμβάνει ένα μεγάλο αριθμό γονιδίων με μικρές επιμέρους επιδράσεις. Σε μελέτες μεμονωμένων γονιδίων μεγαλύτερη συσχέτιση με τη ΔΕΠΥ έχουν τα γονίδια των ντοπαμινεργικών υποδοχέων D4 (DRD4), και D5 (DRD5), της β υδροξυλάσης της ντοπαμίνης (DBH), της πρωτεΐνης SNAP-25, του μεταφορέα σεροτονίνης (SLC6A4) και του υποδοχέα της σεροτονίνης 1B (HTR1B). Σε μελέτες όλου του γονιδιώματος μεγαλύτερη συσχέτιση με τη ΔΕΠΥ έχουν το CDH13 γονίδιο και οι μεγάλοι σπάνιοι χρωμοσωμικοί πολυμορφισμοί CNVs. Από τις νευροαπεικονιστικές μελέτες προκύπτει ότι τα άτομα με ΔΕΠΥ: 1)έχουν σημαντική μείωση στο συνολικό εγκεφαλικό όγκο, 2)παρουσιάζουν διαταραχές στη δομή του εγκεφάλου, κυρίως στο μετωπιαίο-ραβδωτό κύκλωμα αλλά και αλλού (όπως στην παρεγκεφαλίδα), 3)εμφανίζουν λέπτυνση του εγκεφαλικού φλοιού, 4)εμφανίζουν μεταβολές στην συνδεσιμότητα μεταξύ διαφόρων περιοχών του εγκεφάλου και τέλος, 5)φαίνεται να έχουν ανώμαλη ανάπτυξη του φλοιού ή καθυστερημένη φυσιολογική ωρίμανση του φλοιού.

Στη διαταραχή φαίνεται να συμμετέχουν κυρίως τα ντοπαμινεργικά και αδρενεργικά συστήματα νευροδιαβιβαστών του εγκεφάλου. Τα φάρμακα για τη ΔΕΠΥ μπλοκάρουν την επαναπρόσληψη ντοπαμίνης ή/και νοραδρεναλίνης ή/και προωθούν την απελευθέρωσή τους στη συναπτική σχισμή. Τα πιο αποτελεσματικά φάρμακα είναι τα ψυχοδιεγερτικά, όπως η μεθυλφαινιδάτη, και το θεραπευτικό αποτέλεσμα είναι καλύτερο όταν η φαρμακευτική αγωγή συνδυάζεται με ψυχοθεραπεία.

ABSTRACT

The Attention Deficit / Hyperactivity Disorder (ADHD) is a common inherited neurobiological disorder that begins in childhood and often extends into adulthood. The large volume of studies so far shows that the genetic basis of the disorder is complex and includes a large number of genes with small individual effects. In studies of individual genes greater association with ADHD show the dopaminergic receptor D4 (DRD4), and D5 (DRD5) genes, the dopamine beta-hydroxylase (DBH)gene, the protein SNAP-25 gene, the serotonin transporter (SLC6A4)gene and the serotonin receptor 1B (HTR1B) gene. In studies of the whole genome greater association with ADHD show the CDH13 gene and the large rare copy number variants (CNVs).

Neuroimaging studies show that people with ADHD: 1) have a significant decrease in total brain volume, 2) exhibit changes in brain structure, mainly in the frontal-striatal circuit and elsewhere (such as the cerebellum), 3) exhibit thinning of the cerebral cortex, 4) exhibit changes in the connectivity between different brain regions, and finally, 5) appear to have abnormal growth of the cerebral cortex or delayed maturation of normal cortex.

The disorder seems to involve mainly the dopaminergic and adrenergic neurotransmitter systems in the brain. Drugs for ADHD act by blocking the reuptake of dopamine and/or noradrenaline and/or by promoting their release in the synaptic cleft. The most effective drugs are psychostimulants, such as methylphenidate, and the therapeutic effect is better when medication is combined with psychotherapy.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ΔΕΠΥ (Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής - Υπερκινητικότητας), διεθνώς ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) είναι μία από τις συχνότερες νευροβιολογικές διαταραχές της παιδικής και εφηβικής ηλικίας καθώς εμφανίζεται περίπου στο 5% ή και παραπάνω των παιδιών, από τα οποία εκτιμάται ότι το 60% θα έχουν συμπτώματα και στην ενήλικη ζωή. Επηρεάζει τον τρόπο μάθησης, αυτοσυγκράτησης, σκέψης και συνήθως πρωτοαναγνωρίζεται όταν τα παιδιά πάνε στο σχολείο λόγω των αυξημένων απαιτήσεων για συγκέντρωση και τήρηση κανόνων.

Τα συμπτώματα του παιδιού, για να γίνει η διάγνωση, πρέπει να εμφανίζονται σε υπερβολικό βαθμό σε σχέση με την ηλικία του και ανήκουν σε δυο κύριες κατηγορίες:

1. ΑΠΡΟΣΕΞΙΑ (το παιδί δεν μπορεί να συγκεντρωθεί, αποσπάται εύκολα από άσχετα ερεθίσματα, δεν δίνει σημασία στις λεπτομέρειες, σπάνια ακολουθεί σωστά τις οδηγίες, ξεχνά ή χάνει τα πράγματά του και είναι γενικά ανοργάνωτο) και/ή
2. ΥΠΕΡΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑ - ΠΑΡΟΡΜΗΤΙΚΟΤΗΤΑ (κινείται άσκοπα και υπερβολικά για την ηλικία του, τρέχει, σκαρφαλώνει, σηκώνεται όταν δεν επιτρέπεται, δε σκέπτεται πριν αντιδράσει, δεν περιμένει τη σειρά του, δεν ακολουθεί κανόνες, μιλά συνεχώς και παρεμβαίνει στους άλλους).

Υπάρχουν τρεις διαφορετικοί τύποι ΔΕΠΥ (Τύπος Ελλειμματικής Προσοχής, Τύπος Υπερκινητικότητας - Παρορμητικότητας και Συνδυασμένος Τύπος) που διαφέρουν μεταξύ τους.¹

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΔΕΠΥ(ADHD) - DSM IV²

I. Είτε το Α είτε το Β

A. Έξι ή περισσότερα από τα παρακάτω συμπτώματα απροσεξίας υπάρχουν για τουλάχιστον 6 μήνες σε βαθμό που είναι διασπαστικός και δυσανάλογος με το επίπεδο ανάπτυξης του παιδιού:

Ελλειμματική προσοχή

1. Συχνά το παιδί δεν προσέχει αρκετά τις λεπτομέρειες ή κάνει λάθη απροσεξίας στις σχολικές εργασίες, τα μαθήματα ή άλλες δραστηριότητες.
2. Συχνά δυσκολεύεται να διατηρήσει την προσοχή του σε εργασίες ή δραστηριότητες παιχνιδιού.
3. Συχνά μοιάζει να μην ακούει όταν του απευθύνουν άμεσα το λόγο.

4. Συχνά δεν ακολουθεί οδηγίες και δεν καταφέρνει να τελειώσει τις σχολικές του εργασίες, τις δουλειές ή τα καθήκοντα που του έχουν ανατεθεί (όχι λόγω εναντιωματικής συμπεριφοράς ή αδυναμίας κατανόησης των οδηγιών).
5. Συχνά δυσκολεύεται στην οργάνωση δραστηριοτήτων.
6. Συχνά αποφεύγει, απεχθάνεται ή δεν θέλει να κάνει πράγματα που απαιτούν μεγάλη διανοητική προσπάθεια για μεγάλο διάστημα (όπως τα μαθήματα ή τις εργασίες για το σπίτι).
7. Συχνά χάνει πράγματα που χρειάζονται για εργασίες και δραστηριότητες (π.χ. παιχνίδια, γραπτές οδηγίες για εργασίες, μολύβια, βιβλία ή εργαλεία).
8. Συχνά αποσπάται εύκολα η προσοχή του.
9. Συχνά είναι αφηρημένο στις καθημερινές δραστηριότητες.

B. Έξι ή περισσότερα από τα παρακάτω συμπτώματα υπερκινητικότητας -παρορμητικότητας υπάρχουν για τουλάχιστον 6 μήνες σε βαθμό που είναι διασπαστικός και δυσανάλογος με το επίπεδο ανάπτυξης του παιδιού:

Υπερκινητικότητα

1. Συχνά κάνει νευρικές κινήσεις με τα χέρια ή τα πόδια του ή στριφογυρίζει στο κάθισμά του.
2. Συχνά σηκώνεται από τη θέση του όταν πρέπει να μένει καθισμένο.
3. Συχνά τρέχει εδώ και εκεί ή σκαρφαλώνει όταν και όπου δεν είναι πρόσφορο (οι έφηβοι ή οι ενήλικες μπορεί να νιώθουν πολύ ανήσυχοι.)
4. Συχνά δυσκολεύεται να παίζει ή να απολαμβάνει ήσυχα ψυχαγωγικές δραστηριότητες.
5. Συχνά «δεν έχει ησυχία» ή συχνά ενεργεί «σαν να έχει μηχανάκι».
6. Συχνά μιλάει υπερβολικά.

Παρορμητικότητα

1. Συχνά απαντάει βιαστικά και πριν ολοκληρωθεί η ερώτηση.
2. Συχνά δυσκολεύεται να περιμένει υπομονετικά τη σειρά του.
3. Συχνά διακόπτει τους άλλους ή εισβάλλει απρόσκλητος στις δραστηριότητές τους (π.χ. σε συνομιλίες ή παιχνίδια).

II. Μερικά συμπτώματα που προκαλούν μειονεξία υπήρχαν πριν από την ηλικία των 7 ετών.

III. Κάποια μειονεξία λόγω των συμπτωμάτων υπάρχει σε δυο ή περισσότερα περιβάλλοντα (πχ. στο σχολείο/στη δουλειά και στο σπίτι).

IV. Πρέπει να υπάρχουν σαφείς ενδείξεις σημαντικής επιρροής στην κοινωνική, σχολική ή εργασιακή λειτουργικότητα.

V. Τα συμπτώματα αυτά δεν συμβαίνουν μόνο κατά τη διάρκεια της πορείας μιας διάχυτης αναπτυξιακής διαταραχής, σχιζοφρένειας ή άλλης ψυχωσικής διαταραχής.

Τα συμπτώματα δεν εξηγούνται καλύτερα από κάποια άλλη ψυχική διαταραχή (πχ. διαταραχή της διάθεσης, αγχώδη διαταραχή, ή διαταραχή προσωπικότητας).

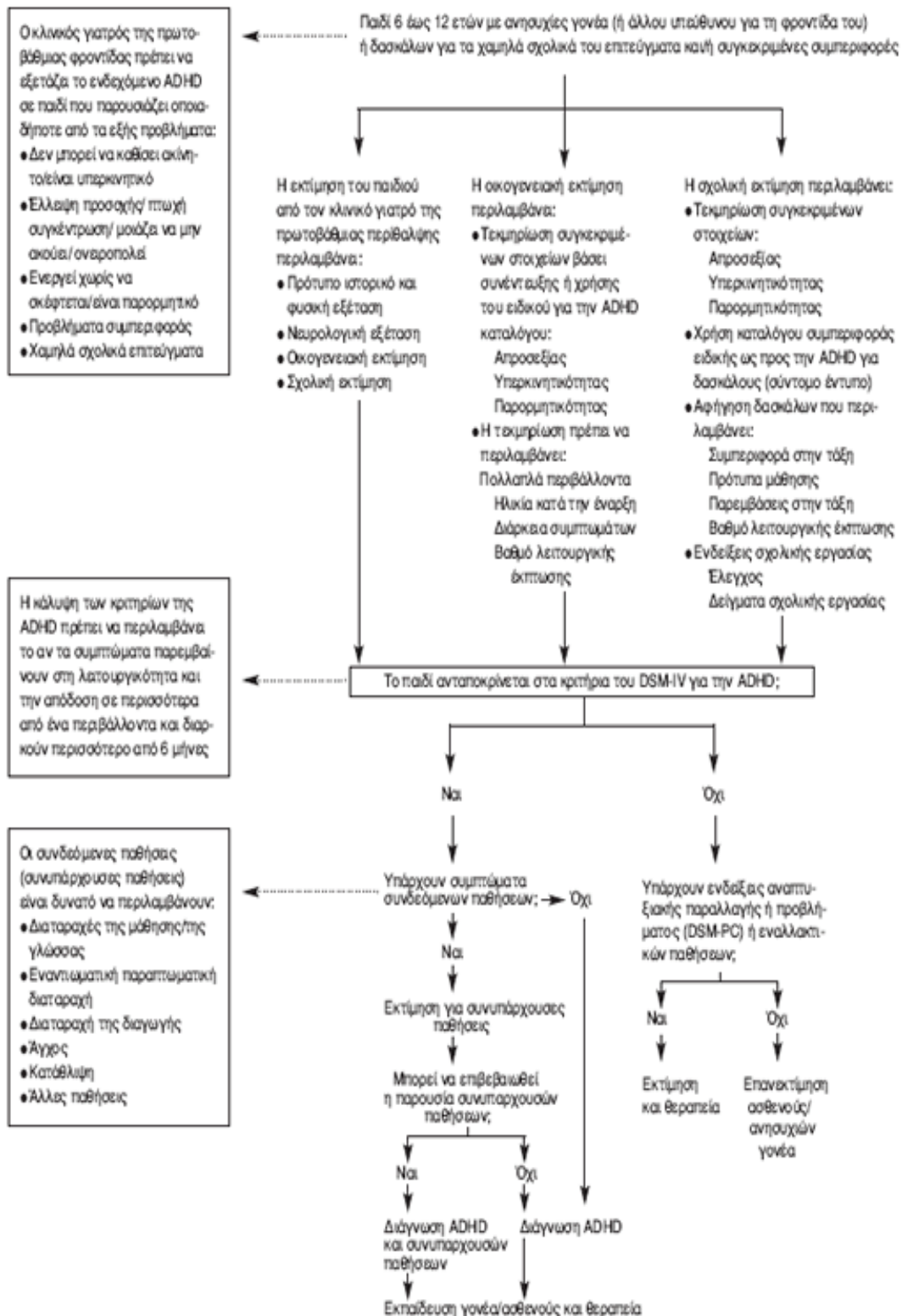
Με βάση αυτά τα κριτήρια, ταυτοποιούνται τρεις τύποι ΔΕΠΥ:

1. ΔΕΠΥ *Συνδυασμένος Τύπος* (ADHD, Combined Type): αν καλύπτονται τα κριτήρια τόσο 1Α όσο και 1Β τους τελευταίους 6 μήνες.
2. ΔΕΠΥ, *Τύπος Κυριαρχούμενος από Απροσεξία* (ADHD, Predominantly Inattentive Type): αν καλύπτεται το κριτήριο 1Α αλλά όχι το κριτήριο 1Β τους τελευταίους 6 μήνες
3. ΔΕΠΥ, *Τύπος Κυριαρχούμενος από Υπερκινητικότητα-Παρορμητικότητα* (ADHD, Predominantly Hyperactive-Impulsive Type): αν καλύπτεται το κριτήριο 1Β αλλά όχι το κριτήριο 1Α τους τελευταίους 6 μήνες

Η αιτιολογία της νόσου δεν είναι επακριβώς γνωστή, όμως πρόκειται για νευροβιολογική διαταραχή που σχετίζεται κυρίως με τη δομή, το μεταβολισμό και τη λειτουργία κάποιων περιοχών του εγκεφάλου. Η κληρονομικότητα φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο και οι σύγχρονες μελέτες οδηγούν σε γονίδια ως την κύρια αιτία της. Οι συνέπειες της ΔΕΠΥ είναι σημαντικές καθώς εμφανίζονται δυσκολίες στο σχολικό, οικογενειακό και κοινωνικό περιβάλλον που οδηγούν σε κακή σχολική επίδοση, αυξημένο στρες, ακαδημαϊκή αποτυχία, επιθετική και διασπαστική συμπεριφορά, απόρριψη από τους άλλους και χαμηλή αυτοεκτίμηση. Κάποιοι έφηβοι εμφανίζουν σοβαρότερα προβλήματα στη συμπεριφορά, έρχονται σε σύγκρουση με το νόμο και βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για χρήση ουσιών και παραπτωματικότητα. Τα περισσότερα παιδιά με ΔΕΠΥ παρουσιάζουν συγχρόνως και άλλες δυσκολίες που περιπλέκονται με την εξέλιξη και τη θεραπεία της ίδιας της ΔΕΠΥ. Οι συχνότερες είναι οι ειδικές μαθησιακές διαταραχές (δυσλεξία, δυσορθογραφία, δυσαριθμησία), οι ειδικές αναπτυξιακές δυσκολίες (λόγου, συντονισμού των κινήσεων), οι διαταραχές εναντιωματικής συμπεριφοράς και διαγωγής, οι διαταραχές άγχους ή κατάθλιψης, οι διαταραχές με συμπτώματα τικ. Η αντιμετώπιση προϋποθέτει πολύπλευρη αξιολόγηση του παιδιού και της οικογένειάς του από εξειδικευμένη ομάδα (ιδιαίτερα αν συνυπάρχουν και άλλα προβλήματα). Το αποτελεσματικότερο πρόγραμμα θεραπείας της ΔΕΠΥ είναι ο συνδυασμός θεραπευτικών προσεγγίσεων, που δρουν από κοινού υποστηρίζοντας η μια την άλλη. Ανάλογα με την περίπτωση του κάθε παιδιού, μπορεί να χρειάζονται συνεδρίες εκπαίδευσης γονέων και παιδιών, ειδικές τεχνικές για τη βελτίωση της διασπαστικής συμπεριφοράς και των κοινωνικών δεξιοτήτων, φαρμακευτική αντιμετώπιση των συμπτωμάτων, συστηματική συνεργασία με τους εκπαιδευτικούς του παιδιού, παρεμβάσεις αποκατάστασης των δυσκολιών στη σχολική επίδοση και προσαρμογή, οικογενειακή ή/και ατομική ψυχοθεραπεία.¹

Η πρόληψη των προβλημάτων που σχετίζονται με τη ΔΕΠΥ απαιτεί την έγκαιρη διάγνωσή της πριν την εμφάνιση επιπλοκών. Παρά την πρόοδο που έχει γίνει η διάγνωση της ΔΕΠΥ βασίζεται σε αμιγώς κλινικά κριτήρια. Δεν έχει βρεθεί μέχρι τώρα κάποια εργαστηριακή εξέταση ή κάποια διαγνωστική δοκιμασία που να είναι ειδική για τη διάγνωση της νόσου. Στην παρακάτω εικόνα (εικόνα 1) περιγράφεται

έναν αλγόριθμο αξιολόγησης ενός παιδιού με πιθανή ΔΕΠΥ για διευκόλυνση της διάγνωσης.



ΕΙΚΟΝΑ 1. Οδηγία κλινικής πρακτικής: αλγόριθμος που μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση και την αξιολόγηση των παιδιών με διαταραχή ελλειμματικής προσοχής/ υπερκινητικότητας. Πηγή: Pediatrics 2000, 105:1158-70³

ΑΙΤΙΕΣ ΤΗΣ ΔΕΠΥ

Πιθανές αιτίες της ΔΕΠΥ περιλαμβάνουν⁴:

Κληρονομικότητα – συσχέτιση με γονίδια:

Η γενετική βάση της διαταραχής θεωρείται πλέον βέβαιη. Οικογενειακές μελέτες έχουν δείξει ότι οι συγγενείς των ασθενών με ΔΕΠΥ βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση της διαταραχής. Ένα παιδί με ΔΕΠΥ είναι τέσσερις φορές πιο πιθανό να έχει έναν συγγενή που έχει επίσης διαγνωστεί με τη διαταραχή ελλειμματικής προσοχής. Τα παιδιά με ΔΕΠΥ είναι στατιστικά πιο πιθανό να έχουν ένα γονέα με ΔΕΠΥ- και ένα παιδί με δίδυμο αδελφό με ΔΕΠΥ έχει τρεις στις τέσσερις πιθανότητες να έχει κι αυτό την νόσο.

Μελέτες διδύμων χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση των γονιδίων και του περιβάλλοντος στη φαινοτυπική διακύμανση της ΔΕΠΥ στον πληθυσμό. Οι γενετικοί παράγοντες εξηγούν ένα μεγάλο μέρος της ΔΕΠΥ με συγκεντρωτικά στοιχεία από 20 μελέτες σε διδύμους να δίνουν μια μέση εκτίμηση κληρονομικότητας της τάξης του 76% σε παιδιά και εφήβους.⁵ Οι μελέτες υιοθεσίας έδειξαν ότι σε υιοθετημένα παιδιά με ΔΕΠΥ οι βιολογικοί συγγενείς κι όχι οι θετοί είχαν αυξημένη πιθανότητα να έχουν ΔΕΠΥ. Η εκτίμηση για την κληρονομικότητα στους ενήλικες είναι χαμηλότερη, περίπου 30%, συνέπεια πιθανόν της ευρύτερης περιβαλλοντικής έκθεσης των ενηλίκων. Τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης μετά-ανάλυσης μελετών διδύμων και υιοθεσίας έδειξαν ότι οι γενετικοί παράγοντες ήταν υπεύθυνοι για το 71% και το 73% των συμπτωμάτων απροσεξίας και υπερκινητικότητας αντίστοιχα. Θα γίνει εκτενής αναφορά παρακάτω στην προσπάθεια να βρεθεί συσχέτιση της ΔΕΠΥ με συγκεκριμένα γονίδια.

Διατροφή και Τρόφιμα: Ορισμένα συστατικά της διατροφής, συμπεριλαμβανομένων των συντηρητικών και της ζάχαρης, μπορεί να έχουν επιπτώσεις στη συμπεριφορά.⁶ Ωστόσο, η πεποίθηση ότι η ζάχαρη είναι ένα από τα πρωταρχικά αίτια της διαταραχής ελλειμματικής προσοχής δεν έχει ισχυρή επιστημονική υποστήριξη. Αν και κάποιες παλαιότερες μελέτες έδειχναν μια σύνδεση, πιο πρόσφατες έρευνες δεν δείχνουν συσχέτιση μεταξύ της ΔΕΠΥ και της ζάχαρης. Ορισμένες μελέτες δείχνουν επίσης ότι η έλλειψη των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων σχετίζεται με ADHD συμπτώματα. Αυτά τα λίπη είναι σημαντικά για την ανάπτυξη του εγκεφάλου και τη λειτουργία του και υπάρχουν πολλές ενδείξεις ότι η έλλειψή τους μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη διαταραχών του νευρικού συστήματος. Όμως όπως φάνηκε από μελέτες η χορήγηση ω3 λιπαρών δε βελτιώνει τα συμπτώματα της ΔΕΠΥ.

Το Περιβάλλον^{7,8}: Μπορεί να υπάρχει μια σύνδεση μεταξύ της ΔΕΠΥ με καταστάσεις της ενδομήτριας ζωής, όπως το στρες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η προγεννητική έκθεση σε καπνό, αλκοόλ και άλλες εθιστικές ουσίες ή περιβαλλοντικές τοξίνες, οι επιπλοκές κατά την κύηση, καθώς και η

ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, το χαμηλό βάρος γέννησης και η προωρότητα. Ωστόσο, οι γυναίκες που πάσχουν από ADHD οι ίδιες είναι πιο πιθανό να καπνίζουν ή να έχουν stress, έτσι ώστε μια γενετική εξήγηση δεν μπορεί να αποκλειστεί. Η έκθεση στο μόλυβδο έχει επίσης προταθεί ως ένας παράγοντας που συμβάλλει στην ΔΕΠΥ. Επίδραση στη ΔΕΠΥ μπορεί να έχουν επίσης και οι ψυχοκοινωνικές αντιξοότητες ή οι ενδοοικογενειακές συγκρούσεις. Αυτό εξηγείται με βάση μελέτες στα πλαίσια μιας αλληλεπίδρασης γονιδίων και περιβάλλοντος, δείχνοντας ότι οι γενετικοί παράγοντες συμβάλλουν περισσότερο στην ανάπτυξη διαταραχών συμπεριφοράς μέσα σε ένα περιβάλλον με πολλές αντιξοότητες.

Εγκεφαλική βλάβη: Η εγκεφαλική βλάβη μπορεί επίσης να είναι μια αιτία της διαταραχής ελλειμματικής προσοχής σε πολύ μικρή μειονότητα των παιδιών. Αυτό μπορεί να συμβεί μετά από έκθεση σε τοξίνες ή σωματική βλάβη (είτε πριν είτε μετά τη γέννηση), όπως επίσης και σε καταστάσεις όπως η νεογνική υποξία και οι επιληπτικές κρίσεις.

Ανατομικές και λειτουργικές διαφορές στον εγκέφαλο: Έχουν αναφερθεί διαφοροποιήσεις στον εγκέφαλο των ατόμων με ΔΕΠΥ σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Θα γίνει αναφορά σε αυτές παρακάτω στα πλαίσια της νευροαπεικόνισης.

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΤΗΝ ΔΕΠΥ

Η γενετική της ΔΕΠΥ είναι πολύ πολύπλοκη και παρά τον τεράστιο αριθμό μελετών στη βιβλιογραφία δεν έχουμε ακόμα ξεκάθαρα συμπεράσματα. Αν και μελέτες διδύμων δείχνουν ότι η ΔΕΠΥ είναι μια σε μεγάλο βαθμό κληρονομική πάθηση, μοριακές γενετικές μελέτες δείχνουν ότι η γενετική αρχιτεκτονική της ΔΕΠΥ είναι σύνθετη. Οι πιθανές εξηγήσεις για τις μικρές επιμέρους γενετικές συσχετίσεις που βρίσκουμε, παρότι η ΔΕΠΥ είναι ξεκάθαρα κληρονομική νόσος συνοψίζονται ως εξής:⁹

- Η διαταραχή μπορεί να συσχετίζεται με πολλαπλά γονίδια με μικρή επιμέρους επίδραση ^{9,10}.
- Μπορεί τα άτομα με ΔΕΠΥ να έχουν κοινές παραλλαγές αλληλόμορφων, που η καθεμιά να προκαλεί μια μικρή γενετική επίδραση και / ή μία ή περισσότερες σπάνιες παραλλαγές που προκαλούν μεγαλύτερες γενετικές επιπτώσεις¹¹.
- Μπορεί να υπάρχει σφάλμα κατά την επιλογή των γονιδίων και των δεικτών από τους ερευνητές ειδικά αν βασίζονται μόνο στα ευρήματα από άλλα νευροψυχιατρικά νοσήματα ^{9,10}.
- Μπορεί να υπάρχουν αλληλεπιδράσεις μεταξύ γειτονικών γονιδιακών τόπων. (Ένα παράδειγμα που έχει προταθεί είναι η αλληλεπίδραση μεταξύ του

ιντρονίου 8 και των 3'UTR αλληλόμορφων του γονιδίου του μεταφορέα της ντοπαμίνης)⁹

- Μπορεί να υπάρχουν ανώτερης τάξης αλληλεπιδράσεις. Το αρχικό γενετικό ελάττωμα μπορεί να αλληλεπιδρά με τους κινδύνους του περιβάλλοντος όσον αφορά την εκδήλωση της διαταραχής⁸, ή να αλληλεπιδρά με άλλους μακρινούς γενετικούς τόπους^{9,11}.

Υπάρχουν δύο προσεγγίσεις στις γενετικές μελέτες. Η μία είναι η μελέτη συγκεκριμένων γονιδίων τα οποία θεωρούνται υποψήφια και η άλλη είναι ο έλεγχος ολόκληρου του γονιδιώματος για να εντοπιστούν ύποπτες περιοχές.

Οι μελέτες όλου του γονιδιώματος που έχουν διεξαχθεί μέχρι σήμερα δείχνουν διαφορετικά αποτελέσματα και, ως εκ τούτου, δεν είναι οριστικά. Μια μεγάλη μελέτη που έγινε είναι η IMAGE,⁹ στην οποία θα αναφερθούμε παρακάτω.

Ομοίως, πολλά από τα υποψήφια γονίδια είναι θεωρητικά πολύ ενδιαφέροντα από νευροβιολογική άποψη, αλλά τα διαθέσιμα στοιχεία γι'αυτά είναι σποραδικά και όχι σίγουρα. Ωστόσο, μελέτες συσχέτισης υποψηφίων γονιδίων της ΔΕΠΥ έχουν βρει σημαντικά στοιχεία που εμπλέκουν πολλά γονίδια στην αιτιολογία της διαταραχής. Η βιβλιογραφία μετά τις πρόσφατες μετά-αναλύσεις υποστηρίζει το ρόλο των γονιδίων που κωδικοποιούν για DRD4, DRD5, SLC6A3, SNAP-25, και HTR1B στην αιτιολογία της ΔΕΠΥ.

ΜΕΛΕΤΕΣ ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ

Έχουν εντοπιστεί εκατοντάδες παραλλαγές γονιδίων που εμφανίζονται συχνότερα σε παιδιά με διαταραχή ελλειμματικής προσοχής υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ) σε σχέση με τα παιδιά χωρίς ΔΕΠΥ. Πολλά από αυτά τα γονίδια ήταν ήδη γνωστό ότι είναι σημαντικά για τη μάθηση, τη συμπεριφορά και τη λειτουργία του εγκεφάλου και αλλά δεν είχαν προηγουμένως συνδεθεί με ΔΕΠΥ. Όμως λίγες από αυτές τις συσχετίσεις έχουν επιβεβαιωθεί. Σε γενικές γραμμές οι γενετικοί δείκτες για κάθε υποψήφιο γονίδιο είναι συνήθως δύο τύπων: μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (Single Nucleotide Polymorphism, SNPs) και διαδοχικές επαναλήψεις νουκλεοτιδικών αλληλουχιών (Variable Nucleotide Tandem Repeats, VNTRs)⁷.

Τα περισσότερα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ΔΕΠΥ στοχεύουν στο να αυξηθεί η διαθεσιμότητα των κατεχολαμινών στη συναπτική σχισμή. Επομένως οι γενετικές μελέτες εστιάζονται κυρίως στα γονίδια της ντοπαμίνης (DA) της νοραδρεναλίνης (NE) και άλλων νευροδιαβιβαστών⁷.

Μετά-αναλύσεις προτείνουν **ισχυρή συσχέτιση** της ΔΕΠΥ και του **dopamine D4 receptor gene (DRD4, 48-bp VNTR)**, του **dopamine D5 receptor gene (DRD5, 148-bp microsatellite marker)**, του **dopamine beta-hydroxylase gene (DBH, 5' taq1 A allele)**, του **synaptosomal-associated protein 25 gene (SNAP-25, T1065G SNP)**, του **serotonin transporter gene (SLC6A4, 44-bp insertion/deletion in the promoter region (5-HTTLPR))** και του **serotonin 1B receptor gene (HTR1B, G861C SNP)**.¹²

Μετά-αναλύσεις επίσης υποστηρίζουν **μέτρια συσχέτιση** της ΔΕΠΥ και του **dopamine transporter gene (SLC6A3, DAT1 480-bp VNTR in the 3' untranslated**

region (UTR)).¹² Τα παραπάνω καθώς και άλλα γονίδια συνοψίζονται στον πίνακα 1 και τα σημαντικότερα αναλύονται παρακάτω.

Πινάκας 1-Υποψήφια γονίδια στην ADHD, πηγή⁷: Purper D et al, Neurobiology of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder ; Pediatric Research 2011

Table 1. Main findings of genetic association studies

Gene	Most studied genetic variations	Function of protein	Positive meta-analysis
Dopaminergic genes			
<i>DRD4</i>	Seven repeat allele of a 48-bp VNTR in exon 3 Polymorphism in the promoter region, allele-521T>C	DA receptor	OR = 1.34 (31) OR = 1.21 (32)
<i>DRD5</i>	148 bp microsatellite marker	DA receptor	OR = 1.3 (31) OR = 1.23 (32)
<i>SLC6A3/DAT1</i>	10-repeat allele of a 40-bp VNTR in the 3' UTR of exon 15 Three-repeat allele of a VNTR located in intron 8 polymorphism in the 3'UTR, allele 328G>A	DA transporter	OR = 1.12 (32) OR = 1.17 (36) OR = 1.25 (32) OR = 1.20 (32)
<i>DBH</i>	Taq 1 restriction site polymorphism in intron 5	Conversion of DA to NE	No
<i>MAO-A</i>	Four- or five-repeat variant of a 30 bp VNTR in the promoter region.	Metabolism of NE, DA, and 5-HT	No
<i>DRD2/DRD3</i>	Different alleles studied	DA receptors	No
<i>COMT</i>	Val108Met polymorphism	Catabolism of NE, DA	Negative OR = 0.95 (35)
Noradrenergic genes			
<i>ADRA2A</i>	SNP located in the promoter region, allele-1291C>G	NE receptor	No
<i>ADRA2C</i>	Dinucleotide repeat poly-morphism located 6 KB from the gene	NE receptor	No
<i>SLC6A2/NET</i>	Several SNPs (introns 7, 9, 13; exon 9, promoter)	NE transporter	No
Serotonergic genes			
<i>HTR1B</i>	SNP (861G>C) exon1	5-HT receptor	OR = 1.11 (32) OR = 1.35 (33)
<i>HTR2A</i>	Polymorphisms T102C, G1438A, His452Tyr	5-HT receptor	No
<i>SLC6A4/5HTT</i>	44 bp insertion/deletion Polymorphism (HTTLPR) in the promoter region	5-HT transporter	OR = 1.17 (32) OR = 1.31 (5)
<i>TPH-2</i>	Several SNPs	Rate-limiting enzyme in the synthesis of 5-HT	No
Gene	Most studied genetic variations	Function of protein	Positive meta-analysis
Other candidate genes			
<i>SNAP25</i>	SNP T1065G at the 3' end of the gene	Regulation of neuro-transmitter release	OR = 1.15 (32) OR = 1.19 (34)
<i>CHRNA4</i>	Intron 1 dinucleotide repeat and several SNPs	Alpha-4 subunit of nicotinic acetylcholine receptors	No
<i>GRIN2A</i>	SNP in exon 5	Subunit of the N-Methyl D-Aspartate receptor	No
<i>BDNF</i>	Substitution Val to Met at codon 66, allele Val66	Protein supporting neuronal survival, growth, differentiation	No

VNTR, variable nucleotide tandem repeat; UTR, untranslated region; DBH, dopamine-beta-hydroxylase; MAO-A, monoamine oxidase A; COMT, catechol-O-Methyltransferase; HT, serotonin; ADRA2A, alpha-2-A adrenergic receptor; ADRA2C, alpha-2-C adrenergic receptor; TPH-2, tryptophane hydroxylase; SNAP 25, 25kD synaptosomal protein; CHRNA4, nicotinic alpha 4 receptor; GRIN2A, glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 2A; NMDA, N-méthyl D-Aspartate; BDNF, brain-derived neurotrophic factor.

Η ΚΑΤΕΧΟΛΑΜΙΝΕΡΓΙΚΗ ΟΔΟΣ

Ο υποδοχέας της ντοπαμίνης D4 (DRD4)¹²

Τόσο η νοραδρεναλίνη όσο και η ντοπαμίνη είναι ισχυροί αγωνιστές του DRD4, και οι υποδοχείς D4 είναι διαδεδομένοι στα μετωπιαία δίκτυα, περιοχές που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της ΔΕΠΥ σύμφωνα με νευροαπεικονιστικές και νευροψυχολογικές μελέτες. Οι ερευνητές έχουν επικεντρωθεί κυρίως σε έναν πολυμορφισμό στο εξόνιο III του DRD4 διότι μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι μια παραλλαγή του (το 7-repeat αλληλίο) παράγει μειωμένη απάντηση στη ντοπαμίνη. Ο Faraone et al⁵ διεξήγαγε μια μετα-ανάλυση για το συγκεκριμένο αλληλόμορφο και βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με ΔΕΠΥ τόσο σε μελέτες με βάση τους νοσούντες σε σύγκριση με υγιείς, όσο και σε μελέτες με βάση την οικογένεια.

Ο υποδοχέας της ντοπαμίνης 5(DRD5)¹²

Ο πιο ευρέως μελετημένος πολυμορφισμός για τον DRD5 υπήρξε η επανάληψη ενός δινουκλεοτίδιου που χαρτογραφείται περίπου 18,5 kb 5' του σημείου έναρξης της μεταγραφής. Μετά-ανάλυση 14 ανεξάρτητων με βάση την οικογένεια μελετών έδειξαν μια σημαντική συσχέτιση του 148-bp αλληλόμορφου με ΔΕΠΥ. Αυτό επιβεβαιώθηκε και στην ανάλυση από Li et al¹³. Δεν περιλαμβάνεται σε αυτές τις μετά-αναλύσεις μια μελέτη από την Mill et al¹⁴ που εξετάζει ποσοτικές μετρήσεις των συμπτωμάτων ΔΕΠΥ σε 329 ζεύγη διδύμων ανδρών. Και πάλι, το 148-bp αλληλόμορφο είχε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση με ΔΕΠΥ, αλλά δυστυχώς η επίδραση ήταν προς την αντίθετη κατεύθυνση: το αλληλόμορφο κινδύνου σχετίστηκε με χαμηλότερο σκορ υπερδραστηριότητας.

Το γονίδιο του μεταφορέα ντοπαμίνης (DAT1, SLC6A3)¹²

Υπάρχουν διάφοροι λόγοι για τους οποίους το SLC6A3 θεωρείται κατάλληλο υποψήφιο για ΔΕΠΥ. Τα διεγερτικά φάρμακα, τα οποία είναι αποτελεσματικά στη θεραπεία, μπλοκάρουν το μεταφορέα της ντοπαμίνης. Στα ποντίκια, η εξάλειψη της λειτουργίας του γονιδίου SLC6A3 οδηγεί σε δύο χαρακτηριστικά που υποδηλώνουν ΔΕΠΥ: υπερκινητικότητα και μειωμένη ανασταλτική συμπεριφορά. Αντιμετώπιση αυτών των 'νοκ-άουτ' ποντικών με διεγερτικά μειώνει την υπερκινητικότητα. Η συσχέτιση γενικά της ΔΕΠΥ με συγκεκριμένη περιοχή του γονιδίου δεν επιβεβαιώθηκε. Όμως υπάρχουν μελέτες που διαπιστώνουν συσχέτιση για συγκεκριμένους απλότυπους ή παραλλαγές του γονιδίου με τη ΔΕΠΥ στην περίπτωση που συνυπάρχουν και συγκεκριμένοι περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως έκθεση σε αλκοόλ και κάπνισμα κατά την κύηση, ή αυξημένες ψυχοκοινωνικές αντιξοότητες.

Dopamine Beta-Hydroxylase (DBH)¹²

Η DBH είναι το κυριότερο ένζυμο που μετατρέπει τη ντοπαμίνη σε νοραδρεναλίνη. Έχουν γίνει πολλές μελέτες με αντικρουόμενα αποτελέσματα και δεν είναι ξεκάθαρο αν τελικά παίζει ρόλο στην ΔΕΠΥ. Όμως η τελευταία ανάλυση από τα δεδομένα της μελέτης IMAGE έδειξε ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της ΔΕΠΥ και του γονιδιακού τύπου της DBH.

Monoamine Oxidase A (MAO-A)¹²

Το ένζυμο MAO-A ρυθμίζει τα επίπεδα νοραδρεναλίνης ντοπαμίνης και σεροτονίνης και ποντίκια χωρίς MAO-A εμφανίζουν πολλές ανωμαλίες. Τα στοιχεία για τη συσχέτιση με τη ΔΕΠΥ δεν είναι ούτε και εδώ ξεκάθαρα. Ωστόσο, πέντε tagged SNPs για το ένζυμο αυτό βρέθηκαν να έχουν συσχέτιση με τη ΔΕΠΥ στο δείγμα της μελέτης IMAGE.

Noradrenergic Receptors: ADRA2A, 2C¹²

Ο άλφα-αδρενεργικός υποδοχέας 2A (ADRA2A) έχει στην περιοχή του προαγωγού του γονιδίου του ένα SNP (-1291 C> G) το οποίο έχει μελετηθεί και έχει αναφερθεί σύνδεση μεταξύ αυτού και της ΔΕΠΥ. Επίσης το G-1291C αλληλόμορφο συσχέτιστηκε με αντιθετική προκλητική συμπεριφορά και με τα συμπτώματα της διαταραχής. Ωστόσο, οικογενειακές μελέτες απέτυχαν να ανιχνεύσουν συσχέτιση του 1291C> G πολυμορφισμού και της διάγνωσης της ΔΕΠΥ.

Ένας πολυμορφισμός με επανάληψη δύο νουκλεοτιδίων που βρίσκεται περίπου 6 kb από το γονίδιο που κωδικοποιεί για τον άλφα-2C αδρενεργικό υποδοχέα (ADRA2C) έχει επίσης εξετασθεί. Αρχικά διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού αυτού και των συμπτωμάτων της ΔΕΠΥ, αλλά αυτό δεν ήταν μετά από διόρθωση στατιστικά σημαντικό.

The Norepinephrine Transporter (NET; SLC6A2)¹²

Το SLC6A2 εξετάστηκε για την ADHD επειδή τα φάρμακα που μπλοκάρουν τον μεταφορέα της νοραδρεναλίνης είναι αποτελεσματικά στη θεραπεία της ΔΕΠΥ. Δεν έχει βρεθεί σημαντική συσχέτιση, ενώ έχουν μελετηθεί διαφορετικές περιοχές του γονιδίου.

ΣΕΡΟΤΟΝΙΝΕΡΓΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Serotonin receptors: HTR1B και HTR2A¹²

Από τις μελέτες οικογενειών που εξέτασαν τη διασύνδεση ενός SNP (861G> C) στο γονίδιο που κωδικοποιεί για τον υποδοχέα της σεροτονίνης HTR1B, μόνο μία πέτυχε στατιστική σημαντικότητα, υποδηλώνοντας υπερέκφραση του G861C αλληλίου. Σε συγκεντρωτικά στοιχεία όμως φάνηκε στατιστικά σημαντική υπερέκφραση αυτού του αλληλόμορφου ($p = 0,009$), και φάνηκε επίσης να υπερισχύει έντονα η κληρονομική μετάδοση από τον πατέρα παρά από τη μητέρα.

Μελέτες έχουν γίνει και με πολυμορφισμούς του υποδοχέα της σεροτονίνης HTR2A, με αντικρουόμενα όμως αποτελέσματα.

Serotonin transporter (HTT, SLC6A4)¹²

Ένας πολυμορφισμός με 44-ζεύγη βάσεων insertion/deletion (HTTLPR) στην περιοχή του προαγωγού του SLC6A4 ίσως να είναι ο πιο μελετημένος γενετικός δείκτης στα ψυχιατρικά νοσήματα, με πολλές συσχετίσεις για διαφορετικά νοσήματα. Το αλληλίο με το μακρύ προαγωγό κωδικοποιεί για ένα πιο ενεργό μεταφορέα η ύπαρξη του οποίου συσχετίζεται με τη ΔΕΠΥ. Άλλη μία περιοχή του γονιδίου (17-bp VNTR in intron 2 of *SLC6A4* (Stint2)) έχει συσχετισθεί με ΔΕΠΥ, χωρίς όμως να έχει επιβεβαιωθεί. Μάλιστα είναι πιθανό η συσχέτιση της HTTLPR με τη ΔΕΠΥ να υφίσταται μόνο με την παρουσία και του Stint2.

Tryptophan Hydroxylase (TPH και TPH-2)¹²

Η TRH είναι ένζυμο υπεύθυνο για τη σύνθεση της σεροτονίνης, και οι πολυμορφισμοί του έχουν συσχετισθεί με αύξηση της επιθετικότητας και της παρορμητικότητας. Σε μελέτες οικογένειας ένας απλότυπος του γονιδίου φαίνεται να υποεκφράζεται. Έχει μελετηθεί και μια δεύτερη μορφή του γονιδίου το TRH2. Μάλιστα η μελέτη IMAGE έδειξε ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ υποτύπων της TRH2 και αυξημένης επιθετικότητας και παρορμητικότητας.

ΑΛΛΑ ΥΠΟΨΗΦΙΑ ΓΟΝΙΔΙΑ

Synaptosomal Associated Protein of 25kD (SNAP25)¹²

Η SNAP25 είναι μια πρωτεΐνη που το γονίδιό της εδράζεται στο 20p12 και το προϊόν του γονιδίου είναι μια προσυναπτική κυτταροπλασματική πρωτεΐνη που ρυθμίζει την έκκριση των νευροδιαβιβαστών. Αφορμή για να μελετηθεί η πρωτεΐνη αυτή σε σχέση με τη ΔΕΠΥ υπήρξε το ποντίκι coloboma το οποίο έχει μια ετερόζυγη έλλειψη που αφορά και το γονίδιο της SNAP25 και εμφανίζει πολλά προβλήματα, όπως υπεραντιδραστικότητα και δυσκολία στη μάθηση. Οι μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ των ατόμων ή των οικογενειών με ΔΕΠΥ και διαφόρων περιοχών του γονιδίου. Επίσης φαίνεται ότι η συσχέτιση είναι πιο σημαντική όταν εκτός από τη ΔΕΠΥ συνυπάρχει και κατάθλιψη.

Λατροφιλίνη 3 (LPHN3)¹⁵

Μια πρόσφατη μελέτη εστιάζει και σε μια άλλη περιοχή συσχέτισης που βρίσκεται στα εξόνια 4 έως 19 του γονιδίου της λατροφιλίνης 3 (LPHN3) (Arcos-Burgos et al. 2010)¹⁵. Η λατροφιλίνη3 ανήκει στους υποδοχείς συνδεδεμένους με G-πρωτεΐνες (GPCRs). Οι λατροφιλίνες 1 και 2 χρησιμεύουν ως υποδοχείς για την α-λατροτοξίνη, ένα συστατικό του δηλητηρίου της αράχνης μαύρη χήρα. Η α-λατροτοξίνη αλληλεπιδρά με τα νευρωνικά GPCRs για την πρόκληση της εξωκύτωσης GABA. Το GABA είναι ένας ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής. Αυτό θα μπορούσε να εξηγήσει έναν πιθανό ρόλο της λατροφιλίνης 3 στη ΔΕΠΥ, ως η πιο ειδική στον εγκέφαλο λατροφιλίνη.

Έχουν μελετηθεί και πολλά άλλα γονίδια που θεωρητικά παίζουν σπουδαίο ρόλο στη νευροδιαβίβαση αλλά στις μελέτες δεν προέκυψαν αξιόλογα αποτελέσματα. Τέτοια γονίδια είναι αυτά που κωδικοποιούν για: τους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς DRD2/DRD3, το ένζυμο καταβολισμού των κατεχολαμινών COMPT, το νευροτροφικό παράγοντα BDNF, την α4 υπομονάδα του νικοτινικού υποδοχέα της ακετυλοχολίνης CHRNA4 και μια υπομονάδα του NMDA γλουταμικού υποδοχέα GRIN2A.¹²

ΜΕΛΕΤΕΣ ΟΛΟΥ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΟΣ

Οι μελέτες όλου του γονιδιώματος - **genome wide association studies (GWAS)**- ελέγχουν > 100.000 SNPs που διανέμονται σε ολόκληρο το γονιδίωμα για πιθανή συσχέτισή τους με μια διαταραχή και προσφέρουν μια πιο ελεύθερη προσέγγιση για τον εντοπισμό γενετικών παραλλαγών σε πολύπλοκες ασθένειες. Οι μελέτες αυτές είχαν επιτυχία για μια ποικιλία νευροαναπτυξιακών και νευροεκφυλιστικών

ασθενειών όπως ο αυτισμός, η σχιζοφρένεια και η νόσος Αλτσχάιμερ. Ωστόσο, τα περισσότερα από τα ελεγχόμενα SNPs έχουν μικρό μέγεθος αποτελέσματος και η συσχέτιση με τη συνολική κληρονομικότητα της νόσου είναι μέτρια στην καλύτερη περίπτωση.

Η μελέτη IMAGE^{9,12}

Μέχρι σήμερα, έχουν υπάρξει λίγες μελέτες όλου του γονιδιώματος (GWAS) στη ΔΕΠΥ. Η πιο σημαντική μελέτη που αποτέλεσε και ένα μεγάλο βήμα στην μοριακή γενετική της ΔΕΠΥ ήταν το International Multisite ADHD Gene (IMAGE) project στο οποίο εξετάστηκαν 909 οικογένειες (οι γονείς και ένα παιδί με τη ΔΕΠΥ από καθεμία οικογένεια). Κατασκευάστηκε ένας υψηλής πυκνότητας SNP χάρτης για τα γονίδια που εμπλέκονται στη ρύθμιση των μονοπατιών των νευροδιαβιβαστών που σχετίζονται με τη ΔΕΠΥ (ντοπαμίνη, νοραδρεναλίνη, σεροτονίνη) με βάση SNPs tagging και SNPs σε γνωστές λειτουργικές περιοχές και ελέγχθηκαν συνολικά 438.784 ειδικά σχεδιασμένα tagging SNPs για την σύνδεσή τους με τη ΔΕΠΥ. Όμως δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη διάγνωση της ΔΕΠΥ στην πρώτη ανάλυση, αλλά η ανάλυση αυτή και άλλες αναλύσεις εμπλέκουν μερικά νέα γονίδια που απαιτούν περαιτέρω μελέτη. Ένα από τα γονίδια που εμπλέκονται είναι το CDH13, το οποίο είχε επίσης εμπλακεί σε ένα δεύτερο GWAS.

Η IMAGE μελέτησε επίσης τα υπάρχοντα υποψήφια γονίδια από τη βιβλιογραφία για τη ΔΕΠΥ (συνολικά 51 γονίδια). Εξέτασαν δύο ομάδες γονιδίων. Η πρώτη ομάδα περιελάμβανε γονίδια που έδειξαν σημαντική συσχέτιση με τη ΔΕΠΥ στις μετά-αναλύσεις. Αυτά είναι τα SNAP25, DRD4, SLC6A3, HTR1B, SLC6A4, και DBH. Η δεύτερη ομάδα αποτελούνταν από τα γονίδια που είχαν προταθεί από τους ερευνητές της μελέτης ως καλοί υποψήφιοι για συσχέτιση με ΔΕΠΥ. Αυτά ήταν τα εξής: NR4A2, per2, SLC6A1, DRD3, SLC9A9, HES1, ADRA2C, ADRB2, ADRA1B, DRD1, HTR1E, DDC, STX1A, ADRA1A, NFIL3, ADRA2A, ADRB1, SLC18A2, TPH1, BDNF, FADS1, FADS2, ADRBK1, ARRB1, DRD2, HTR3B, TPH2, SYT1, HTR2A, SLC6A2, ARRB2, per1, PNMT, CHRNA4, COMT, ADRBK2, CSNK1E, MAOA, MAOB, και HTR2C. Παρά το γεγονός ότι για κανένα από αυτά τα SNPs δεν επιτεύχθηκε συσχέτιση για όλο το γονιδίωμα μεμονωμένα, όταν τα SNPs για αυτά τα γονίδια αναλύθηκαν ως ομάδα, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ασθενώς συσχετίζονται με τη ΔΕΠΥ.

Από τη μελέτη IMAGE προέκυψαν τα εξής δύο σημαντικά συμπεράσματα¹¹: ένα για μια γενετική παραλλαγή του γονιδίου CDH13 που συσχετίζεται με τα συμπτώματα της ADHD και ένα για μια γενετική παραλλαγή στο GFOD1 (το γονίδιο που κωδικοποιεί για την την περιοχική της οξειδοαναγωγής της γλυκόζης-φρουκτόζης που περιέχει πρωτεΐνη 1) που συνδέεται με συμπτώματα απροσεξίας. Ένα άλλο ενδιαφέρον εύρημα της μελέτης αυτής (αν και όχι στατιστικά σημαντικό) περιλαμβάνει μια παραλλαγή στην NOS1, η οποία είχε προηγουμένως αναγνωρισθεί ως ένα υποψήφιο γονίδιο για ΔΕΠΥ. Το CDH13 ήταν μεταξύ των κορυφαίων ευρημάτων, όπως επίσης και μια παραλλαγή στο CNR1/CB1, ένα γονίδιο που είχε συσχετιστεί και παλιότερα με τη ΔΕΠΥ.

Το CDH13^{11,12,16}

Μια άλλη GWAS ενηλίκων ασθενών με ΔΕΠΥ πραγματοποιήθηκε με τη συμμετοχή 343 ενηλίκων ασθενών και 250 υγιών. Αν και δεν προέκυψαν ούτε από αυτή τη μελέτη στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις στο επίπεδο όλου του γονιδιώματος, στα ευρήματα με την υψηλότερη συσχέτιση περιλαμβάνονταν και το CDH13 γονίδιο. Αυτό το γονίδιο αναδύεται μέχρι σήμερα ως ένα από τα πιο επιβεβαιωμένα ευρήματα από τις μελέτες GWAS. Μια μετα-ανάλυση επτά μελετών έδειξε σημαντική συσχέτιση της ΔΕΠΥ σε μια περιοχή του χρωμοσώματος 16 την 16q23.1. Το γονίδιο CDH13 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 16q24 είναι ακριβώς στην περιοχή αυτή. Το CDH13 έδειξε επίσης σε GWAS συσχέτιση με φαινότυπους που σχετίζονται με τον εθισμό, ήταν μεταξύ των κορυφαίων ευρημάτων σε μια GWAS που έλεγχε διαταραχές προσωπικότητας, συσχετίστηκε με τη σχιζοφρένεια και τέλος μπορεί να περιλαμβάνει Copy Number Variants (CNVs) που σχετίζονται με τον αυτισμό. Φαίνεται να είναι ένα γονίδιο γενικού περιεχομένου, που προδιαθέτει για πολλαπλούς φαινότυπους του ΚΝΣ. Το CDH13 κωδικοποιεί για την καντχερίνη 13, μία πρωτεΐνη που εκφράζεται σε νευρώνες και ρυθμίζει τη μετανάστευση των κυττάρων και την επικοινωνία μεταξύ των κυττάρων.

Οι GWAS μελέτες μόλις πρόσφατα έχουν χρησιμοποιηθεί σε ADHD και καμία από αυτές τις πρώτες μελέτες δεν έδειξε ισχυρή συσχέτιση των SNPs στις αρχικές αναλύσεις. Αυτό υποδεικνύει ότι μια ποικιλία αλληλόμορφων μπορεί να σχετίζεται με ADHD, αλλά καθένα από αυτά με μικρό μέγεθος επίδρασης και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες συσχέτισης με επαρκή στατιστική δύναμη μέσω της αύξησης του μεγέθους του δείγματος, ή με τον προσδιορισμό πιο ομοιογενών ενδιάμεσων φαινοτύπων, ο οποίος σε διαταραχές όπως η ΔΕΠΥ με τεράστια ποικιλία συμπτωμάτων και δύσκολη κλινική ταξινόμηση μπορεί να αποδειχτεί χρήσιμος. Αν και τα ευρήματα από τις πρώτες GWAS μελέτες για τη ΔΕΠΥ δεν ήταν σημαντικά στο επίπεδο του συνολικού γονιδιώματος, η ανάλυση των υψηλά εκφραζόμενων SNPs απέδωσε στοιχεία για γονίδια που εμπλέκονται σε βασικές νευροβιολογικές διεργασίες, όπως η αρχιτεκτονική των κυττάρων και η επικοινωνία τους. Εάν επιβεβαιωθούν τα ευρήματα αυτά μπορεί να στραφεί η μελλοντική έρευνα από τα συστήματα νευροδιαβιβαστών του εγκεφάλου στην ανάπτυξη του ΚΝΣ, την ωρίμανση, τη νευρωνική μετανάστευση και την πλαστικότητα.

Αναζήτηση για χρωμοσωμικούς πολυμορφισμούς - chromosomal deletions and duplications known as copy number variants (CNVs)^{7,16}

Οι χρωμοσωμικοί πολυμορφισμοί όπου λείπουν ή επαναλαμβάνονται τμήματα του DNA και ονομάζονται στα αγγλικά copy number variants (CNVs) έχει υποτεθεί ότι εμπλέκονται σε νευροαναπτυξιακές διαταραχές. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι τα CNVs μπορεί να ευθύνονται για σημαντικό ποσοστό της κληρονομικότητας των περίπλοκων ασθενειών. Σε αντίθεση με τις αλλαγές σε μεμονωμένες βάσεις του DNA, που ονομάζονται SNPs, οι τροποποιήσεις που εξετάζονται μέσω των CNVs είναι πολύ ευρύτερες. Τα CNVs πρόσφατα βρέθηκαν να παίζουν σημαντικό ρόλο σε πολλές ασθένειες, συμπεριλαμβανομένου του αυτισμού και της σχιζοφρένειας. Ο

κάθε άνθρωπος έχει CNVs στο DNA του αλλά δεν είναι όλες οι παραλλαγές σε σημεία που να επηρεάζουν τη λειτουργία κάποιου γονιδίου. Σε ατομικό επίπεδο, κάθε CNV μπορεί να είναι σπάνιο, αλλά στο σύνολό τους, ένας συνδυασμός των παραλλαγών αυτών σε κρίσιμες περιοχές μπορεί να επιδράσει έτσι ώστε να αυξήσει τον κίνδυνο ενός ατόμου να εμφανίσει μια συγκεκριμένη ασθένεια. Στην ΔΕΠΥ μπορεί να υπάρχουν εκατοντάδες γονίδια που εμπλέκονται, μόνο μερικά από τα οποία αλλάζουν σε κάθε άτομο. Αλλά αν αυτά τα γονίδια δρουν σε παρόμοια μονοπάτια, μπορείτε να καταλήξετε σε ένα παρόμοιο φαινότυπο.

Σε μια πρόσφατη (2009)¹⁷ μελέτη οι ερευνητές ανέλυσαν τα γονιδιώματα από 335 ασθενείς με ΔΕΠΥ και τις οικογένειές τους, σε σύγκριση με πάνω από 2.000 υγιείς. Η ομάδα μελέτης διαπίστωσε παρόμοια ποσοστά CNVs και στις δύο ομάδες. Μεταξύ των CNVs που βρέθηκαν σε οικογένειες με ΔΕΠΥ, αλλά όχι σε υγιή άτομα, ένας σημαντικός αριθμός ήταν σε γονίδια που είχαν αναδειχτεί και σε άλλες νευροαναπτυξιακές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένων του αυτισμού, της σχιζοφρένειας και του συνδρόμου Tourette. Τα CNVs που βρέθηκαν σε οικογένειες με ΔΕΠΥ μεταβάλλουν επίσης γονίδια σημαντικά για ψυχονευρολογικές λειτουργίες όπως η μάθηση, η συμπεριφορά, η συναπτική διαβίβαση και η ανάπτυξη του νευρικού συστήματος.

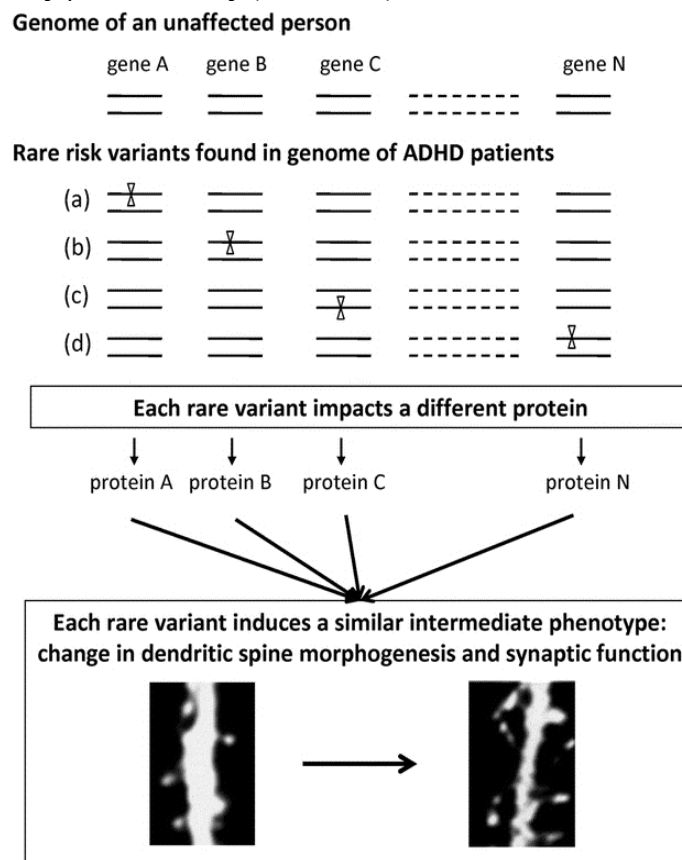
Μια επόμενη σημαντική μελέτη (2010)¹⁸ έδειξε ότι άτομα με ΔΕΠΥ έχουν πιο συχνά στο DNA τους σπάνιες μεγάλες χρωμοσωμικές παραλλαγές (ελλείμματα ή διπλασιασμούς) σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό. Η έρευνα που δημοσιεύτηκε στο lancet παρέχει την πρώτη άμεση απόδειξη ότι η ΔΕΠΥ είναι μια γενετική πάθηση. Οι επιστήμονες διαπίστωσαν ότι τα παιδιά με ΔΕΠΥ είχαν περισσότερες πιθανότητες να έχουν περισσότερες ελλείψεις ή διπλασιασμούς σε μικρά τμήματα του DNA τους από τα φυσιολογικά παιδιά. Η μελέτη εστιάστηκε σε σπάνια μεγάλα CNVs. Η μελέτη διαπίστωσε επίσης σημαντική επικάλυψη μεταξύ αυτών των τμημάτων (των CNVs) με γενετικές παραλλαγές που εμπλέκονται στον αυτισμό και τη σχιζοφρένεια, παρέχοντας ισχυρές ενδείξεις ότι η ADHD είναι μια νευροαναπτυξιακή διαταραχή - με άλλα λόγια, ότι οι εγκεφαλοι των παιδιών με την διαταραχή διαφέρουν από εκείνους των άλλων παιδιών. Στοιχεία για την πλήρη ανάλυση ήταν διαθέσιμα για 366 παιδιά με ΔΕΠΥ και 1047 controls. Συγκεκριμένα 57 μεγάλα, σπάνια CNVs εντοπίστηκαν σε παιδιά με ΔΕΠΥ και 78 στην ομάδα ελέγχου, που δείχνει σημαντικά αυξημένο ποσοστό CNVs στη ΔΕΠΥ ($p = 8,9 \times 10^{-5}$). Αυτό το αυξημένο ποσοστό των CNVs ήταν ιδιαίτερα υψηλό στα άτομα με νοητική αναπηρία ($p = 2,0 \times 10^{-6}$), αν και υπήρχε επίσης μια σημαντική αύξηση και στις περιπτώσεις χωρίς αυτή την αναπηρία ($p = 0,0077$). Μεγάλος αριθμός επαναλήψεων στο χρωμόσωμα 16p13.11 σημειώθηκε στην ΔΕΠΥ ($p = 0,0008$). CNVs που εντοπίζονται στην ομάδα της ΔΕΠΥ είναι σημαντικά εμπλουτισμένα με γονιδιακούς τόπους που έχουν αναφερθεί στο παρελθόν τόσο στον αυτισμό ($p = 0.0095$) όσο και στη σχιζοφρένεια ($p = 0,010$). Η πιο σημαντική επικάλυψη βρέθηκε σε μια συγκεκριμένη περιοχή του χρωμοσώματος 16, που έχει ήδη εμπλακεί στη σχιζοφρένεια και σε άλλες μείζονες ψυχιατρικές διαταραχές και εκτείνεται σε μια σειρά από γονίδια, εκ των οποίων το ένα είναι γνωστό ότι παίζει ρόλο στην ανάπτυξη του εγκεφάλου.

Μια επόμενη (2011)¹⁹ μελέτη δείχνει παρόμοια αποτελέσματα. Μελετήθηκαν de novo και σπάνια CNVs σε 248 ασθενείς με ΔΕΠΥ. Βρέθηκαν de novo CNVs σε 3 από 173 (1,7%) ασθενείς με ΔΕΠΥ, για τους οποίους υπήρχε DNA και από τους δύο γονείς, τα οποία επηρέαζαν γονίδια που εκφράζονται στον εγκέφαλο (DCLK2, SORCS1, SORCS3, και MACROD2). Εντοπίστηκαν επίσης σπάνια κληρονομούμενα CNVs σε 19 από τους 248 ασθενείς με ΔΕΠΥ, τα οποία ήταν απόντα στον πληθυσμό ελέγχου. Αυτά τα CNVs είτε επικαλύπτουν γενετικούς τόπους ήδη σχετιζόμενους με τη ΔΕΠΥ (για παράδειγμα, DRD5 και 15q13), είτε προσδιορίζουν νέα υποψήφια γονίδια (ASTN2, CPLX2, ZBBX, και PTPRN2). Μεταξύ αυτών των de novo και των σπάνιων κληρονομικών CNVs, υπήρξαν επίσης παραδείγματα γονιδίων (ASTN2, GABRG1, και CNTN5) που στο παρελθόν είχαν συσχετιστεί με άλλες διαταραχές, συμπεριλαμβανομένου του αυτισμού (ASD). Η επικάλυψη αυτή επιβεβαιώθηκε με ανάλυση με τα ίδια CNVs microarrays ασθενών που έπασχαν από αυτισμό και αποκαλύφθηκαν και άλλα υποψήφια κοινά γονίδια (όπως τα CHCHD3, MACROD2, και η περιοχή 16p11.2). Άρα τα σπάνια CNVs αυξάνουν τον κίνδυνο για ΔΕΠΥ και υπάρχουν ενδείξεις για την ύπαρξη κοινών υποκείμενων γονιδίων προδιάθεσης για την ΔΕΠΥ, την διαταραχή του αυτισμού και για άλλες νευροψυχιατρικές διαταραχές. Τα περισσότερα άτομα με ΔΕΠΥ έχουν, επίσης, τουλάχιστον μία άλλη κατάσταση, όπως είναι το άγχος, διαταραχές στη διάθεση, στη συμπεριφορά, ή στη γλώσσα. Έως 75 τοις εκατό των ατόμων με αυτισμό έχουν επίσης ελλείμματα προσοχής ή υπερκινητικότητα. Πολλά από αυτά τα αλληλοεπικαλυπτόμενα προβλήματα κατά πάσα πιθανότητα προέρχονται από το γεγονός ότι μοιράζονται κάποιο κοινό γενετικό κίνδυνο. Οι συνεχιζόμενες προσπάθειες για την καλύτερη σχεδίαση αναλύσεων όλου του γονιδιώματος θα είναι κρίσιμες για την κατανόηση της μοριακής γενετικής της ΔΕΠΥ.

Υπότυποι και Νευροψυχολογικοί ενδοφαινότυποι

Η κεντρική ιδέα είναι ότι η γενετική επίδραση στη ΔΕΠΥ διαμεσολαβείται από πολλά γονίδια με μικρή επίδραση. Αυτό υπογραμμίζει την ανάγκη για να εφαρμοστούν σε μελλοντικές μελέτες γονιδίων στρατηγικές που θα μπορούν να ανιχνεύσουν αυτές τις μικρές επιδράσεις. Μια τέτοια στρατηγική, η εξέταση συγκεκριμένων φαινοτύπων μπορεί να μειώσει την ετερογένεια και αρχίζει να κερδίζει έδαφος. Όμως απαιτείται περισσότερη έρευνα που να εστιάζεται για παράδειγμα είτε στους υποτύπους της ΔΕΠΥ (π.χ. υπότυπος μειωμένης προσοχής και HTR1B), είτε σε συνυπάρχουσα με τη ΔΕΠΥ ψυχοπαθολογία ή γνωστική δυσλειτουργία (π.χ. κατάθλιψη και Snar-25, δυσκολία στην ανάγνωση και ADRA2A), είτε σε αλληλεπιδράσεις γονιδίων-περιβάλλοντος (π.χ. προγεννητικοί ή ψυχολογικοί παράγοντες κινδύνου για την ADHD και SLC6A3)¹². Πρόσφατα γενετικά ευρήματα δείχνουν ότι πολλά διαφορετικά γονίδια θα μπορούσαν να έχουν, μέσω σπάνιων παραλλαγών τους, ένα παρόμοιο αντίκτυπο σε συμπλέγματα πρωτεϊνών. Τροποποιήσεις των πρωτεϊνών σε νευρωνικές δομές, θα

μπορούσαν να αντιπροσωπεύουν ένα ενδιάμεσο φαινότυπο που οδηγεί σε μια ανώμαλη συναπτική διαβίβαση. Ένα βασικό θέμα για μελλοντική έρευνα είναι να κατανοήσουμε πώς μια ποικιλία νευροψυχιατρικών φαινοτύπων μπορεί να παραχθεί από επικαλυπτόμενους γονότυπους (εικόνα 2).



Εικόνα 2 : κοινός φαινότυπος (αλλαγή στη μορφογένεση των δενδριτών) μπορεί να προκύψει από διαφορετικούς γονότυπους. Πηγή⁷: Purper D et al, Neurobiology of ADHD, Pediatric Research 2011

Είναι επίσης πιθανό ότι η γενετική έρευνα θα επωφεληθεί από την μελέτη των ενδοφαινοτύπων όπως προκύπτουν από τη νευροψυχολογική λειτουργία και την απεικόνιση του εγκεφάλου. Για παράδειγμα τα γνωστικά ελλείμματα έχουν εντοπιστεί σταθερά στα άτομα με ΔΕΠΥ και είναι πιθανόν να αποτελούν δείκτες των νευρωνικών δυσλειτουργιών της διαταραχής. Συγκριτικά με άτομα ελέγχου, τα άτομα με ΔΕΠΥ δείχνουν ελλείμματα σε εκτελεστικά καθήκοντα, ιδιαίτερα σε εκτελεστικά καθήκοντα που αφορούν τον έλεγχο, έχουν μεταβλητή ταχύτητα απόκρισης και παρουσιάζουν μεγάλη μεταβλητότητα κινητικής απόκρισης και συγχρονισμού. Τα γνωστικά ελλείμματα στη ΔΕΠΥ έχουν δείξει να επιμένουν στη διάρκεια του χρόνου, ακόμα και σε άτομα που δείχνουν ύφεση των συμπτωμάτων. Δίδυμα αδέρφια παιδιών με ΔΕΠΥ τα οποία δεν πάσχουν τα ίδια από τη διαταραχή εμφανίζουν χειρότερες επιδόσεις από τον πληθυσμό ελέγχου στην πλειονότητα των νευροψυχολογικών δοκιμασιών. Τα αποτελέσματα έδειξαν διαφορές στην ποικιλομορφία ανταπόκρισης, στον έλεγχο αναστολών και στην ταχύτητα εκτέλεσης καθηκόντων.⁷

Ο διαταραγμένος έλεγχος γνωστικών λειτουργιών σε ασθενείς με ΔΕΠΥ φαίνεται να

είναι ένας καλός υποψήφιος ενδοφαινότυπος καθώς το έλλειμμα στις γνωστικές λειτουργίες είναι το πιο σταθερό και πιθανώς το πιο καθιερωμένο εύρημα που συνδέεται με τη ΔΕΠΥ, μπορεί να μετρηθεί με διάφορες νευροψυχολογικές δοκιμασίες, αναγνωρίζεται και στους πάσχοντες και στους μη πάσχοντες συγγενείς τους και συνδέεται με τις επιβεβαιωμένες δομικές αλλαγές που έχουν προκύψει από τη νευροαπεικόνιση και αφορούν τη ντοπαμινεργική οδό μεταξύ μετωπιαίου φλοιού και ραβδωτού σώματος.²⁰ Γονίδια που έχουν συσχετιστεί με ελλείμματα στη γνωστική λειτουργία είναι τα DRD4 και DAT1 γονίδια.

Σε μια μελέτη ανάλυσης όλου του γονιδιώματος (Rommelse et al.²¹) βρέθηκαν δύο σημαντικές συσχετίσεις με συγκεκριμένα κλινικά χαρακτηριστικά της ΔΕΠΥ. Η μία αφορούσε συσχέτιση του κινητικού συγχρονισμού με το χρωμόσωμα 2q21.1 (LOD σκορ: 3.944) και η άλλη συσχέτιση του Digit Span τεστ (ένα τεστ απομνημόνευσης αριθμών) και του χρωμοσώματος 13q12.11 (LOD σκορ: 3.959).

Υπάρχουν μελέτες απεικόνισης επίσης που μελετούν οικογενειακά μοτίβα της εγκεφαλικής δομής και λειτουργίας. Μέσω αυτών μπορεί να προκύψουν ενδοφαινότυποι εγκεφάλου που περιλαμβάνουν χαρακτηριστικά του εγκεφάλου που είναι κοινά για ασθενείς με ΔΕΠΥ και τους συγγενείς τους και πιθανόν να εμπλέκονται με τη διαταραχή. Τα μοτίβα ενεργοποίησης του κοιλιακού προμετωπιαίου φλοιού και της μειωμένης δραστηριότητας του ραβδωτού σώματος έχουν αναγνωριστεί ως πιθανοί υποψήφιοι ενδοφαινότυποι εγκεφάλου, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, σε συσχέτιση με την έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών. Άλλοι πιθανοί ενδοφαινότυποι που προκύπτουν από νευροαπεικονιστικές μελέτες είναι αυτοί που σχετίζονται με δομικές ανωμαλίες της παρεγκεφαλίδας, σε συνδυασμό με έκπτωση των λειτουργιών που απαιτούν συγχρονισμό σε άτομα με ΔΕΠΥ, και αυτοί που συνδέονται με το λιμβικό σύστημα του εγκεφάλου και πιθανόν και με τις οδούς της σεροτονίνης.²⁰

Η εξέταση των νευροψυχολογικών ενδοφαινοτύπων είναι μια πολλά υποσχόμενη μέθοδος για τον εντοπισμό πιο ομοιογενών υποομάδων ασθενών, αυξάνοντας τη δυνατότητα να ανιχνευθούν μικρές γενετικές επιδράσεις που εμπλέκονται στην αιτιολογία της ΔΕΠΥ.

Αλληλεπιδράσεις γονιδίων-περιβάλλοντος.

Οι αλληλεπιδράσεις γονιδίων-περιβάλλοντος (GxE) λειτουργούν με δύο τρόπους: 1) ένας γενετικός παράγοντας μπορεί να αυξήσει ή να μειώσει την επίδραση ενός συγκεκριμένου περιβαλλοντικού παράγοντα και 2) ένας περιβαλλοντικός παράγοντας μπορεί να ενεργοποιήσει μια γενετική επίδραση. GxE αλληλεπιδράσεις μπορεί να ευθύνονται για σημαντικό ποσοστό της κλινικής ετερογένειας της ADHD. GxE έχουν αναφερθεί μεταξύ συγκεκριμένων γενετικών παραλλαγών και περιβαλλοντικών παραγόντων, όπως το κάπνισμα της μητέρας και της χρήσης αλκοόλ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το χαμηλό βάρος γέννησης, την εποχή γέννησης και τις ψυχοκοινωνικές αντιξοότητες.²² Μερικά από αυτά τα ευρήματα GxE δεν επιβεβαιώθηκαν, αλλά συνολικά τα αποτελέσματα φαίνεται να συμφωνούν (κυρίως για τους ψυχοκοινωνικούς παράγοντες σε σχέση με τους προγεννητικούς)

και να είναι συμβατά με ένα μοντέλο προδιάθεσης -stress, σύμφωνα με το οποίο οι γενετικοί παράγοντες έχουν μεγαλύτερη επίδραση στην εμφάνιση ADHD όταν τα γενετικά ευπαθή άτομα εκτίθενται σε περιβάλλοντα υψηλού κινδύνου.²³

Η νευροαπεικόνιση επίσης μπορεί να συμβάλει στην κατανόηση των γενετικών επιδράσεων σχετικά με τη λειτουργία του εγκεφάλου και τη δομή του αλλά και να παράσχει κατανόηση των περιβαλλοντικών επιπτώσεων ή GxE, μέσω της ανάδειξης των αναπτυξιακών διαταραχών κατά το πέρασμα του χρόνου που έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με ΔΕΠΥ.

Φαρμακολογικές θεραπείες και νευροβιολογία στην ADHD⁷

Οι φαρμακολογικές θεραπείες της ΔΕΠΥ στοχεύουν στη βελτιστοποίηση της σηματοδότησης των κατεχολαμινών στον προμετωπιαίο φλοιό. Οι μηχανισμοί δράσης των διεγερτικών [μεθυλφαινιδάτης (MPH) και αμφεταμίνες] περιλαμβάνουν τον αποκλεισμό των ντοπαμινεργικών SLC6A3/DAT και νοραδρενεργικών SLC6A2/NET μεταφορέων, την αναστολή της μονοαμινοξειδάσης και την αυξημένη έκλυση των κατεχολαμινών. Τα διεγερτικά δρουν κυρίως στους D1 ντοπαμινεργικούς υποδοχείς στον προμετωπιαίο φλοιό και στους D2 υποδοχείς στο ραβδωτό σώμα. Η ατομοξετίνη, ένα μη διεγερτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται στη ΔΕΠΥ, εμποδίζει τον μεταφορέα της νοραδρεναλίνης και αυξάνει τα επίπεδα τόσο της νοραδρεναλίνης όσο και της ντοπαμίνης στον προμετωπιαίο φλοιό. Η γκουανφασίνη, ένα άλλο μη διεγερτικό φάρμακο δρα σε μετασυναπτικούς άλφα-2 υποδοχείς και ενισχύει τη νοραδρενεργική διαβίβαση.

Τα θεραπευτικά αποτελέσματα της ντοπαμινεργικής διέγερσης φαίνεται ότι οφείλονται στην αποδυνάμωση των ακατάλληλων συνδέσεων (με αποτέλεσμα μια μείωση του "θορύβου"), ενώ η αυξημένη νοραδρενεργική μετάδοση μπορεί να ενισχύσει τις κατάλληλες συνδέσεις (δηλαδή να αυξήσει το ωφέλιμο σήμα). Οι υπάρχουσες γνώσεις σχετικά με τους νευροβιολογικούς μηχανισμούς των φαρμακολογικών θεραπειών για την ADHD υποδηλώνουν ότι τα διεγερτικά έχουν σημαντική επίδραση στα ελλείμματα προσοχής και στα κινητικά συμπτώματα και τα μη διεγερτικά είναι πιθανό να έχουν μια πιο συγκεκριμένη επίδραση στον προμετωπιαίο φλοιό.

Η βελτίωση και η προσαρμογή των θεραπειών στις ανάγκες του ατόμου είναι ο στόχος των φαρμακογενετικών προσεγγίσεων. Αυτές αφορούν μελέτες για τους γενετικούς παράγοντες που εμπλέκονται στη φαρμακοδυναμική και στη φαρμακοκινητική και που θα μπορούσαν να εξηγήσουν τη διακύμανση της ανταπόκρισης στη θεραπεία ή την ανοχή ή όχι της φαρμακευτικής αγωγής. Μια μετα-ανάλυση των μελετών φαρμακογενετικής για το SLC6A3/DAT1 σε συνολικά 475 ασθενείς έδειξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του ενός συγκεκριμένου γονότυπου και χαμηλής ανταπόκρισης στη μεθυλφαινιδάτη (MPH). Πρόσφατα, μια παραλλαγή της καρβοξυλεστεράσης 1, (το κύριο ένζυμο που μεταβολίζει την MPH), βρέθηκε που σχετίζεται με τη δόση που απαιτείται για την ανταπόκριση στη θεραπεία. Ασθενείς ετεροζυγώτες απαιτούν χαμηλότερες δόσεις για τη βέλτιστη θεραπεία σε σύγκριση με ομοζυγώτες. Μέχρι σήμερα, μόνο ένα GWAS έγινε σε

σχέση με την ανταπόκριση στη θεραπεία με MPH, αλλά απέτυχε να προσδιορίσει δείκτες με στατιστική σημαντικότητα. Δύο μελέτες συσχέτισαν τη φαρμακογενετική επίδραση στο κυτόχρωμα P450 2D6 (CYP2D6) και τα γονίδια για το SLC6A2/NET1. Η πρώτη έδειξε ότι συγκεκριμένα αλληλόμορφα του γονιδίου CYP2D6, που εμπλέκονται στο γρήγορο ή αργό μεταβολισμό συσχετίστηκαν με μικρότερη ή μεγαλύτερη μείωση στα συμπτώματα ΔΕΠΥ αντίστοιχα. Η δεύτερη μελέτη έγινε σε δύο ομάδες ασθενών, και αναγνώρισε πολυμορφισμούς στο γονίδιο SLC6A2/NET1 που σχετίζονται με την κλινική ανταπόκριση στην ατομοξετίνη σε άτομα με ΔΕΠΥ. Σε συνδυασμό οι αναλύσεις κλινικής ανταπόκρισης στις φαρμακολογικές παρεμβάσεις, η φαρμακογενετική και η λειτουργία του εγκεφάλου όπως προκύπτει από τις μελέτες απεικόνισης είναι πιθανό να βελτιώσουν περαιτέρω τη γνώση για τη ΔΕΠΥ και τη θεραπεία της.

ΝΕΥΡΟΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ

Αρκετές τεχνικές απεικόνισης έχουν χρησιμοποιηθεί για να διερευνήσουν τη δομή και τη λειτουργία του εγκεφάλου σε άτομα με ΔΕΠΥ. Λαμβάνοντας υπόψη τα ηθικά ζητήματα που τίθενται από τη χρήση της υπολογιστικής τομογραφίας (CT) ή την τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) ή εκπομπής φωτονίων (SPECT) σε παιδιά, η μαγνητική τομογραφία (MRI) έχει κερδίσει γρήγορα μια περίοπτη θέση στην έρευνα νευροαπεικόνισης της ΔΕΠΥ.²² Σήμερα είμαστε σε θέση μέσω της συνεχούς αναβάθμισης των απεικονιστικών τεχνικών να γνωρίζουμε αρκετά πράγματα για τον εγκέφαλο των πασχόντων σε σύγκριση με τους υγιείς.

Δομικές αλλαγές στους εγκεφάλους των παιδιών με ΔΕΠΥ ²²

Η μορφολογική μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (MRI δηλαδή για την εκτίμηση των μορφολογικών λεπτομερειών του εγκεφάλου) έχει αυξήσει σε μεγάλο βαθμό τις γνώσεις μας για την ανατομία του εγκεφάλου σε παιδιά με ΔΕΠΥ. Πολλά νευροαπεικονιστικά στοιχεία υπάρχουν που να υποδηλώνουν την παρουσία δομικών ανωμαλιών στους εγκεφάλους των παιδιών με ΔΕΠΥ. Οι αρχικές έρευνες εντόπισαν σημαντικές διαφορές στο κυρίως στο μετωπιοαραβδωτό δίκτυο των παιδιών με ΔΕΠΥ. Ωστόσο, έκτοτε έχει καταστεί σαφές ότι και άλλες περιοχές του εγκεφάλου μπορεί να παρουσιάζουν μορφολογικές αλλοιώσεις, συμπεριλαμβανομένων των λοβών της παρεγκεφαλίδας, των κροταφοβρεγματικών λοβών, των βασικών γαγγλίων και του μεσολοβίου. Οι διαφοροποιήσεις αυτές αφορούν κυρίως τα παρακάτω:

1.Μείωση του όγκου ²²

Από τα πρώτα νευροαπεικονιστικά ευρήματα που προέκυψαν φάνηκε ότι τα άτομα με ΔΕΠΥ έχουν την τάση να εμφανίζουν μείωση του εγκεφαλικού όγκου είτε συνολικά είτε μεμονωμένα σε κάποιες περιοχές. Μια μελέτη του 2002 διαπίστωσε ότι τα παιδιά με ΔΕΠΥ είχαν 3-4 % μικρότερο όγκο εγκεφάλου.²⁴ Όμως τα παιδιά που έπαιρναν φάρμακα για ΔΕΠΥ είχαν παρόμοιο εγκεφαλικό όγκο σε ορισμένες περιοχές.

Σε μια μελέτη τα αγόρια με ΔΕΠΥ εμφάνισαν σημαντικά μικρότερο όγκο στα βασικά γάγγλια σε σχέση με τα τυπικά αναπτυσσόμενα παιδιά.²⁵ Μείωση του όγκου παρατηρήθηκε άμφω στην κεφαλή και το σώμα του κερκοφόρου, στο πρόσθιο κέλυφος καθώς και στην αριστερή πρόσθια ωχρά σφαίρα και στο δεξί κοιλιακό κέλυφος. Αύξηση του όγκου παρατηρήθηκε πιθανών αντισταθμιστικά κυρίως στο οπίσθιο κέλυφος. Δεν υπήρχαν τέτοιες διαφορές στα κορίτσια με ΔΕΠΥ. Το πρότυπο της μείωσης του όγκου των βασικών γαγγλίων σε αγόρια με ΔΕΠΥ φαίνεται να σχετίζεται με αποκλίσεις από την τυπική ανάπτυξη του εγκεφάλου που επηρεάζουν τα μονοπάτια μεταξύ του μετωπιαίου φλοιού και των κεντρικών εγκεφαλικών δομών, συμπεριλαμβανομένων των κυκλωμάτων στον προκινητικό, οφθαλμοκινητικό και προμετωπιαίο φλοιό. Περαιτέρω έρευνες με μελέτες συμπεριφοράς θα βοηθήσουν να διακρίνουμε για ποιες εργασίες είναι υπεύθυνα αυτά τα κυκλώματα και πόσο συνεισφέρουν στην τάση για απώλεια του ελέγχου, που είναι χαρακτηριστικό της ΔΕΠΥ.

Η πρώτη μετά-ανάλυση μελετών μαγνητικής τομογραφίας σε άτομα με ΔΕΠΥ έδειξε ότι οι περιοχές του εγκεφάλου που εμφανίζουν τη μεγαλύτερη ογκομετρική μείωση σε σχέση με τον πληθυσμό ελέγχου περιλαμβάνουν: την οπίσθια και κάτω περιοχή του σκόληκα της παρεγκεφαλίδας, μια περιοχή του μεσολοβίου, το δεξιό κερκοφόρο πυρήνα, το συνολικό εγκεφαλικό όγκο και τον όγκο του δεξιού ημισφαιρίου. Ωστόσο, επειδή πολλές μελέτες δεν κατέγραψαν αν τα άτομα υπόκειντο σε φαρμακευτική αγωγή δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο τα φάρμακα να έχουν επηρεάσει, τουλάχιστον εν μέρει, τις ογκομετρικές καταγραφές του εγκεφάλου ασθενών με ΔΕΠΥ. Ένας άλλος περιορισμός σε αυτή τη μετά-ανάλυση είναι ότι οι μελέτες που επιλέχθηκαν ήταν μόνο από τις περιοχές ενδιαφέροντος που είχαν εξαρχής οριστεί.

Τώρα έχουμε τη δυνατότητα να πραγματοποιούμε Voxel based morphometry (VBM). Η μορφομετρία που βασίζεται σε Voxel είναι μια τεχνική νευροαπεικονιστικής ανάλυσης που επιτρέπει την έρευνα εντοπισμένων διαφορών χρησιμοποιώντας τη στατιστική προσέγγιση της χαρτογράφησης των στατιστικών παραμέτρων. Στην παραδοσιακή μορφομετρία ο όγκος μετριέται διαχωρίζοντας από τις εικόνες περιοχές ενδιαφέροντος στις οποίες στη συνέχεια υπολογίζεται ο εσωκλειόμενος όγκος. Η VBM καταγράφει ένα πρότυπο για όλο τον εγκέφαλο έτσι ώστε κάθε σημείο να αναπαριστά το μέσο όρο του ίδιου και των γειτονικών του. Έτσι ο όγκος συγκρίνεται ευκολότερα και με μεγάλη ακρίβεια.

Μια μετά-ανάλυση σε λίγες VBM μελέτες διαπίστωσε ότι μόνο η απώλεια όγκου στο δεξιό κέλυφος ήταν στατιστικά σημαντική, αν και τα συμπεράσματα αυτής της έκθεσης δεν θα πρέπει να θεωρηθούν οριστικά λόγω διαφόρων περιορισμών.

Η πιο πρόσφατη VBM μετά-ανάλυση²⁶ διαπίστωσε ότι τα άτομα με ΔΕΠΥ είχαν μια σημαντική συνολική μείωση στον όγκο της φαιάς ουσίας, κυρίως στο ΔΕ φακοειδή πυρήνα με επέκταση έως τον κερκοφόρο πυρήνα. Η αύξηση της ηλικίας και η θεραπεία με διεγερτικά σχετίστηκαν με πιο φυσιολογικές τιμές σε αυτή την περιοχή, όπως θα αναλύσουμε πιο διεξοδικά παρακάτω.

Τέλος, μελέτες που εξετάζουν το σχήμα των δομών του εγκεφάλου αρχίζουν να

αναφέρουν ανωμαλίες σε δομές όπως η αμυγδαλή και ο θάλαμος, παρέχοντας έτσι νευροβιολογικά στοιχεία που υποστηρίζουν τις συναισθηματικές και τις πολύπλοκες αισθητηριακές μεταβολές που περιγράφονται συχνά στα παιδιά με ΔΕΠΥ.

Οι μορφολογικές μεταβολές που απαντώνται σε παιδιά με ΔΕΠΥ είναι απίθανο να είναι απόρροια των συμπτωμάτων της διαταραχής, δεδομένου ότι μη νοσούντες συγγενείς πρώτου βαθμού εμφανίζουν επίσης παρόμοιες, αν και λιγότερο έκδηλες, αλλαγές στην εγκεφαλική φαιά και λευκή ουσία.

2. Λέπτυνση του φλοιού²²

Πέρα από τον όγκο υπάρχουν και άλλα μορφολογικά στοιχεία που έχουν μελετηθεί. Μελέτες που επικεντρώνονται στην αρχιτεκτονική του εγκεφάλου υποδηλώνουν ότι σε ασθενείς με ΔΕΠΥ παρατηρείται συνολικά λέπτυνση του φλοιού, μειώσεις στην πυκνότητα του προμετωπιαίου φλοιού, μείωση στη συνολική επιφάνεια και μείωση των πτυχώσεων του φλοιού. Φαίνεται ότι η λέπτυνση του φλοιού είναι ένα σημαντικό εύρημα σε παιδιά και εφήβους με ADHD και μάλιστα ο βαθμός της λέπτυνσης του φλοιού συσχετίζεται με την σοβαρότητα των συμπτωμάτων υπερκινητικότητας και παρορμητικότητας.

Μια πρόσφατη μελέτη VBM σε νεαρούς ενήλικες²⁷ (μέσος όρος ηλικίας ~ 20 ετών) διαπίστωσε ότι τα άτομα με ΔΕΠΥ είχαν πολύ λιγότερη φαιά ουσία στην δεξιά κάτω μετωπιαία έλικα, γεγονός που σχετίζεται με χειρότερα αποτελέσματα στις μετρήσεις ταχύτητας επεξεργασίας, αναστολής απάντησης και ποικιλομορφίας απαντήσεων σε σύγκριση με μάρτυρες.

Γενικά οι μέχρι τώρα μελέτες έχουν δείξει μια αναπτυξιακή καθυστέρηση στο πάχος του φλοιού σε άτομα με ΔΕΠΥ, με μεγαλύτερες διαφορές στην ωρίμανση του μέσου προμετωπιαίου φλοιού. Είναι ενδιαφέρον ότι ομαλοποίηση των όγκων σε περιοχές του εγκεφάλου όπως ο βρεγματικό φλοιός και ο ιππόκαμπος σχετίζεται με παράλληλη βελτίωση της εικόνας των συμπτωμάτων, ενώ η προοδευτική απώλεια του όγκου της παρεγκεφαλίδας και του ιππόκαμπου συσχετίζεται με επίμονα συμπτώματα⁷.

3. Αλλαγές στη λευκή ουσία²²

Πρόοδος έχει σημειωθεί και στη μελέτη της λευκής ουσίας. Ο όγκος της λευκής ουσίας (οι συνδέσεις δηλαδή μεταξύ των διαφόρων περιοχών του εγκεφάλου) συνήθως γίνονται περισσότερες όταν το παιδί μεγαλώνει. Τα παιδιά με ΔΕΠΥ που ποτέ δεν είχαν λάβει φαρμακευτική αγωγή είχαν ένα ασυνήθιστα μικρό όγκο λευκής ουσίας.

Οι πρόσφατες μελέτες χρησιμοποιούν diffusion tensor imaging (DTI) και είναι σε θέση να παρέχουν ποσοτικές πληροφορίες σχετικά με τη δομή και την αρχιτεκτονική των λευκών ινών, ξεπερνώντας έτσι τα όρια των προηγούμενων μελετών που διερευνούσαν το σύνολο του όγκου της εγκεφαλικής λευκής ουσίας, χωρίς να μπορούν να εκτιμήσουν συγκεκριμένες διαδρομές ινών. Η τεχνική αυτή βασίζεται στις διαφορές στη διάχυση του νερού και άλλων μορίων καθώς περνούν διαμέσου των νευρικών ινών με διαφορετική ταχύτητα ανάλογα με τον προσανατολισμό τους. Μέχρι στιγμής, οι διαθέσιμες μελέτες DTI σε παιδιά δείχνουν ότι έχουν μεταβληθεί δομικά οι συνδέσεις ανάμεσα σε περιοχές που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της

ΔΕΠΥ. Αυτές περιλαμβάνουν: οδούς νευρικών ινών στη δεξιά προκίνητική περιοχή και στην περιοχή του δεξιού ραβδωτού σώματος, στο δεξιό εγκεφαλικό μίσχο, στο αριστερό μέσο παρεγκεφαλιδικό σκέλος, στην αριστερή παρεγκεφαλίδα και στις αριστερές βρεγματοϊνιακές περιοχές, στον ισθμό του μεσολοβίου και σε άλλες περιοχές.

Σε μια μελέτη που εξετάστηκαν δεκαπέντε ασθενείς με ΔΕΠΥ (υπότυπος μειωμένης προσοχής) και 15 φυσιολογικοί συμμετέχοντες, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς με ΔΕΠΥ είχαν σημαντική μείωση του όγκου της λευκής ουσίας ($P = 0.04$), και μια τάση προς μείωση του όγκου των δομών του εγκεφάλου εκτός από το κέλυφος και την ωχρά σφαίρα.²⁸ Επίσης οι ασθενείς με ΔΕΠΥ είχαν λέπτυνση του φλοιού στις μετωπιαίες περιοχές άμφω και στο φλοιό της δεξιάς έλικας του προσαγωγίου. Οι ασθενείς με ΔΕΠΥ είχαν σημαντικά μειωμένη λειτουργική σύνδεση στον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου, στον οπίσθιο φλοιό του προσαγωγίου, στον έξω προμετωπιαίο φλοιό και στο θάλαμο, αλλά αυξημένη λειτουργική συνδεσιμότητα στον οπίσθιο έσω μετωπιαίο φλοιό άμφω.

Συμπερασματικά οι αρχικές δομικές μελέτες απεικόνισης επικεντρώθηκαν στη μορφολογία λίγων διακριτών περιοχών του εγκεφάλου, ενώ η τρέχουσα έρευνα δείχνει ότι υπάρχουν πολύπλευρες μορφολογικές αλλοιώσεις σε ένα πολύπλοκο δίκτυο διαφόρων περιοχών του εγκεφάλου (βλέπε εικόνα 5β).

4.Λειτουργικές μεταβολές σε εγκεφάλους των παιδιών με ΔΕΠΥ ²²

Η λειτουργική μαγνητική τομογραφία (fMRI) είναι μια απεικονιστική τομογραφία που μπορεί να καταγράφει και τη δραστηριότητα εντοπισμένων περιοχών του εγκεφάλου, μέσω του εντοπισμού των αλλαγών στη ροή του αίματος προς τις περιοχές αυτές (που αντικατοπτρίζει την ανάγκη για παροχή ενέργειας και άρα τη λειτουργική τους κατάσταση). Η λειτουργική μαγνητική τομογραφία (fMRI) παρέχει ένα τρόπο μέτρησης της δραστηριότητας εγκεφαλικών περιοχών που ασχολούνται με ειδικά καθήκοντα σε σύγκριση με την κατάσταση ηρεμίας. Υπάρχει ραγδαία αύξηση του αριθμού των εργασιών που βασίζονται σε μελέτες με fMRI στη ΔΕΠΥ τα τελευταία χρόνια.

Σε μια μετά-ανάλυση των μελετών με fMRI βρέθηκε σημαντική μείωση της δραστηριότητας (σε άτομα με ΔΕΠΥ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου) σε μετωπιαίες περιοχές, (συμπεριλαμβανομένου του πρόσθιου προσαγωγίου, του προμετωπιαίου φλοιού και του οπισθοκογχικού μετωπιαίου φλοιού), καθώς και σε άλλες σχετικές περιοχές, όπως τμήματα των βασικών γαγγλίων, το θάλαμο και το βρεγματικό φλοιό. Αυτά τα ευρήματα συμφωνούν γενικά με τις δομικές ανωμαλίες που αναφέρθηκαν προηγουμένως.

Επιπλέον, στη μετά-ανάλυση βρέθηκε ότι ορισμένες περιοχές (ειδικότερα μετωπιαίες και βρεγματικές περιοχές, διαφορετικές από εκείνες που είχαν δείξει μειωμένη ενεργοποίηση) είχαν υπερδραστηριοποιηθεί σε άτομα με ΔΕΠΥ σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Αυτό μπορεί να αντανακλά την ύπαρξη αντισταθμιστικών μηχανισμών. Ωστόσο, μπορεί επίσης να είναι μία έκφραση ενός παθολογικού δικτύου που αντίθετα από το αναμενόμενο εμφανίζει υψηλή εγκεφαλική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της ανάπαυσης και ένα μειωμένο επίπεδο ενεργοποίησης κατά τη διάρκεια

εκτέλεσης πιο απαιτητικών εργασιών. Η αυξημένη αυτή δραστηριότητα στην ηρεμία μπορεί να παρεμποδίζει τη σωστή ενεργοποίηση κατά την εργασία.

Οι ερευνητές στον τομέα αυτό επικεντρώνονται τώρα στη μελέτη της συνδεσιμότητας μεταξύ των περιοχών μέσα από τις οποίες διανέμονται πολύπλοκα δίκτυα. Περιοχές του εγκεφάλου όπως οι μετωπιαίοι και οι βρεγματικοί λοβοί, τα βασικά γάγγλια, η παρεγκεφαλίδα, ο ιππόκαμπος, και το μεσολόβιο συμμετέχουν σε λειτουργικά δίκτυα που σχετίζονται με ΔΕΠΥ. Μια λεπτομερής εξέταση των εν λόγω δικτύων δείχνει ότι συγκεκριμένες αλλαγές στις δομές του εγκεφάλου και των νευρωνικών δικτύων μπορεί να οδηγήσει σε φαινοτύπους του εγκεφάλου που μοιάζουν με ΔΕΠΥ. Για παράδειγμα, μια μελέτη με fMRI σε παιδιά και εφήβους με ΔΕΠΥ έδειξε μειωμένη συνδεσιμότητα στο μέτωπο-ραβδωτό-βρεγματικό-παρεγκεφαλιδικό δίκτυο. Η συνδεσιμότητα ομαλοποιήθηκε από τη μεθυλφαινυδάτη (MPH), εκτός από το βρεγματο-παρεγκεφαλιδικό λειτουργικό κύκλωμα.

Εκτός από τη μελέτη της λειτουργικής σύνδεσης των περιοχών του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια της εκτέλεσης των εργασιών, μια σχετικά νέα προσέγγιση είναι η εκτίμηση της λειτουργικής συνδεσιμότητας κατά τη διάρκεια της κατάστασης ηρεμίας. Προκαταρκτικά στοιχεία υποστηρίζουν την προαναφερθείσα παθολογική ενεργοποίηση, στην οποία ανώμαλη και επίμονη δραστηριότητα σε δίκτυα που συνήθως ενεργοποιούνται κατά τη διάρκεια της ανάπαυσης παρεμβαίνουν με τα νευρωνικά κυκλώματα που κανονικά ενεργοποιούνται την ώρα εκτέλεσης καθηκόντων. Μια μελέτη μάλιστα κατέδειξε ότι τα παιδιά με ΔΕΠΥ είχαν δυσλειτουργική συνδεσιμότητα στις περιοχές που σχετίζονται με την ενεργοποίηση, σε σύγκριση με τα παιδιά χωρίς ΔΕΠΥ.

5. Αναπτυξιακές αλλαγές στους εγκεφάλους των παιδιών με ΔΕΠΥ ²²

Πρωτοποριακές δομικές μελέτες απεικόνισης έχουν ρίξει φως στις αναπτυξιακές ανωμαλίες του εγκεφάλου στη ΔΕΠΥ. Στη μεγαλύτερη από αυτές τις μελέτες διαπιστώθηκε ότι η προδιαγεγραμμένη ακολουθία ανάπτυξης σε όλες τις περιοχές του φλοιού ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες των παιδιών (τα παιδιά με ΔΕΠΥ και τα υγιή μάρτυρες). Ωστόσο, η μέση ηλικία κατά την οποία στο 50% των σημείων αιχμής στο φλοιό είχε επιτευχθεί το μέγιστο πάχος στα παιδιά με ΔΕΠΥ ήταν τα 10,5 έτη, ενώ στα υγιή παιδιά ήταν τα 7,5 χρόνια. Η καθυστέρηση ήταν περισσότερο εμφανής σε προμετωπιαίες περιοχές σημαντικές για τον έλεγχο των γνωστικών διαδικασιών. Σε άλλες σχετικές μελέτες φάνηκε ότι η επίμονη ΔΕΠΥ χαρακτηρίζεται από μια αποκλίνουσα αναπτυξιακή τροχιά, ενώ η ύφεση των συμπτωμάτων συσχετίζεται με την άμβλυνση των ανατομικών ελλειμμάτων.

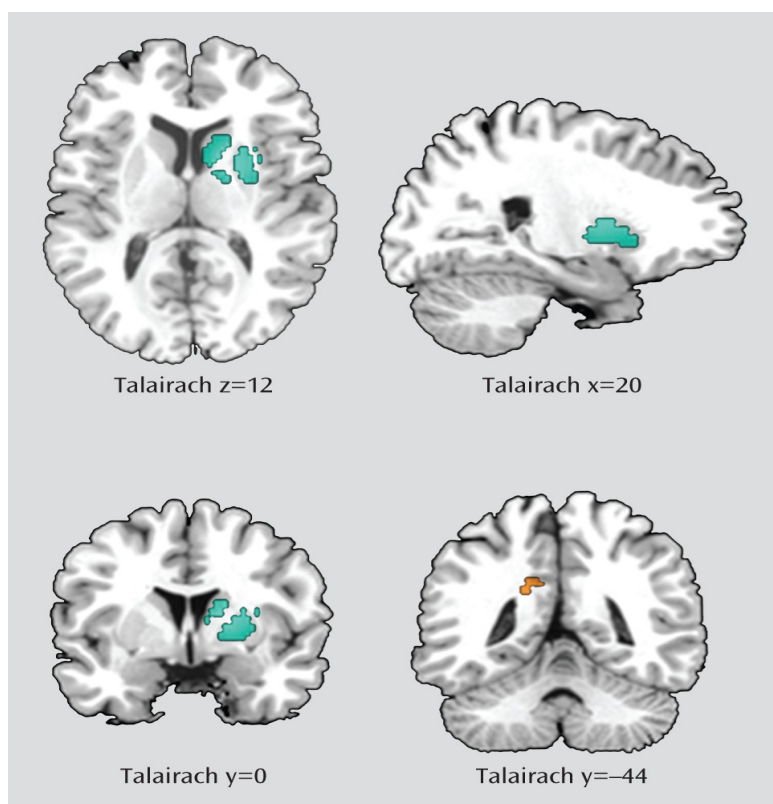
Οι αναπτυξιακές πτυχές επίσης φωτίζονται και σε λειτουργικές απεικονιστικές μελέτες. Για παράδειγμα παιδιά με ΔΕΠΥ βρέθηκαν να έχουν ανώμαλες λειτουργικές συνδέσεις σε τμήματα του δικτύου που ενέχεται στην ενεργοποίηση, γεγονός που υποδηλώνει ότι εσφαλμένη ή ελλιπής ωρίμανση του δικτύου συμβάλλει στην παθοφυσιολογία της ΔΕΠΥ.

Μια πρόσφατη μελέτη που επικεντρώθηκε στην ανάπτυξη του μεσολοβίου σε παιδιά με ΔΕΠΥ σε σύγκριση με υγιή παιδιά έδειξε ότι υπάρχουν διαφορετικοί ρυθμοί ανάπτυξης στο πρόσθιο μεσολόβιο σε δεξιόχειρες με ΔΕΠΥ σε σχέση με τα τυπικά

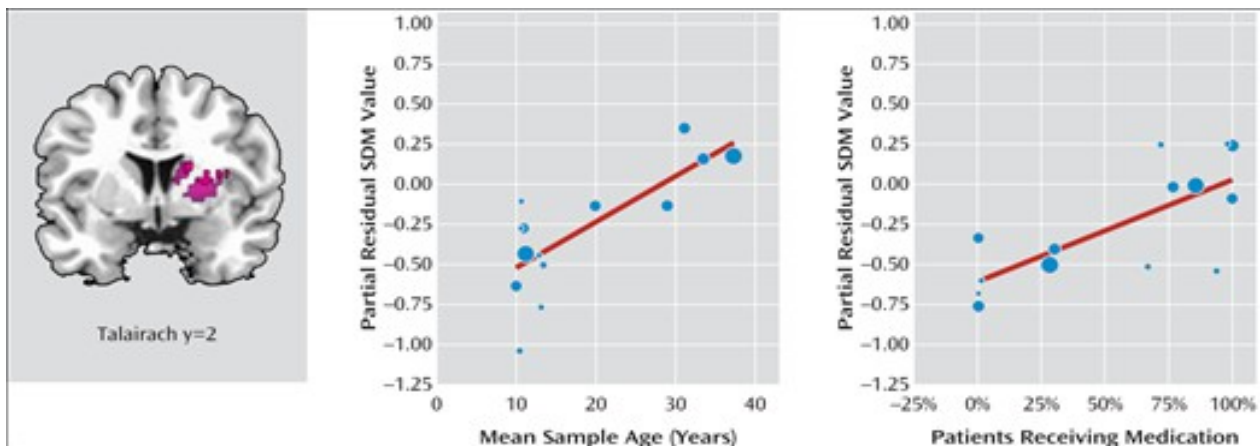
αναπτυσσόμενα παιδιά.²⁹ Η διαφοροποίηση ήταν σημαντική για την περιοχή I του μεσολοβίου μόνο. Οι δεξιόχειρες της ομάδας της ΔΕΠΥ είχαν υψηλότερη εκτιμώμενη ετήσια αύξηση στην περιοχή I του μεσολοβίου σε σύγκριση με τους υγιείς. Το μεσολόβιο είναι ένα εξαιρετικά πυκνό δίκτυο ινών που συνδέουν τα εγκεφαλικά ημισφαίρια, τα οποία έχουν διακριτούς λειτουργικούς ρόλους σε επίπεδο ανώτερων νοητικών λειτουργιών και υπό φυσιολογικές συνθήκες εμφανίζουν ασυμμετρία κατά την ανάπτυξή τους. Το πρόσθιο τμήμα του μεσολοβίου συνδέει προμετωπιαίες περιοχές, οι οποίες στα άτομα με ΔΕΠΥ παρουσιάζουν άτυπη ανάπτυξη της ασυμμετρίας. Δεν υπήρχε καμία διαφορά στην ανάπτυξη του οπίσθιου μεσολοβίου, γεγονός που συμφωνεί με τα στοιχεία για σχετικά ανέπαφη ανάπτυξη της ασυμμετρίας σε οπίσθιες φλοιώδεις περιοχές στη ΔΕΠΥ.

Σύνοψη των παραπάνω και επιβεβαίωση με νέα μετα-ανάλυση²⁶

Έγινε μια μετα-ανάλυση μελετών με voxel μορφομετρία του όγκου της φαιάς ουσίας σε παιδιατρικούς και ενήλικες ασθενείς με ΔΕΠΥ και εξέτασε το ζήτημα του αν η ηλικία ή τα διεγερτικά φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν τον όγκο της φαιάς ουσίας. Τα κύρια συμπεράσματα ήταν ότι τα άτομα με ΔΕΠΥ, σε σύγκριση με υγιή άτομα, εμφανίζουν σημαντικά μειωμένο όγκο φαιάς ουσίας στο δεξιό φακοειδή πυρήνα, με επέκταση στον κερκοφόρο, και μεγαλύτερο όγκο φαιάς ουσίας στον αριστερό οπίσθιο φλοιό του προσαγωγίου (βλέπε εικόνα 3). Τόσο η αύξηση της ηλικίας όσο και τα διεγερτικά φάρμακα βρέθηκαν να σχετίζονται (ανεξάρτητα το ένα από το άλλο) με πιο φυσιολογικούς όγκους στα βασικά γάγγλια (βλέπε εικόνα 4).



Εικόνα 3: Οι περιοχές με μικρότερο όγκο σε ασθενείς με ΔΕΠΥ φαίνονται με πράσινο και οι περιοχές με μεγαλύτερο όγκο φαίνονται με πορτοκαλί. πηγή²⁶: Gray



Εικόνα 4 Συσχέτιση της ηλικίας και του ποσοστού των ασθενών που ελάμβαναν φάρμακα με τον όγκο της φαιάς ουσίας στα βασικά γάγγλια

πηγή²⁶: Gray Matter Volume Abnormalities in ADHD: Voxel-Based Meta-Analysis Exploring the Effects of Age and Stimulant Medication, Tomohiro Nakao et al, *Am J Psychiatry* 2011

Ο φακοειδής πυρήνας περιλαμβάνει το κέλυφος και την ωχρά σφαίρα και το πρόσθιο άκρο του είναι συνεχές με το κατώτερο τμήμα της κεφαλής του κερκοφόρου πυρήνα. Ο κερκοφόρος, το κέλυφος, και η ωχρά σφαίρα αποτελούν μέρος των δικτύων των μετωπο-ραβδωτο-θαλαμο-φλοιωδών κυκλωμάτων που είναι απαραίτητα για την τριτοβάθμια ολοκλήρωση εκτελεστικών λειτουργιών (πχ αναστολή, προσοχή και συγχρονισμός), η οποία συνήθως είναι μειωμένη σε άτομα με ΔΕΠΥ. Τα μετά-αναλυτικά ευρήματα είναι σύμφωνα με εκείνα προηγούμενων μελετών που έχουν δείξει ή σημαντικά μικρότερο συνολικό όγκο ή μικρότερο όγκο της κεφαλής του κερκοφόρου ή της ωχράς, ή του δεξιού ή του αριστερού ημισφαιρίου. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνουν επίσης ότι και μελέτες με ορισμένες περιοχές ενδιαφέροντος και μελέτες με voxel μορφομετρία σε παιδιατρικούς ασθενείς οδηγούν σε παρόμοια αποτελέσματα.

Η θεωρία των ελλειμμάτων στο μετωπιαίο-ραβδωτό νευρωνικό δίκτυο στην ΔΕΠΥ υποστηρίζεται περαιτέρω από TDI μελέτες και μελέτες με λειτουργική μαγνητική τομογραφία (fMRI). TDI απεικονιστικές μελέτες έχουν δείξει ότι στα παιδιά με ΔΕΠΥ έχει παραβιαστεί η ακεραιότητα σε οδούς λευκής ουσίας που συνδέουν το μετωπιαίο λοβό και το ραβδωτό σώμα. Έχει αναφερθεί σε fMRI μελέτες σταθερά χαμηλότερη λειτουργία στον κερκοφόρο, στο κέλυφος και σε κατώτερες προμετωπιαίες περιοχές κατά τη διάρκεια εργασιών που σχετίζονται με αναστολή κινητικής απόκρισης, επιλεκτική και διαρκή προσοχή και συγχρονισμό. Αναλύσεις λειτουργικής σύνδεσης έχουν δείξει επίσης ότι η σύνδεση μεταξύ ραβδωτού και άλλων περιοχών του εγκεφάλου, διαταράσσεται στην ADHD κατά την κατάσταση ηρεμίας, καθώς και κατά τη διάρκεια εκτέλεσης γνωστικών έργων.

Παρατηρήθηκε επίσης αύξηση της φαιάς ουσίας στον αριστερό οπίσθιο φλοιό της έλικας του προσαγωγίου σε ασθενείς με ΔΕΠΥ σε σχέση με υγιή άτομα. Ο οπίσθιος

φλοιός του προσαγωγίου είναι ιδιαίτερα σημαντικός για την προσοχή που σχετίζεται με οπτικά και χωροταξικά ερεθίσματα και έχει προταθεί ότι είναι μέρος του νευρωνικού δικτύου προσοχής και κινητοποίησης.

Αύξηση της ηλικίας και ΔΕΠΥ²⁶

Δε φάνηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ ενηλίκων ασθενών και υγιών στις μελέτες που είχαν συμπεριληφθεί στη μετα-ανάλυση²⁶. Όμως η ανάλυση αποκάλυψε ότι η αύξηση της ηλικίας συσχετίστηκε με σταδιακή αύξηση στον όγκο της φαιάς ουσίας στο δεξιό κέλυφος, πέρα και πάνω από τις επιδράσεις των φαρμάκων. Αυτό μπορεί να σημαίνει ότι με το πέρασμα του χρόνου οι ασθενείς μπορεί να ξεπεράσουν τουλάχιστον εν μέρει τα ελλείμματά τους στα βασικά γάγγλια.

Υπάρχουν στοιχεία από μια μελέτη ότι, σε σχέση με τα υγιή παιδιά, τα παιδιά με ΔΕΠΥ έχουν παράλληλες καμπύλες ανάπτυξης για όλες σχεδόν τις περιοχές του εγκεφάλου μεταξύ των ηλικιών 5 και 18 χρόνων, αλλά μικρότερο όγκο εγκεφάλου συνολικά. Η μόνη εξαίρεση ήταν ο κερκοφόρος, όπου υπήρξαν διαφοροποιήσεις στην ανάπτυξη οι οποίες εξαλείφθηκαν γύρω στην ηλικία των 15 ετών. Τα βασικά γάγγλια φτάνουν στο μέγιστο όγκο τους γύρω στην ηλικία των 10, μετά την οποία υπάρχει μια προοδευτική μείωση του όγκου της φαιάς ουσίας μεταξύ της παιδικής ηλικίας και της ενηλικίωσης. Τα ευρήματα μελετών TDI δείχνουν μια προοδευτική αύξηση των συνδέσεων μεταξύ του ραβδωτού σώματος και άλλων περιοχών του εγκεφάλου από τα τέλη της παιδικής ηλικίας μέχρι την ενηλικίωση. Δεδομένου ότι η φαιά ουσία του ραβδωτού σώματος μειώνεται προοδευτικά με την ηλικία στην ομαλή ανάπτυξη των εφήβων, είναι πιθανό ότι τελικά οι ασθενείς με ΔΕΠΥ μπορεί να συμβαδίσουν με τους υγιείς ομολόγους τους σε κάποιο σημείο στο τέλος της εφηβείας. Μια πρόσφατη μελέτη παρουσίασε μη φυσιολογικές συσχετίσεις μεταξύ ηλικίας και ανάπτυξης της οδού των λευκών ινών στον κερκοφόρο πυρήνα σε ασθενείς με ADHD σε σχέση με υγιή άτομα, η οποία ερμηνεύεται ως μια αναπτυξιακή καθυστέρηση που μπορεί να ομαλοποιηθεί με το τέλος της εφηβείας. Όμως με δεδομένο ότι σε πολλές περιπτώσεις ασθενών με ΔΕΠΥ τα συμπτώματα επιμένουν και στην ενήλικη ζωή η διαταραχή δεν μπορεί απλώς να θεωρηθεί μια καθυστέρηση στην ανάπτυξη. Μάλιστα μια μελέτη που έγινε σε υγιείς ενήλικες που αναφέρουν συμπτώματα παρόμοια με αυτά των ασθενών με ΔΕΠΥ³⁰ έδειξε ότι (α) για τα συμπτώματα ΔΕΠΥ σε υγιείς ενήλικες υπάρχει κοινό νευροβιολογικό υπόστρωμα: ο συνολικός όγκος του εγκεφάλου ήταν μειωμένος, (β) ότι αυτή η μείωση αφορούσε όλο τον εγκέφαλο και δεν ήταν εντοπισμένη σε κάποιες περιοχές και (γ) ότι το κατώφλι της μείωσης του όγκου και της εμφάνισης συμπτωμάτων σε υγιείς συμπίπτει με το κατώφλι της μείωσης του όγκου του εγκεφάλου σε ασθενείς με ΔΕΠΥ.

Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα και ΔΕΠΥ²²

Αρκετές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί κάνοντας μέτρηση και σύγκριση της ισχύος των εγκεφαλικών κυμάτων που καταγράφονται σε παιδιά με ΔΕΠΥ και σε υγιή παιδιά. Μια μετά-ανάλυση των μελετών αυτών έχει δείξει υπεροχή των θήτα κυμάτων (3.5-8Hz) σε παιδιά με ΔΕΠΥ, σε αντίθεση με τα βήτα κύματα (13-30Hz)

σε υγιείς. Άλλες συστηματικές ανασκοπήσεις δείχνουν ότι ~ 90% των ασθενών που διαγιγνώσκονται με ΔΕΠΥ παρουσιάζουν αυξημένη αναλογία θήτα / βήτα κυμάτων στο μετωπιαίο φλοιό και σε κεντρικές φλοιώδεις περιοχές της μέσης γραμμής, γεγονός που υποδηλώνει μια αναπτυξιακή παρέκκλιση στη ΔΕΠΥ, η οποία θα προέκυπτε από μια ελλειμματική με νευροαναπτυξιακά κριτήρια ωρίμανση του φλοιού.

Ένας άλλος τρόπος αξιολόγησης είναι η μελέτη των event related potentials (ERPs) δηλαδή των δυναμικών που καταγράφουν την ηλεκτρική αντίδραση του εγκεφάλου σε οπτικά, ακουστικά ή σωματοαισθητικά ερεθίσματα σε 150-500 μικροδευτερόλεπτα (μs), μετά την παρουσίαση του ερεθίσματος. Σε γνωστικές εργασίες, οι ασθενείς με ΔΕΠΥ φαίνεται να έχουν διαφοροποιήσεις στο εύρος καταγραφής τέτοιων ερεθισμάτων, γεγονός που συσχετίζεται με ανωμαλίες στον μετωπιαίο και τους βρεγματοκροταφικούς λοβούς.

Νευροαπεικόνιση και νευροχημεία ²²

Η τρέχουσα έρευνα δείχνει ότι αλλαγές σε ένα μόνο σύστημα νευροδιαβιβαστών είναι απίθανο να εξηγήσουν την πολυπλοκότητα της ΔΕΠΥ. Μάλλον, η ΔΕΠΥ είναι συνέπεια της αλληλεπίδρασης μεταξύ διαφόρων δυσλειτουργικών συστημάτων νευροδιαβιβαστών.

Σε μελέτες απεικόνισης, πρόσφατα δεδομένα απεικόνισης με PET επιδεικνύουν μειωμένη διαθεσιμότητα των D2/D3 υποτύπων του ντοπαμινεργικού υποδοχέα σε ενήλικες με ΔΕΠΥ, η οποία συσχετίζεται με συμπτώματα απροσεξίας, καθώς και σημαντικά αυξημένη δέσμευση του DAT μεταφορέα στο δεξιό κερκοφόρο. Όσον αφορά τη νοραδρεναλίνη είναι δύσκολη η εφαρμογή της μοριακής απεικόνισης στις μελέτες του νευροδιαβιβαστή αυτού και περιμένουμε μελλοντικές μελέτες.

Υπάρχει συμμετοχή και άλλων μονοπατιών εκτός των ντοπαμινεργικών και των αδρενεργικών, συμπεριλαμβανομένων των σεροτονινεργικών και των χολινεργικών. Μια μετα-ανάλυση μελετών που χρησιμοποίησαν μαγνητική τομογραφία φασματοσκοπίας έχει δείξει διαταραγμένες αναλογίες των ενώσεων που περιέχουν χολίνη, του N-ακετυλ-ασπαρτικού και του γλουταμινικού/ γλουταμίνη (η οποία είναι ένας ρυθμιστής της ντοπαμίνης). Οι ενώσεις που περιέχουν χολίνη, ειδικότερα, διαφοροποιούνται σε μια ποικιλία περιοχών του εγκεφάλου τόσο σε παιδιά όσο και ενήλικες με ΔΕΠΥ.

Σε μία από τις παραπάνω μελέτες η ομάδα πασχόντων από ΔΕΠΥ έδειξε σημαντική μείωση του κλάσματος γλουταμικού/κρεατινίνη (Glu/Cre) στην αριστερή μέση μετωπιαία περιοχή σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.³¹ Η μείωση αυτή της Glu/Cre στην ομάδα ΔΕΠΥ μπορεί να αντανακλά ένα γλουταμινεργικό έλλειμμα στο προμετωπιαίο νευρωνικό κύκλωμα σε ενήλικες με ΔΕΠΥ, με αποτέλεσμα την ύπαρξη γνωστικών ελλειμμάτων.

Γονίδια και απεικόνιση⁷

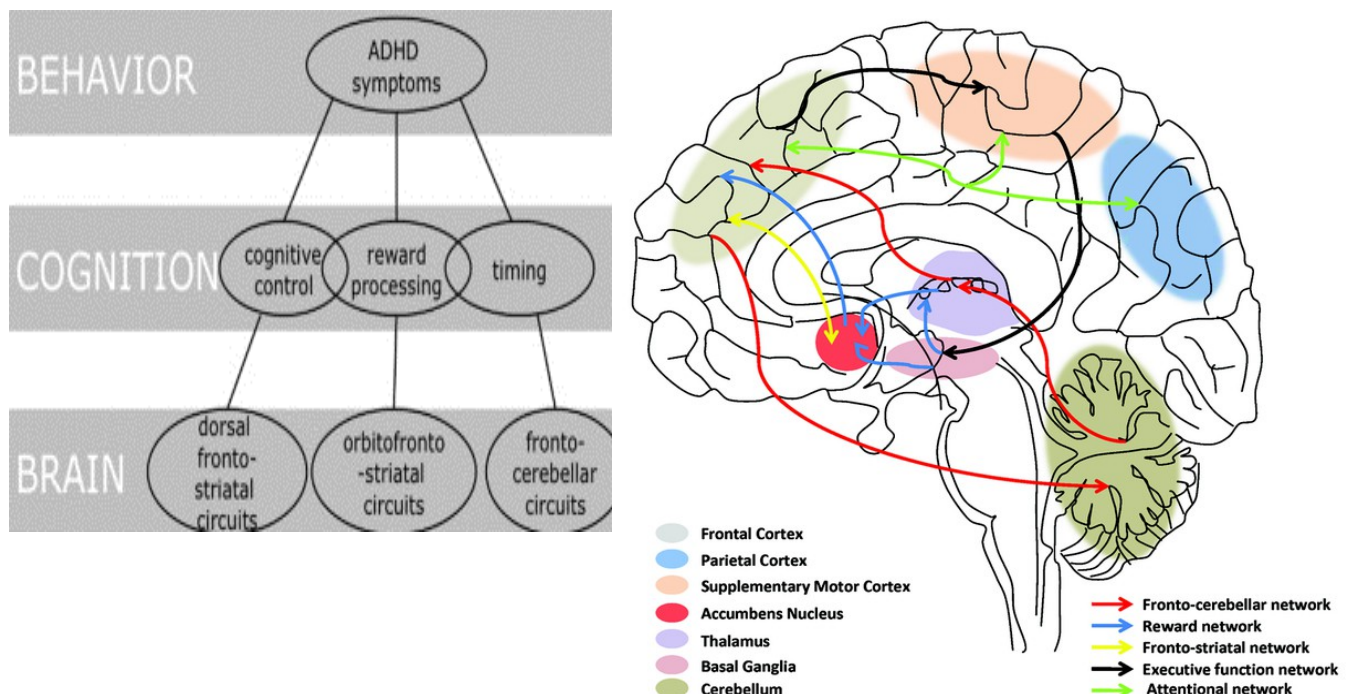
Γονιδιακές επιδράσεις έχουν αποδειχθεί επίσης ότι σχετίζονται με τη δομή του εγκεφάλου. Τα πρότυπα ενεργοποίησης του ραβδωτού έχουν συσχετιστεί με το DAT1

γονότυπο γιατί έχει παρατηρηθεί αυξημένη έκφραση του DAT στους φορείς του 10-R αλληλίου του γονιδίου.

Επίσης οι DRD4 και DAT1 γονότυποι επηρεάζουν τον όγκο του προμετωπιαίου φλοιού και τον όγκο του κερκοφόρου πυρήνα, αντίστοιχα. Συγκεκριμένα, το 7R αλληλίο του γονιδίου του υποδοχέα DRD4 έχει συσχετιστεί με λεπύτωση του προμετωπιαίου αλλά και του κροταφικού λοβού.

Λειτουργικά δίκτυα και ΔΕΠΥ ^{7,20,32,33}

Είναι καλά τεκμηριωμένο ότι η ΔΕΠΥ συσχετίζεται με το μετωπιαίο-ραβδωτό δίκτυο, αλλά φαίνεται ότι οι συνδέσεις είναι πιο εκτεταμένες και πολύπλοκες από ότι αρχικά είχε διαφανεί, σε συνδυασμό και με την μεγάλη διαφοροποίηση των συμπτωμάτων της διαταραχής. Υπάρχουν πολλαπλά κυκλώματα στον προμετωπιαίο φλοιό που παίζουν ρόλο στην παθοφυσιολογία της ΔΕΠΥ. Το **ραχιαίο μέτωπο-ραβδωτό μονοπάτι** εμπλέκεται σε ελλείμματα στο γνωστικό - συμπεριφορικό έλεγχο, το **οπισθοκογχομετωπιαίο-ραβδωτό** μονοπάτι σχετίζεται με διαταραχή στο κύκλωμα ανταμοιβής και το **μετωπιαίο-παρεγκεφαλιδικό** μονοπάτι συνδέεται με προβλήματα στο συγχρονισμό και στην ικανότητα για πρόβλεψη του σωστού χρόνου εκτέλεσης εργασιών. Πρόσφατες εργασίες προτείνουν ότι μπορεί να είναι δυνατό να διαχωριστούν αυτά τα κυκλώματα σε γνωστικό επίπεδο και να χρησιμοποιηθούν για τη νευροβιολογική τυποποίηση της ΔΕΠΥ, όπως φαίνεται στην εικόνα 5α. Νευροαπεικόνιση και γενετικές τεχνικές μπορούν κατόπιν να διερευνήσουν τη νευροβιολογία των υποτύπων.



Εικόνα 5α πηγή³³: Differentiating Frontostriatal and Fronto-Cerebellar Circuits in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Sara Durston et al, Biol Psychiatry 2011

Εικόνα 5β πηγή⁷: Purper D et al, Neurobiology of ADHD, Pediatric Research 2011

Φάρμακα και απεικόνιση

Τέλος, σημειώνουμε εδώ ότι η fMRI έχει επίσης χρησιμοποιηθεί για τη διερεύνηση της επίδρασης των φαρμάκων της ΔΕΠΥ στη νευρωνική λειτουργία. Η μεθυλφαινιδάτη έχει αποδειχθεί ότι βοηθάει στην εξομάλυνση της ανώμαλης ενεργοποίησης του εγκεφάλου και βελτιώνει τη συνδεσιμότητα. Η ατομοξετίνη φαίνεται να τροποποιεί τη λειτουργία του δεξιού κατώτερου μετωπιαίου φλοιού κατά τη διάρκεια του ελέγχου των αναστολών.²²

Η VBM μετα-ανάλυση που προαναφέραμε αποκάλυψε ότι το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν διεγερτικά φάρμακα συσχετίστηκε με αύξηση στον όγκο της φαιάς ουσίας στον δεξιό κερκοφόρο πυρήνα, πέρα και πάνω από τις επιπτώσεις της αύξησης της ηλικίας²⁶. fMRI μελέτες έχουν δείξει επανειλημμένως ότι μεγάλες δόσεις μεθυλφαινιδάτης ενισχύουν και εξομαλύνουν την ενεργοποίηση στα βασικά γάγγλια, καθώς και τη λειτουργική τους σύνδεση με μετωπιαίες και παρεγκεφαλιδικές περιοχές. Είναι πιθανό ότι το φάρμακο βοηθά να γίνουν "επισκευές" σε ανώμαλα δομικά βασικά γάγγλια σε νέους με ADHD, προκαλώντας μορφολογικές αλλαγές, ως συνέπεια της σχετικής αύξησης της διαθεσιμότητας της ντοπαμίνης. Αυτή η διαπίστωση είναι σύμφωνη και με παλιότερες μεμονωμένες μελέτες.

Άλλες περιοχές του εγκεφάλου που βρέθηκαν να είναι πιο φυσιολογικές στους ασθενείς που έλαβαν φαρμακευτική αγωγή ήταν ο κατώτερος μετωπιαίος, η προκινητική περιοχή και περιοχές στο βρεγματικό λοβό, ο πρόσθιος φλοιός της έλικας του προσαγωγίου, ο σκώληκας της παρεγκεφαλίδας και ο θάλαμος. Ένας σημαντικός περιοριστικός παράγοντας σε αυτές τις μελέτες ωστόσο, είναι η αναδρομική ανάλυση και το σχετικά μικρό δείγμα ασθενών, στους οποίους η επιλογή για την έναρξη φαρμακευτικής αγωγής δεν έγινε με τυχαίο τρόπο. Το σημαντικό αυτό θέμα της πιθανής εξομάλυνσης της δομής του εγκεφάλου με διεγερτικά φάρμακα μπορεί να απαντηθεί επαρκώς μόνο με μια τυφλή, τυχαιοποιημένη, προοπτική, ελεγχόμενη με placebo, μελέτη απεικόνισης.

Μια πρόσφατη μελέτη fMRI έχει επίσης δείξει ότι η γνωστική εξάσκηση ενεργοποιεί περιοχές του εγκεφάλου παρόμοιες με εκείνες που ενεργοποιούνται μετά από θεραπεία με μεθυλφαινιδάτη, υποδηλώνοντας ότι οι επιδράσεις των μη-φαρμακολογικών παρεμβάσεων μπορεί να είναι συγκρίσιμες με εκείνες των φαρμάκων στη θεραπεία της ΔΕΠΥ.²²

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία για τη διαταραχή ελλειμματικής προσοχής υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ), έχει δύο βασικά συστατικά: φάρμακα και άλλου τύπου παρεμβάσεις (όπως ψυχοθεραπεία). Η φαρμακευτική αγωγή παρέχει άμεση ανακούφιση των συμπτωμάτων, όμως οι ασθενείς με διαταραχή ελλειμματικής προσοχής πρέπει πέρα από αυτό να αποκτήσουν τις δεξιότητες που απαιτούνται για να είναι λειτουργικοί και επιτυχημένοι ενώ ζουν με τη διαταραχή³⁴.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΥΣ ΜΕ ΔΕΠΥ

Η φαρμακευτική αγωγή για τη ΔΕΠΥ ξεκίνησε δεκαετίες πριν.

Τα διεγερτικά φάρμακα είναι τα πιο ενδεδειγμένα, τα πιο ευρέως συνταγογραφημένα και τα πιο αποτελεσματικά για τη μείωση των κύριων συμπτωμάτων της ΔΕΠΥ.^{35,36,37} Δρουν αυξάνοντας την κατεχολαμινεργική (ντοπαμινεργική και νοραδρενεργική) νευροδιαβίβαση κυρίως στον προμετωπιαίο φλοιό.

Ένας εκλεκτικός αναστολέας της επαναπρόσληψης της νοραδρεναλίνης (η ατομοξετίνη) και δύο εκλεκτικοί α2-αδρενεργικοί αγωνιστές (η παρατεταμένης αποδέσμευσης γκουανφασίνη και η παρατεταμένης αποδέσμευσης κλονιδίνη) έχουν επιδείξει επίσης αποτελεσματικότητα στη μείωση των κυριότερων συμπτωμάτων, **δεν** έχουν όμως εγκριθεί για χρήση σε παιδιά προσχολικής ηλικίας.

Επειδή οι εκλεκτικοί αναστολείς της επαναπρόσληψης νοραδρεναλίνης και οι εκλεκτικοί α2-αδρενεργικοί αγωνιστές είναι νεότερα φάρμακα, τα στοιχεία που υποστηρίζουν τη θεραπευτική τους δράση-αν και επαρκή για την έγκριση από το FDA- είναι πολύ λιγότερα σε σύγκριση με τα αντίστοιχα των διεγερτικών. Σε σύγκριση με τα διεγερτικά φάρμακα που έχουν μέγεθος επίδρασης (effect size) περίπου 1.0, τα αποτελέσματα των μη διεγερτικών είναι ελαφρώς ασθενέστερα και προσεγγίζουν το 0,7.³⁵ Τα κυριότερα φάρμακα που έχουν έγκριση από το FDA για τη θεραπεία της ΔΕΠΥ αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα.

Εμπορική Ονομασία	Δραστική Ουσία	Ηλικία έγκρισης	Κατηγορία φαρμάκου
Adderall	Αμφεταμίνη	από:3έτη και άνω	ψυχοδιεγερτικά
Ritalin Concerta Daytrana Metadate	Μεθυλφαινιδάτη	από:6 έτη και άνω	ψυχοδιεγερτικά
Dexedrine Dextrostat	Δεξτροαμφεταμίνη	από:3 έτη και άνω	ψυχοδιεγερτικά
Focalin	Δεξμεθυλφαινιδάτη	από:6 έτη και άνω	ψυχοδιεγερτικά
Vyvanse	Λισδεξαμφεταμίνη	από:6 έτη και άνω	ψυχοδιεγερτικά
Strattera	Ατομοξετίνη	από:6 έτη και άνω	Εκλεκτικός αναστολέας επαναπρόσληψης NE
Intuniv	Γκουανφασίνη	από:12 έτη και άνω	α2-αδρενεργικοί αγωνιστές
kapvay	Κλονιδίνη	από:12 έτη και άνω	α2-αδρενεργικοί αγωνιστές
Στην Ελλάδα κυκλοφορούν τα σκευάσματα Concerta, Ritalin και Strattera, καθώς και το σκεύασμα modiodal (μοδαφινίλη) που όμως δεν έχει ένδειξη για την ADHD			

Πίνακας 2 φάρμακα για ΔΕΠΥ, πηγή³⁴: Martin, B. (2010). Treatment for Attention Deficit Disorder (ADHD). *Psych Central*

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται συνήθως για την αντιμετώπιση της διαταραχής είναι τα **ψυχοδιεγερτικά**. Από τα διεγερτικά φάρμακα το πιο συχνά συνταγογραφούμενο είναι η μεθυλφαινιδάτη (methylphenidate), η οποία είναι ένας ήπιος διεγέρτης του κεντρικού νευρικού συστήματος και κυκλοφορεί και σε μορφή παρατεταμένης αποδέσμευσης για να αποφεύγονται οι πολλές δόσεις/ημέρα. Ο θεραπευτικός μηχανισμός δράσης στη ΔΕΠΥ δεν είναι επακριβώς γνωστός. Η μεθυλφαινιδάτη θεωρείται ότι αναστέλλει την επαναπρόσληψη της νοραδρεναλίνης και της ντοπαμίνης στον προσυναπτικό νευρώνα και αυξάνει την απελευθέρωση αυτών των μονοαμινών προς το εξωνευρωνικό χώρο.

Τα διεγερτικά συνταγογραφούνται συχνά, είναι σχετικά καλά ανεκτά και ενεργούν γρήγορα (συνήθως αμέσως μετά τη λήψη). Αυτά τα φάρμακα διαθέτουν επίσης έρευνες που υποστηρίζουν ξεκάθαρα την αποτελεσματικότητά τους στη θεραπεία της διαταραχής ελλειμματικής προσοχής -υπερκινητικότητας³⁶. Βοηθούν να μετριαστεί η παρορμητικότητα, και, βοηθώντας το άτομο να εστιάσει, διευκολύνουν την εργασία και τη μάθηση. Μερικές φορές τα φάρμακα βοηθούν επίσης στα προβλήματα συντονισμού τα οποία μπορεί να εμποδίσουν τις αθλητικές δραστηριότητες ή τη γραφή. Τα παιδιά αντιδρούν σε διαφορετικό βαθμό στις θεραπείες με φαρμακευτική αγωγή. Το να βρει ο θεράπων ιατρός το συνδυασμό με την υψηλότερη αποτελεσματικότητα και τις λιγότερες παρενέργειες είναι μια πρόκληση σε κάθε περίπτωση.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες των διεγερτικών είναι³⁵: απώλεια όρεξης, κοιλιακό άλγος, πονοκέφαλοι και διαταραχές του ύπνου. Άλλες πιο σπάνιες αλλά πιο σοβαρές παρενέργειες των διεγερτικών αναφέρονται στη συνέχεια. Πρόσφατα αναδείχτηκε μια πιο ξεκάθαρη συσχέτιση των διεγερτικών και της μείωσης της ταχύτητας ανάπτυξης ειδικά σε πολύ μικρές ηλικίες και σε υψηλές δόσεις, ωστόσο η μείωση της ανάπτυξης ήταν της τάξης του 1-2cm. Μία άλλη σπάνια αλλά σημαντική αρνητική επίπτωση των διεγερτικών είναι η εμφάνιση ψευδαισθήσεων και άλλων ψυχωτικών συμπτωμάτων, ενώ παιδιά προσχολικής ηλικίας μπορεί να εμφανίσουν διακυμάνσεις στη διάθεση. Έχουν διατυπωθεί επίσης σοβαρές ανησυχίες σχετικά με το φαινόμενο του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου μεταξύ των παιδιών που χρησιμοποιούν διεγερτικά φάρμακα, όμως η επίπτωση του αιφνίδιου θανάτου στα παιδιά αυτά είναι εξαιρετικά σπάνια. Τα αποδεικτικά στοιχεία όμως είναι αντικρουόμενα ως προς το αν τα διεγερτικά φάρμακα αυξάνουν τον κίνδυνο αιφνίδιου θανάτου, γιατί είναι σημαντικό να εξεταστεί προσεκτικά το ιστορικό για καρδιακά συμπτώματα, σ. Wolf-Parkinson-White, αιφνίδιο θάνατο στην οικογένεια, υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, και σύνδρομο μακρού QT. Τα διεγερτικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν και για τον αυτισμό με γενικά θετικά αποτελέσματα, αν και σε ορισμένες περιπτώσεις τα αυτιστικά χαρακτηριστικά μπορεί να επιδεινωθούν.³⁷ Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε ότι η θεραπεία της ΔΕΠΥ σε παιδιά με διαταραχές τικ είναι ασφαλής και αποτελεσματική. Τα διεγερτικά έχουν μικρή επίδραση στην ουδό των επιληπτικών κρίσεων και μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην επιληψία³⁷.

Για την ατομοξετίνη που δεν ανήκει στα διεγερτικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν την αρχική υπνηλία και συμπτώματα από το γαστρεντερικό, μείωση της όρεξης, αύξηση των αυτοκτονικών σκέψεων (λιγότερο συχνά) και ηπατίτιδα (σπάνια).³⁵

Μόνο δύο φάρμακα έχουν αποδείξει ότι μπορούν να δοθούν σαν συμπληρωματική θεραπεία μαζί με διεγερτικά: η παρατεταμένης αποδέσμευσης γκουανφασίνη και η παρατεταμένης αποδέσμευσης κλονιδίνη. Για τα φάρμακα αυτά, που ανήκουν στους α2-αδρενεργικούς αγωνιστές, οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν υπνηλία και ξηροστομία.³⁵

Ειδικές Περιπτώσεις: παιδιά προσχολικής ηλικίας³⁵

Η τρέχουσα σύσταση για παιδιά προσχολικής ηλικίας (ηλικίες 4-5 ετών) με ΔΕΠΥ είναι ότι η αρχική αντιμετώπιση θα πρέπει να γίνεται με θεραπεία συμπεριφοράς μόνο. Κι αυτό γιατί μία μεγάλη μελέτη που έγινε σε αυτό τον πληθυσμό περιορίστηκε σε παιδιά προσχολικής ηλικίας που είχαν μέτρια έως σοβαρή δυσλειτουργία και διαπίστωσε ότι πολλά παιδιά (ηλικίας 4-5 ετών) εμφάνιζαν βελτίωση των συμπτωμάτων με τη θεραπεία συμπεριφοράς και μόνο. Παρόλα αυτά πολλά μικρά παιδιά με ΔΕΠΥ μπορεί χρειάζονται φαρμακευτική αγωγή για να επιτευχθεί η μέγιστη δυνατή βελτίωση, και η φαρμακευτική αγωγή δεν αντενδείκνυται για παιδιά 4 έως 5 ετών.

Ειδικές Περιπτώσεις: Έφηβοι³⁵

Πριν από την έναρξη φαρμακευτικής αγωγής σε εφήβους με νεοδιαγνωσθείσα ΔΕΠΥ, οι κλινικοί γιατροί πρέπει να ελέγχουν αυτούς τους ασθενείς για συμπτώματα κατάχρησης ουσιών. Αν η κατάχρηση ουσιών επιβεβαιωθεί, τότε πρέπει πρώτα να αντιμετωπιστεί και να σταματήσει και μετά να αξιολογηθεί αν θα πρέπει να χορηγηθεί στον έφηβο θεραπεία για ΔΕΠΥ.

Επίσης ένας σοβαρός λόγος επιφύλαξης ειδικά στην κατηγορία των εφήβων είναι η κατάχρηση των φαρμάκων για ΔΕΠΥ, ή η χρήση για άλλο σκοπό εκτός της θεραπείας της νόσου (όπως για αύξηση της διέγερσης για να βοηθηθούν στο διάβασμα ή για πώληση σε μη ασθενείς). Οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να επαγρυπνούν για συμπτώματα κατάχρησης ή άλλης χρήσης των διεγερτικών όταν οι ασθενείς απαιτούν υπέρ του δέοντος συνταγογράφηση και να εξετάζουν την πιθανότητα συνταγογράφησης φαρμάκων που έχουν μικρότερη πιθανότητα κατάχρησης.

Ειδικές Περιπτώσεις: Απροσεξία ή υπερκινητικότητα / παρορμητικότητα (πρόβλημα καθορισμού βαρύτητας συμπτωμάτων)³⁵

Η φαρμακευτική αγωγή δεν είναι κατάλληλη για παιδιά των οποίων τα συμπτώματα δεν πληρούν τα κριτήρια DSM-IV για τη διάγνωση της ΔΕΠΥ, ενώ η συμπεριφορική θεραπεία δεν απαιτεί μια συγκεκριμένη διάγνωση, καθώς σε αυτή μπορούν να υποβληθούν και παιδιά χωρίς συγκεκριμένες διαταραχές συμπεριφοράς.

Μελέτες φαρμακοθεραπείας

Μία από τις πιο μεγάλης κλίμακας μελέτες που εξέτασαν ανάμεσα στα άλλα και την αναγκαιότητα φαρμακευτικής αγωγής σε παιδιά με ΔΕΠΥ είναι η Multimodal

Treatment Study of Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder.³⁸ Σε αυτήν μελετήθηκαν 579 παιδιά με ΔΕΠΥ- συνδυασμένο τύπο και οι γονείς τους. Τα παιδιά εντάχθηκαν τυχαία σε τέσσερα πρωτόκολλα τα οποία ακολούθησαν για 14 μήνες και εξετάζονταν τακτικά για συμπτώματα ΔΕΠΥ από τους ειδικούς και από εξωτερικούς παρατηρητές. Τα θεραπευτικά πρωτόκολλα περιελάμβαναν: (1) μόνο φαρμακευτική αγωγή, (2) μόνο εντατική συμπεριφορική θεραπεία, (3) συνδυασμό των δύο και (4) θεραπεία όπως συνήθως στην κοινότητα, όχι εντατικά. Όλα τα παιδιά βελτιώθηκαν. Η μεγαλύτερη βελτίωση καταγράφηκε στην τρίτη ομάδα, αυτή που έλαβε τη συνδυασμένη θεραπεία, ενώ καταγράφηκε σημαντική υπεροχή της φαρμακοθεραπείας έναντι της θεραπείας της συμπεριφοράς μόνο.^{38,39}

Η ίδια ομάδα προσέγγισε τα παιδιά μετά από 8 χρόνια και δυστυχώς διαπίστωσε ότι⁴⁰: 1) οι αρχικά τυχαιοποιημένες ομάδες θεραπείας δεν διέφεραν σημαντικά στη σύγκριση σημαντικών μεταβλητών (όπως οι βαθμοί στο σχολείο, συλλήψεις, ψυχιατρικές νοσηλείες), 2) η χρήση φαρμάκων μειώθηκε κατά 62% μετά την αρχική δεκατετράμηνη ελεγχόμενη δοκιμή, αλλά πιθανόν ούτε και η συνέχισή τους δεν θα άλλαζε το αποτέλεσμα και 3) οι συμμετέχοντες στη μελέτη τα πήγαν χειρότερα σε σύγκριση με ομάδα ελέγχου στο 91% των εξεταζόμενων μεταβλητών.

Γενικά μπορούμε να πούμε ότι η φαρμακευτική αγωγή σε παιδιά με ΔΕΠΥ φαίνεται να βοηθάει στην εστίαση της προσοχής και σε πολλές παραμέτρους της συμπεριφοράς και μπορεί να βοηθήσει στη μείωση ή την αποφυγή συναισθηματικών προβλημάτων ή εξαρτήσεων. Η θεραπευτική αγωγή είναι μακροχρόνια καθώς τέσσερα στα πέντε παιδιά με ΔΕΠΥ θα εξακολουθήσουν να χρειάζονται φαρμακευτική αγωγή ως έφηβοι και πάνω από τα μισά ως ενήλικες.

ΦΑΡΜΑΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΜΕ ΔΕΠΥ

Διεγερτικά³⁷

Τα διεγερτικά (μεθυλφαινιδάτη και δεξαμεταμίνη) είναι η θεραπεία πρώτης εκλογής για ΔΕΠΥ σε παιδιά και ενήλικες και έχουν να παρουσιάσουν πολλά δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά τους. Η ατομοξετίνη θεωρείται συνήθως θεραπεία δεύτερης γραμμής, ακολουθούμενη από άλλες μη-διεγερτικές ουσίες όπως η βουπροπιόνη, η γκουανφασίνη, η μοδαφινίλη και τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά.

Τα διεγερτικά είναι αποτελεσματικά σε περίπου 70% των ασθενών με ΔΕΠΥ σε κλινικές μελέτες. Μια πρόσφατη ευρωπαϊκή μελέτη των ενηλίκων με ΔΕΠΥ απέδειξε την αποτελεσματικότητα της μεθυλφαινιδάτης κατά τη διάρκεια μιας περιόδου έξι μηνών, στη μεγαλύτερη διπλή τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη μέχρι σήμερα [359 ενήλικες ασθενείς, το 61% των ασθενών που ελάμβαναν το φάρμακο παρουσίασαν σημαντική βελτίωση έναντι του 42% αυτών που έλαβαν placebo]⁴¹. Η θεραπεία με διεγερτικά όχι μόνο βελτιώνει τα συμπτώματα που σχετίζονται με τη ΔΕΠΥ, αλλά επίσης βελτιώνει προβλήματα όπως χαμηλή αυτοεκτίμηση, ξεσπάσματα θυμού, εναλλαγές της διάθεσης, γνωστικά προβλήματα και την κοινωνική και οικογενειακή λειτουργία.

Οι παρενέργειες είναι συνήθως ήπιες και παροδικές και περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, μειωμένη όρεξη, αίσθημα παλμών, νευρικότητα, δυσκολία στον ύπνο, και ξηροστομία. Τα διεγερτικά μπορεί να αυξήσουν την αρτηριακή πίεση και τον καρδιακό ρυθμό και να μειώσουν το βάρος, επομένως οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Τα διεγερτικά δεν συνιστανται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή του θηλασμού και αντενδείκνυται σε ψυχωσικές διαταραχές, αν και ορισμένοι ειδικοί έχουν χορηγήσει με επιτυχία διεγερτικά σε ασθενείς που έχουν και ΔΕΠΥ και σχιζοφρένεια που ελέγχεται πλήρως με αντιψυχωσικά. Σχετικές αντενδείξεις για τη χορήγηση διεγερτικών είναι η υπέρταση, τα καρδιακά προβλήματα όπως η στηθάγχη, η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια και οι αρρυθμίες, το γλαύκωμα και ο υπερθυρεοειδισμός.

Παρά το γεγονός ότι τα διεγερτικά είναι μακράν η καλύτερη και πιο αποτελεσματική θεραπεία για την ΔΕΠΥ, η χρήση τους σε ορισμένα μέρη της Ευρώπης εξακολουθεί να είναι αμφιλεγόμενη τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες. Η χρήση των διεγερτικών εξακολουθεί να παρεμποδίζεται από προκαταλήψεις και έλλειψη μέχρι σήμερα σωστής πληροφόρησης για τη χρήση τους, με αποτέλεσμα περιορισμένη πρόσβαση ασθενών σε αυτά σε πολλές ευρωπαϊκές χώρες. Ο φόβος για τα διεγερτικά πηγάζει κυρίως από το φόβο για κατάχρηση και εθισμό. Οι υγειονομικές αρχές έχουν δώσει στη μεθυλφαινιδάτη την ίδια ταξινόμηση ναρκωτικών με τις αμφεταμίνες. Η πιθανότητα κατάχρησης έχει μελετηθεί και φαίνεται ότι η πιθανή κατάχρηση σχετίζεται με την οδό χορήγησης. Επιτυγχάνουμε ταχεία αύξηση των επιπέδων ντοπαμίνης στον εγκέφαλο και αίσθημα ευφορίας (το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε εθισμό) αν τα διεγερτικά δοθούν σε ενέσιμη ή εισπνεόμενη μορφή και επιτυγχάνουμε αργή και σταθερή αύξηση της ντοπαμίνης με την από του στόματος χορήγηση, χωρίς χαρακτηριστικά ευφορίας. Ως εκ τούτου, η χρήση των φαρμάκων παρατεταμένης αποδέσμευσης είναι προτιμότερη για να μειωθεί η πιθανότητα της κατάχρησης. Είναι σημαντικό επίσης ότι και οι κλινικές μελέτες και η κλινική εμπειρία υποστηρίζουν την άποψη ότι η μεθυλφαινιδάτη δεν οδηγεί σε εθισμό. Αντιθέτως, έχει αποδειχθεί να έχει ουδέτερη ή μειωτική επίδραση στην κατάχρηση ουσιών, ενώ η ίδια δεν είναι εθιστική από κλινική άποψη. Ο κύριος δυνητικός κίνδυνος που συνδέεται με τα διεγερτικά είναι η ακατάλληλη χρήση τους για μη θεραπευτικούς σκοπούς, πχ. από τους γονείς των ασθενών, ή από τους σπουδαστές κολεγίων ως θεραπεία γνωστικής ενίσχυσης⁴². Αυτό όμως δεν θα πρέπει να αναιρεί τη δόκιμη χρήση τους για τη μείωση των συμπτωμάτων σε άτομα με ΔΕΠΥ.

Τέλος ένας πολύ σημαντικός περιορισμός στη χρήση διεγερτικών κυρίως στους ενήλικες είναι ο φόβος για καρδιαγγειακές επιπλοκές. Σε ένα άρθρο ανασκόπησης⁴³ διαπιστώθηκε ότι σε επτά από τις δέκα σχετικές μελέτες δεν είχε βρεθεί συσχέτιση μεταξύ της χρήσης διεγερτικών και αυξημένων καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Έξι από τις επτά μελέτες σε παιδιά και εφήβους δεν είχαν διαπιστώσει τέτοια συσχέτιση, όμως η χαμηλή συχνότητα των ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων μεταξύ των παιδιών και των εφήβων στο γενικό πληθυσμό δυσκολεύει αυτές τις μελέτες. Στους ενήλικες ωστόσο, διαπιστώθηκε ότι η χρήση διεγερτικών σχετίζεται με καρδιαγγειακές επιπλοκές σε δύο από τις τρεις ανάλογες μελέτες.

Μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να σχεδιαστούν που να αφορούν αυτό το θέμα τόσο στο γενικό πληθυσμό, όσο και σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου (συμπεριλαμβανομένου των ηλικιωμένων και εκείνων με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο).

Φαρμακοθεραπίες δεύτερης γραμμής³⁷

Για τους ενήλικες με ΔΕΠΥ που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με διεγερτικά ή που στους οποίους τα διεγερτικά αντενδείκνυται, το μη-διεγερτικό ατομοξετίνη είναι μια κατάλληλη εναλλακτική λύση. Η ατομοξετίνη έχει ένα μέγεθος επίδρασης της τάξης του 0,4 σε ενήλικες και μπορεί να ενδείκνυται σε ασθενείς με συνυπάρχουσες διαταραχές όπως χρήση ουσιών και διαταραχές του συναισθήματος.

Άλλες επιλογές περιλαμβάνουν φάρμακα όπως η βουπροπιόνη η μοδαφινίλη, η γκουανφασίνη⁴⁴ και κάποια τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, . Εντούτοις, αυτά τα φάρμακα πρέπει να θεωρηθούν θεραπεία τέταρτης γραμμής λόγω των παρενεργειών τους, της περιορισμένης αξίας τους στη θεραπεία των συμπτωμάτων της απροσεξίας και τη σχετικά χαμηλή αποτελεσματικότητά τους σε σύγκριση με τα διεγερτικά.

Σε πιο περίπλοκες περιπτώσεις, η κλινική εμπειρία δείχνει ότι η θεραπεία μπορεί να συνδυαστεί με αντικαταθλιπτικά και σταθεροποιητικά της διάθεσης, αν και οι σχετικές μελέτες λείπουν ακόμη. Τέλος, δεν υπάρχει κανένα στοιχείο από τυχαιοποιημένες μελέτες για τη χρήση συμπληρωμάτων διατροφής, όπως ωμέγα-3 λιπαρά οξέα.

ΨΥΧΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΔΕΠΥ

Εάν η αντιμετώπιση της ΔΕΠΥ γίνει μόνο με φαρμακευτική αγωγή είναι πιθανό και η ανταπόκριση να είναι μερική. Η ψυχοθεραπεία και άλλες ειδικές θεραπευτικές πρακτικές δεν είναι μόνο εναλλακτικές μέθοδοι αντιμετώπισης, αλλά είναι υποχρεωτικές παρεμβάσεις προκειμένου να επιτευχθεί η επίλυση μακροχρόνιων προβλημάτων που πηγαίνουν χέρι-χέρι με τη διαταραχή ελλειμματικής προσοχής.^{35,37}

Οι έρευνες αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα ενός ευρέως φάσματος ψυχοθεραπείας για την αντιμετώπιση της ΔΕΠΥ σε παιδιά και ενήλικες. Μερικοί άνθρωποι στρέφονται στην ψυχοθεραπεία και όχι στη φαρμακευτική αγωγή, καθώς είναι μια προσέγγιση που δεν στηρίζεται στη λήψη διεγερτικών φαρμάκων. Άλλοι χρησιμοποιούν την ψυχοθεραπεία ως συμπλήρωμα στη φαρμακευτική αγωγή. Και οι δύο προσεγγίσεις είναι κλινικά αποδεκτές, αλλά η φαρμακευτική θεραπεία είναι σαφώς ανώτερη όσον αφορά την ανακούφιση από τα συμπτώματα.

Στην ψυχοθεραπεία⁴⁵, το άτομο μπορεί να βοηθηθεί μιλώντας και ανατρέποντας τις σκέψεις και τα συναισθήματά του, να διερευνήσει αυτοκαταστροφικά πρότυπα συμπεριφοράς, να μάθει εναλλακτικούς τρόπους για να χειριστεί τα συναισθήματα, να εκτιμά περισσότερο τον εαυτό του παρά τη διαταραχή, να αντιμετωπίζει παράλογες σκέψεις και καθημερινά προβλήματα και να ελέγχει την προσοχή και την επιθετικότητά του. Αυτή η θεραπεία μπορεί επίσης να βοηθήσει την οικογένεια να χειριστεί καλύτερα τις διασπαστικές συμπεριφορές και να αναπτύξει τεχνικές για την αντιμετώπιση και βελτίωση της συμπεριφοράς του μέλους της.

Η θεραπεία συμπεριφοράς⁴⁵ είναι ένας συγκεκριμένος τύπος ψυχοθεραπείας που εστιάζει περισσότερο σε τρόπους για την αντιμετώπιση άμεσων ζητημάτων.

Ασχολείται με τον τρόπο σκέψης και αντίδρασης με άμεσο τρόπο, χωρίς να προσπαθούμε να κατανοήσουμε την προέλευσή τους. Ο στόχος είναι η αλλαγή συμπεριφοράς, όπως η οργάνωση των καθηκόντων στο σχολείο με καλύτερο τρόπο, ή η αντιμετώπιση συναισθηματικά φορτισμένων γεγονότων όταν αυτά συμβαίνουν. Στη θεραπεία της συμπεριφοράς το άτομο μπορεί να μάθει να παρακολουθεί τη συμπεριφορά του και να επιβραβεύει τον εαυτό του όταν κάνει το σωστό.

Η ψυχοθεραπεία θα βοηθήσει επίσης ένα άτομο με διαταραχή ελλειμματικής προσοχής να ενισχύσει την αυτοεκτίμησή του μέσω της βελτίωσης της αυτογνωσίας του, να στηριχθεί κατά τη διάρκεια των αλλαγών που θα επιφέρουν τα φάρμακα, να αλλάξει συνειδητά συμπεριφορά και να αποφύγει τις καταστροφικές συνέπειες της ΔΕΠΥ.

Εκπαίδευση για απόκτηση Κοινωνικών Δεξιοτήτων⁴⁵

Στόχος της εκπαίδευσης αυτής είναι να καλλιεργηθούν στο άτομο συμπεριφορές απαραίτητες για την ανάπτυξη και τη διατήρηση καλών κοινωνικών σχέσεων, όπως η αναμονή για τη σειρά, η μοιρασιά παιχνιδιών, η κλήση βοήθειας ή ο τρόπος αντίδρασης σε πειράγματα. Οι δεξιότητες αυτές συνήθως δε διδάσκονται στην τάξη ή από τους γονείς - τα περισσότερα παιδιά τις έχουν μάθει φυσικά, παρακολουθώντας και επαναλαμβάνοντας άλλες συμπεριφορές που βλέπουν. Αλλά κάποια παιδιά - ειδικά εκείνα με διαταραχή ελλειμματικής προσοχής - δυσκολεύονται περισσότερο για να μάθουν αυτές τις δεξιότητες.

Η κατάρτιση κοινωνικών δεξιοτήτων βοηθά το παιδί να μάθει και να χρησιμοποιεί αυτές τις δεξιότητες σε ένα ασφαλές περιβάλλον με τον θεραπευτή (ή γονέα). Η εκπαίδευση αυτή περιλαμβάνει: την εκμάθηση του πώς να έχουν συνομιλίες με τους άλλους, την εκμάθηση του πώς να αναγνωρίζουν τη θέση των άλλων, του τρόπου να ακούν και να ρωτούν, τη σημασία της επαφής με τα μάτια και την κατανόηση της γλώσσας του σώματος και των χειρονομιών.

Συμβουλευτική γονέων- Ομάδες υποστήριξης⁴⁵

Η συμβουλευτική γονέων είναι μια σημαντική συνιστώσα σε κάθε θεραπεία της ΔΕΠΥ στα παιδιά. Οι γονείς που έχουν παιδί με διαταραχή ελλειμματικής προσοχής θα πρέπει να καταρτιστούν από ένα ειδικό θεραπευτή. Με μια τέτοια εκπαίδευση ο γονιός θα βοηθήσει το παιδί του να διατηρεί τη συμπεριφορά τους σε αποδεκτά όρια, και θα μάθει να το διορθώνει με ένα θετικό και ενισχυτικό τρόπο όταν χρειάζεται.

Η συμμετοχή σε ομάδες αμοιβαίας αλληλοβοήθειας και υποστήριξης μπορεί να είναι πολύ ευεργετική για τους γονείς και τα άτομα με ΔΕΠΥ. Μια τακτική σύνδεση με άλλους στην ίδια θέση δημιουργεί ένα συμπονετικό περιβάλλον όπου τα μέλη μπορούν με ασφάλεια να εκτονωθούν. Εκτός από αυτό το είδος στήριξης, οι ομάδες μπορούν να καλέσουν εμπειρογνώμονες για να δώσουν διαλέξεις και να απαντήσουν σε συγκεκριμένες ερωτήσεις. Μπορούν επίσης να παραπέμψουν τα μέλη τους σε

αξιόπιστους ειδικούς.

Κλείνοντας μπορούμε να συμπεράνουμε ότι η αντιμετώπιση της ΔΕΠΥ τόσο σε παιδιά όσο και σε ενηλίκους δεν είναι απλή και μονόπλευρη υπόθεση. Σήμερα όμως ξέρουμε ότι η ΔΕΠΥ είναι νόσος με σαφή νευροβιολογική και γενετική βάση κι όχι εφεύρημα των ψυχιάτρων και ότι η εδώ και χρόνια αμφιλεγόμενη χορήγηση διεγερτικών σε συνδυασμό με θεραπεία συμπεριφοράς είναι η πιο ενδεδειγμένη αντιμετώπιση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συνοψίζοντας μπορούμε να πούμε ότι στη ΔΕΠΥ έχουν τεκμηριωθεί τα παρακάτω²² :

Παραλλαγές στην ανατομία του εγκεφάλου

- Σημαντική μείωση στο συνολικό εγκεφαλικό και παρεγκεφαλιδικό όγκο
- Διαταραχή στη δομή του εγκεφάλου στην μέτωπο-ραβδωτή οδό, στους κροταφοβρεγματικούς λοβούς, στα βασικά γάγγλια, στο μεσολόβιο, στην παρεγκεφαλίδα, στην αμυγδαλή, στον ιππόκαμπο και στο θάλαμο
- Άλλες μορφολογικές αλλοιώσεις, όπως λέπτυνση του φλοιού
- Μεταβολές στην συνδεσιμότητα μεταξύ διαφόρων περιοχών του εγκεφάλου
- Ανώμαλη ανάπτυξη του φλοιού και / ή καθυστερημένη φυσιολογική ωρίμανση του φλοιού

Παραλλαγές στη λειτουργία του εγκεφάλου

- Σημαντική μείωση της ενεργοποίησης σε δίκτυα που σχετίζονται με εκτελεστικές λειτουργίες, (νόηση, συναίσθημα, αισθητικοκινητικές λειτουργίες) και αντισταθμιστικά υπερενεργοποίηση σε άλλες περιοχές
- διαταραγμένο πρότυπο λειτουργικής διασύνδεσης, ιδιαίτερα στο δίκτυο ελέγχου

Νευροφυσιολογικά χαρακτηριστικά

- Αυξημένη δραστηριότητα θήτα κυμάτων και μειωμένη δραστηριότητα βήτα κυμάτων στο ΗΕΓ.

Νευροχημεία

- Συμμετοχή των ντοπαμινεργικών και αδρενεργικών συστημάτων
 - Μειωμένη διαθεσιμότητα των ντοπαμινεργικών υποδοχέων και αυξημένη έκφραση των DAT μεταφορέων
 - Τα φάρμακα για τη ΔΕΠΥ μπλοκάρουν την επαναπρόσληψη ντοπαμίνης ή/και νοραδρεναλίνης ή/και προωθούν την απελευθέρωσή τους.
- Σεροτονινεργικά γλουταμινεργικά και χολινεργικά συστήματα μπορούν επίσης να εμπλέκονται

Γενετικοί παράγοντες

- Κληρονομικότητα της ΔΕΠΥ: ~ 60-75%
- Συμμετοχή στη ΔΕΠΥ των γονιδίων που κωδικοποιούν για: τις ισομορφές του Υποδοχέα της Ντοπαμίνης, τη βήτα-Υδροξυλάση της Ντοπαμίνης, την Πρωτεΐνη SNAP 25, το Μεταφορέα της Σεροτονίνης, τον Υποδοχέα της Σεροτονίνης 1B, το CDH13 γονίδιο και το γονίδιο για τη Λατροφιλίνη 3.
- Συμμετοχή στη ΔΕΠΥ των μεγάλων σπάνιων CNVs

•Πιθανή συμβολή στην αιτιολογία της ΔΕΠΥ αλληλεπιδράσεων γονιδίων-περιβάλλοντος (επιγενετικές αλλαγές στην έκφραση των γονιδίων που προκαλούνται από περιβαλλοντικούς παράγοντες)

■Θεραπεία

- Τα ψυχοδιεγερτικά, όπως η μεθυλφαινιδάτη, είναι η πιο αποτελεσματική και η καλύτερα τεκμηριωμένη φαρμακευτική θεραπεία στην ΔΕΠΥ, ενώ και κάποια μη διεγερτικά φάρμακα όπως η ατομοξετίνη μπορεί να φανούν χρήσιμα.
- Σημαντική είναι και η θεραπεία συμπεριφοράς.

Μελλοντικές ερευνητικές κατευθύνσεις

Σημαντικές πρόοδοι έχουν γίνει σε διάφορους τομείς της νευροβιολογικής έρευνας για τη ΔΕΠΥ που βοηθούν στην καλύτερη κατανόηση της διαταραχής και πιθανόν και στη βελτίωση των θεραπευτικών επιλογών. Έτσι σήμερα μπορούμε να έχουμε τα εξής⁷:

- Βελτιωμένη εικόνα για την αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων στην ανάπτυξη της ΔΕΠΥ.
- Προσδιορισμό έγκυρων νευροψυχολογικών ενδοφαινοτύπων, οι οποίοι συμβάλλουν στον ορισμό πιο ομοιογενών υποομάδων ασθενών, για τη βελτίωση της συσχέτισης των γενετικών μελετών και τη διευκόλυνση της πρόσβασης στη νευρωνική βάση της διαταραχής.
- Μοριακές γενετικές μελέτες που έχουν αναδείξει την επίπτωση κοινών γενετικών παραλλαγών στην διακύμανση του φαινοτύπου της ΔΕΠΥ (αλλά με μικρές επιπτώσεις) και απαιτούνται βελτιώσεις όσον αφορά τις στρατηγικές της έρευνας (μείωση της ετερογένειας, αύξηση των μεγεθών του δείγματος). Οι σπάνιοι γενετικοί πολυμορφισμοί επίσης συσχετίζονται με τη ΔΕΠΥ και μάλιστα φαίνεται ότι κάποιοι γενετικοί παράγοντες μπορούν να επιδρούν σε πολλές διαφορετικές νευροαναπτυξιακές διαταραχές.
- Οι εν εξελίξει μελέτες για τους μηχανισμούς δράσης των φαρμακολογικών θεραπειών και η ανάπτυξη της φαρμακογενετικής θα φέρει ευκαιρίες για εξατομικευμένη θεραπεία για τα συμπτώματα ΔΕΠΥ.
- Τα πρόσφατα ευρήματα στη μοριακή γενετική δείχνουν ότι, αν και είναι σημαντικό να βελτιωθεί η γνώση σχετικά με τη μακροδομή του εγκεφάλου, μια κίνηση προς τις βασικές μελέτες που εξετάζουν τους μηχανισμούς που εμπλέκονται στην μικροδομή του εγκεφάλου είναι δικαιολογημένη. Εν προκειμένω, ο προσδιορισμός των λειτουργικών αλλαγών που συμβάλλουν στην ΔΕΠΥ (μέσω αλλαγών στον κώδικα της πρωτεΐνης ή αλλαγών στην έκφραση γονιδίων) είναι ένα άλλο κρίσιμο θέμα για μελλοντική έρευνα.
- Οι μελέτες απεικόνισης έχουν τεκμηριώσει αλλαγές στις δομές του εγκεφάλου και σε λειτουργικά δίκτυα, γεγονός που υποδηλώνει ότι η ΔΕΠΥ περιλαμβάνει και δυσλειτουργία του φλοιού και ανώμαλη συνδεσιμότητα. Πολλές δομές του εγκεφάλου δείχνουν καθυστερήσεις στην ωρίμανσή τους και ορισμένα πρότυπα ανάπτυξης του εγκεφάλου έχουν συσχετιστεί με αντίστοιχο κλινικό και λειτουργικό αποτέλεσμα. Ομοίως, τα τελευταία μοντέλα που βασίζονται

και σε απεικόνιση και σε νευροψυχολογικά δεδομένα έχουν ως βάση την παραδοχή ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των συμπτωμάτων της ΔΕΠΥ και της ύπαρξης ελαττωμάτων σε ειδικά κυκλώματα στον εγκέφαλο. Η σύνδεση των συμπτωμάτων της ΔΕΠΥ με τα γονίδια και με τα απεικονιστικά ελλείμματα είναι η μεγαλύτερη πρόκληση για την μελλοντική έρευνα.

Συμπερασματικά η ΔΕΠΥ είναι μια εξαιρετικά ενδιαφέρουσα νευροαναπτυξιακή διαταραχή με σύνθετη γενετική και νευροβιολογική βάση και πολλά ανοικτά πεδία για μελλοντική έρευνα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Τέρψη Κόρπα Παιδοψυχίατρος Πρόεδρος ΔΣ Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης ΔΕΠΥ, Διαταραχή ελλειμματικής προσοχής/υπερκινητικότητας: μια σύγχρονη πρόκληση.
2. DSM-IV-TR workgroup. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision, American Psychiatric Association.
3. Clinical practice guideline: diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit/hyperactivity disorder. American Academy of Pediatrics, Pediatrics 2000, 105:1158-70
4. Martin, B. (2011). Causes of Attention Deficit Disorder (ADHD). Psych Central. Retrieved on December 16, 2011, from <http://psychcentral.com/lib/2007/causes-of-attention-deficit-disorder-adhd/>
5. Stephen V. Faraonea, Roy H. Perlisb, Ilya E. Doyleb, Jordan W. Smollerb, Jennifer Goralnickc, Meredith A. Holmgrenc, Pamela Skla, Molecular Genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Biological Psychiatry Volume 57, Issue 11, 1 June 2005, Pages 1313–1323
6. ADHD booklet National Institute of Mental Health
7. Diane Purper-Ouakil¹, Nicolas Ramoz, Aude-Marie Lepagnol-Bestel³, Philip Gorwood⁴ and Michel Simonneau, Neurobiology of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder, Pediatric Research (2011) 69, 69R–76RE.
8. Plomp, H. Van Engeland And S. Durston, Understanding genes, environment and their interaction in attention-deficit hyperactivity disorder: is there a role for neuroimaging? Neuroscience 164 (2009) 230–240
9. Jonna Kuntsi, Benjamin M Neale, Wai Chen, Stephen V Faraone and Philip Asherson, The IMAGE project: methodological issues for the molecular genetic analysis of ADHD, Behavioral and Brain Functions 2006, 2:27
10. Ian R. Gizer Courtney Ficks · Irwin D. Waldman, Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review, Hum Genet (2009) 126:51–90
11. Tobias Banaschewski · Katja Becker Susann Scherag · Barbara Franke David Coghill, Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview, Eur Child Adolesc Psychiatry (2010) 19:237–257
12. Stephen V. Faraone, Ph.D. and Eric Mick, Sc.D. Molecular Genetics of Attention Deficit Hyperactivity Disorder Psychiatr Clin North Am. 2010 March ; 33(1): 159–180.
13. Li D, Sham PC, Owen MJ, He L. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), Hum Mol Genet. 2006 Jul 15;15(14):2276-84

14. Mill J, et al. Quantitative trait locus analysis of candidate gene alleles associated with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in five genes: DRD4, DAT1, DRD5, SNAP-25, and 5HT1B. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;133B(1):68–73.
15. Mauricio Arcos-Burgos and Maximilian Muenke, Toward a better understanding of ADHD: LPHN3 gene variants and the susceptibility to develop ADHD *Atten Defic Hyperact Disord*. 2010 November ; 2(3): 139–147
16. Sally I. Sharp, Andrew McQuillin, Hugh M.D. Gurling, Genetics of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), *Neuropharmacology* 57 (2009) 590–60A. C
17. J Elia, X Gai, H M Xie, J C Perin, E Geiger, J T Glessner, M D'arcy, R deBerardinis, E Frackelton, C Kim, F Lantieri, B M Muganga, L Wang, T Takeda, E F Rappaport, S F A Grant, W Berrettini, M Devoto, T H Shaikh, H Hakonarson, and P S White, Rare structural variants found in attention-deficit hyperactivity disorder are preferentially associated with neurodevelopmental genes, *Mol Psychiatry*. 2010 June; 15(6): 637–646
18. Nigel M Williamsa, Irina Zaharievaa, Andrew Martina, Kate Langleya, Kiran Mantripragadaa, Ragnheidur Fosssdal Hreinn Stefanssonb, Kari Stefanssonb, Pall Magnussonc, Olafur O Gudmundssonc, Omar Gustafssonb,d, Peter Holmansa, Michael J Owena, Michael O'Donovana, and Anita Thapara, Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: a genome-wide analysis, *Lancet*. 2010 October 23; 376(9750): 1401–1408
19. Lionel, J. Crosbie, N. Barbosa, T. Goodale, B. Thiruvahindrapuram, J. Rickaby, M. Gazzellone, A. R. Carson, J. L. Howe, Z. Wang, J. Wei, A. F. R. Stewart, R. Roberts, R. McPherson, A. Fiebig, A. Franke, S. Schreiber, L. Zwaigenbaum, B. A. Fernandez, W. Roberts, P. D. Arnold, P. Szatmari, C. R. Marshall, R. Schachar, S. W. Scherer. Rare Copy Number Variation Discovery and Cross-Disorder Comparisons Identify Risk Genes for ADHD. *Science Translational Medicine*, 2011; 3 (95)
20. Sarah Durston , Patrick de Zeeuw, Wouter G. Staal, Imaging genetics in ADHD: A focus on cognitive control, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 33 (2009) 674–689
21. Rommelse NN, Arias-Vásquez A, Altink ME, Buschgens CJ, Fliers E, Asherson P, Faraone SV, Buitelaar JK, Sergeant JA, Oosterlaan J, Franke B, Neuropsychological endophenotype approach to genome-wide linkage analysis identifies susceptibility loci for ADHD on 2q21.1 and 13q12.11. *Am J Hum Genet*. 2008 Jul;83(1):99-105.
22. Samuele Cortese, The neurobiology and genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): What every clinician should know, *European journal of paediatric neurology* 16 (2012) 422-433
23. Dr. Joel Nigg, Ph.D., Ms. Molly Nikolas, M.A., and Dr. S. Alexandra Burt, Ph.D., Measured Gene by Environment Interaction in Relation to Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD), *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010 September ; 49(9): 863–873.
24. Castellanos FX. Anatomic magnetic resonance imaging studies of attention-deficit/hyperactivity disorder, *Dialogues Clin Neurosci*. 2002 Dec;4(4):444-8
25. Qiu A, Crocetti D, Adler M, Mahone EM, Denckla MB, Miller MI, Mostofsky SH Am J Basal ganglia volume and shape in children with attention deficit hyperactivity disorder., *Psychiatry*. 2009 Jan;166(1):74-82.
26. Tomohiro Nakao, M.D., Ph.D.; Joaquim Radua, M.D.; Katya Rubia, Ph.D.; David Mataix-Cols, Ph.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
27. 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 Jun 30;182(3):231-7.
28. Qiu MG, Ye Z, Li QY, Liu GJ, Xie B, Wang J, Changes of brain structure and function in ADHD children., *Brain Topogr.* 2011 Oct;24(3-4):243-52
 29. Gilliam M, Stockman M, Malek M, Sharp W, Greenstein D, Lalonde F, Clasen L, Giedd J, Rapoport J, Shaw P Developmental trajectories of the corpus callosum in attention-deficit/hyperactivity disorder *Biol Psychiatry.* 2011 May 1;69(9):839-46.
 30. Martine Hoogman, Mark Rijpkema, Luc Janss, Han Brunner, Guillen Fernandez, Jan Buitelaar, Barbara Franke, and Alejandro Arias-Vásquez, Current Self-Reported Symptoms of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Are Associated with Total Brain Volume in Healthy Adults, *PLoS One.* 2012; 7(2)
 31. Margaretha Dramsdahl Lars Erslund Kerstin J. Plessen, Jan Haavik, Kenneth Hugdahl and Karsten Specht, Adults with attention-deficit/hyperactivity disorder – a brain magnetic resonance spectroscopy study, *Frontiers in psychiatry* published: 23 November 2011
 32. Sarah Durston, Converging methods in studying attention-deficit/hyperactivity disorder: What can we learn from neuroimaging and genetics?, *Development and Psychopathology* 20 (2008), 1133–1143
 33. Sarah Durston, Janna van Belle, Patrick de Zeeuw, Differentiating Frontostriatal and Fronto-Cerebellar Circuits in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder *Psychiatry.* Volume 69, Issue 12, 15 June 2011, Pages 1178–1184
 34. Martin, B. (2010). Treatment for Attention Deficit Disorder (ADHD). *Psych Central.* Retrieved on December 16, 2011, from <http://psychcentral.com/lib/2007/treatment-for-attention-deficit-disorder-adhd/>
 35. The american academy of pediatrics, Management steering committee on quality improvement and subcommittee on attention-deficit/hyperactivity disorder., ADHD: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents, originally published online October 16, 2011; *Pediatrics*
 36. AR Jadad, M Boyle, C Cunningham, M Kim, and R Schachar., Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Summary, AHRQ Evidence Report Summaries. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 1998-2005
 37. Kooij et al. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD, *BMC Psychiatry* 2010, 10:67
 38. The MTA Cooperative Group, A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention deficit/hyperactivity disorder.. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD, *Arch Gen Psychiatry.* 1999 Dec;56(12):1073-86
 39. Julie A. Dopheide, The role of Pharmacotherapy and managed care Pharmacy interventions in the Treatment of Adhd, *Am J Manag Care.* 2009;15:S141-S150
 40. Brooke S.G. Molina, PhD, Stephen P. Hinshaw, PhD, James M. Swanson, PhD, L. Eugene Arnold, MD, M.Ed., Benedetto Vitiello, MD, Peter S. Jensen, MD, Jeffery N. Epstein, PhD, Betsy Hoza, PhD, Lily Hechtman, MD, Howard B. Abikoff, PhD, Glen R. Elliott, PhD, MD, Laurence L. Greenhill, MD, Jeffrey H. Newcorn, MD, Karen C. Wells, PhD, Timothy Wigal, PhD, Robert D. Gibbons, PhD, Kwan Hur, PhD, Patricia R. Houck, MS, and The MTA Cooperative Group, The MTA at 8 Years: Prospective Follow-Up of Children Treated for Combined Type ADHD in a Multisite Study, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2009 May; 48(5): 484–500

41. Michael Rosler Roland Fischer Richard Ammer Claudia Ose Wolfgang Retz on behalf of the study group , A randomised, placebo-controlled, 24-week, study of low-dose extended-release methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder, *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (2009) 259:120–129
42. Shaheen E Lakhan and Annette Kirchgessner, Prescription stimulants in individuals with and without attention deficit hyperactivity disorder: misuse, cognitive impact, and adverse effects, *Brain Behav.* 2012 September; 2(5): 661–677
43. Westover AN, Halm EA, Do prescription stimulants increase the risk of adverse cardiovascular events?: A systematic review., *BMC Cardiovasc Disord.* 2012 Jun 9;12:41
44. Amy FT Arnsten, The use of α -2A adrenergic agonists for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder *Expert Rev Neurother.* 2010 October ; 10(10): 1595–1605.
45. Martin, B. (2010). Additional Treatments for ADHD. *Psych Central*. Retrieved on December 16, 2011, from <http://psychcentral.com/lib/2007/additional-treatments-for-adhd>