

PERINATÁLNÍ RIZIKA A HYPERKINETICKÝ SYNDROM

MUDr. Pavla Hellerová, MUDr. Petra Uhlíková

Psychiatrická klinika 1. LF UK, Centrum dorostové a vývojové psychiatrie

Attention deficit hyperactivity disorder (hyperkinetický syndrom) se podle různých pramenů vyskytuje u 3–10 % dětské populace a u jedné třetiny až jedné poloviny pacientů přetrvává v různých podobách do dospělého věku. Řada studií dokazuje, že se jedná o polygenně podmíněné onemocnění, vznik onemocnění ADHD je však možný i vlivem perinatálních komplikací. Včasná diagnostika a komplexní léčba je možnou prevencí závažné patologie v dospělém věku.

Klíčová slova: attention deficit hyperactivity disorder, hyperkinetický syndrom, perinatální trauma, hypoxie, neurotransmiterové systémy.

PERINATAL RISKS AND HYPERKINETIC SYNDROMA

Attention deficit hyperactivity disorder by some resources occurs in 3–10 % of children population and a one third – one half patients of these population continues to adult age in different forms. The study series show that it's polygenetic conditioned disorder but the perinatal complications can cause the ADHD. Well – timed diagnostic with complete therapy is the prevention of serious pathology in adult age.

Key words: attention deficit hyperactivity disorder, hyperkinetic syndroma, perinatal trauma, hypoxia, neurotransmitter systems.

Úvod

Nejčastější porucha, se kterou v klinické praxi pedopsychiatr setkává, je ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder), neurobehaviorální problém, kde definujícími rysy jsou impulzivita, nepozornost a nadměrná aktivita. Výskyt v širokých populačních studiích zaměřených na školáky kolísá od 2 % do 9 % (4). Dřívější termíny lehká dětská encefalopatie (LDE), nebo minimální mozková dysfunkce (MMD) vycházely z etiopatogenetických představ, současný název vychází přísně ze symptomatického popisu tohoto syndromu. Většina badatelů, zkoumajících tuto oblast, podporuje názor o biologické predispozici ADHD, při níž spolupůsobí celá škála nejrůznějších příčin. Z nich nejdůležitější roli v projevech těchto symptomů u dětí mají dědičné faktory (vrozené odchylky neurotransmiterových systémů) a perinatální komplikace, zejména hypoxie, poškozující nezralé neurotransmiterové systémy (odchylky získané). Obě skupiny příčin mají za následek snížení dopaminergní a noradrenergí transmise v prefrontální a striatálně-limbické oblasti mozku a jejich četných propojení. Tyto poruchy mohou být ještě potenceovány těhotenskými komplikacemi matky, které vedou k hypoxii CNS plodu (např. vystavení plodu toxickým látkám, včetně nikotinu a alkoholu).

Genetické faktory

Řada studií podporuje předpoklad, že ADHD je polygenně podmíněná porucha (1, 8). V současnosti je popsána existence více než 30 genů dopaminového, noradrenalinového, serotoninového a GABA systému (tabulka 1), které se mohou podílet na vzniku hyperkinetické poruchy, a tím také na rozvoji celé řady komorbidních psychiatrických onemocnění u dětí a dospívajících, mezi které počítáme poruchy chování, chronický anxiózní stav při neurotickém vývoji, časně poruchy afektivního vývoje, poruchy osobnosti. Ty z genů, které mají pravděpodobně rozhodující význam pro změny dopaminergní transmise u ADHD, byly označeny za „kandidátské“ geny (tabulka 2).

Získané faktory

V patogeneze onemocnění je mimo vyvolávajícího činitele důležitá i doba, v níž noxa působila, neboť v intrauterinním období mozková tkáň plodu nezraje rovnoměrně, ale období rychlého růstu jsou střídána vývojovými zpomaleními až fyziologickými zástavami. Důležitým faktorem je specifická citlivost dané mozkové struktury k dané noxe v daném období, složitá je i otázka transformačních a kompenzatorních schopností nepoškozené mozkové tkáně.

Kritickou periodou pro vyvíjející se CNS jsou poslední tři měsíce intrauterinního období (28.–32. týden gestace), kdy probíhá proces vyzrávání neuronů všech oblastí CNS, které se větví = dendritizace, spojují = vznik synapsí, obalují se = myelinizace a vytváří se podpůrná nervová tkáň = neuroglie. Podle doby působení noxy lze období, kdy může k poškození dojít, rozdělit na:

- intrauterinní období
- doba během porodu
- postnatální období: do konce jednoho roku života.

Tabulka 1. Geny podílející se na vzniku ADHD a komorbidních poruch (1)

systém	geny ovlivňující vznik ADHD
dopaminový	DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, DRD5, DAT1, DBH, COMT, MAOA
serotoninový	TDO2, TH, HTR1A, HTR2A, HTR2B, HTR2C, MAOB
norepinefrinový	ADRA1A, ADRA1B, ADRA1C, ADRA2A, ADRA2B, ADRA2C, ADRB1, ADRB2, ADRB3, PNMT, NT, MAOA, MAOB, COMT
GABA	GABRA1, GABRA2, GABRA3, GABRB1, GABRB2, GABRB3, GT

Tabulka 2. Kandidátské geny ovlivňující dopaminergní transmissi (2)

gen	mutace	výskyt u ADHD	výskyt v populaci
DRD2	A1	42–54 %	21–27 %
DRD4	7	41 %	21 %
DBH	B1	73,1 %	24 %
DAT	alola 10 (480)	60 %	10–20 %

Z patogenů působících v časném těhotenství, tj. v období 1. trimenonu jsou nejzávažnější:

- genetické faktory (chromozomální aberace)
- teratogenní faktory (těžké infekce matky, léky, expozice toxinům, ionizujícímu záření).

V tomto období patogen vyvolá většinou těžké anomálie CNS s hrubými poruchami funkce, což může vést až k odúmrti plodu. Ve fázi pokročilého těhotenství: tj. období 2. a 3. trimenonu mají vliv:

- malnutrice plodu (v souvislosti s malfunkcí placenty)
- prenatální infekce (toxoplazmóza, rubeola, syfilis)
- toxické působení (kouření matky, abúzus alkoholu, drog)
- hypoxie (spojená s insuficiencí placenty).

Nejrizikovějšími patogenními faktory za porodu jsou:

- hypoxie (při protrahovaném či předčasném porodu) s nutností následné resuscitace novorozence
- mechanické trauma (při instrumentálním porodu) – forceps, vakuumextraktor
- pupečnickové komplikace (např. pravý uzel, uskřínutí, pupečník kolem krku).

Z poporodních patogenních faktorů působících v časném neonatálním období (do konce 1. týdne po narození) nutno uvést:

- hypoxie novorozence (v souvislosti s nezralostí)
- novorozenecký icterus (tzv. jádrový icterus při inkompatibilitě v Rh či ABO systému)
- iontové dysbalance (hypoglykémie, hypokalcémie)
- postnatální tzv. adnatní infekce (vertikálním přenosem od matky za porodu).

V období časného dětství (do konce 1. roku věku) se etiologicky na vývoji centrální hybné poruchy podílejí – vrozené vady metabolismu.

Řada autorů se domnívá, že mozkové struktury zapojené do vývoje ADHD jsou obzvláště citlivé na hypoxické poškození během porodu (poškození z nedostatečného zásobování některých částí mozku kyslíkem během zpomalení krevního oběhu).

Funkční a morfologické projevy perinatální hypoxie mozku je velmi ilustrativní i když se jedná o laboratorní zvířata.

V prvním modelu byla mláďata laboratorního potkana i s matkou vystavena 8 hodin denně od narození do 18. dne věku s výjimkou 6., 7., 13. a 14. dne simulované výšce 7000 m. Efekt hypoxie byl studován 25. den postnatálního vývoje, tj. 7 dní po poslední expozici hypoxii.

Výsledky jsou následující:

- cytoarchitektonika mozku zvířat vystavených hypoxii nebyla výrazněji poškozena
- tloušťka kůry je u experimentálních zvířat menší než u kontrol
- „laminární analýza“ prokázala zvětšení denzity neuronů v I., II., V. a VI. korové vrstvě
- kvantifikace počtu neuronů prokázala pokles v hilu gyrus dentatus.

Výsledky ukazují, že intermitentní hypobarická hypoxie výrazně ovlivňuje vývoj struktury centrálního nervového systému u laboratorního potkana v časně ontogenezi.

V další fázi byl na tomto modelu studován vliv perorálně podávaného magnézia na denzitu NADPH-diaforáza pozitivních neuronů v jednotlivých oblastech hippocampu. Výsledky prokázaly:

- perinatální expozice hypoxii zvyšuje denzitu NADPH-d pozitivních neuronů v hilu GD.
- perinatální expozice hypoxii snižuje denzitu NADPH-d pozitivních neuronů v dorzálním i ventrálním listu GD
- perinatální expozice hypoxii nemění denzitu NADPH-d pozitivních neuronů v CA1 i CA3 oblasti hippocampu
- aplikace Mg u zvířat vystavených hypoxii snižuje denzitu NADPH-d pozitivních neuronů v hilu, v dorzálním i ventrálním listu GD i v CA1 a CA3 oblasti hippocampu.

Z nálezů je tedy patrné, že aplikace magnézia obecně tlumí produkci oxidu dusnatého, přičemž tento efekt je výraznější u zvířat vystavených dlouhodobě opakovaně expozici hypoxii. Nelze vyloučit, že tento efekt by mohl být určitou protekcí proti poškození tkáně volnými radikály.

V druhém modelu byla 12 dní stará mláďata vystavena jednorázově hypobarické hypoxii po dobu 60 minut. Atmosférický tlak byl udržován na stabilní hodnotě 210 mbar. Za těchto podmínek přeživalo při každém experimentu 50% zvířat (LD 50). Efekt hypoxie byl studován 19. den postnatálního vývoje, tj. 7 dní po expozici hypoxii. Výsledky jsou následující:

- Cytoarchitektonika neokortexu zvířat vystavených hypoxii nebyla výrazněji poškozena.
- Některé buňky ve III. a V. korové vrstvě jeví centrální chromolýzu.
- V pyramidové vrstvě CA1 oblasti hippocampu převažují buňky s různým stupněm centrální karyolýzy. Dále jsou zde přítomny nečetné tmavé buňky.
- V CA3 oblasti hippocampu nejsou přítomny buňky s centrální karyolýzou. Pyramidové buňky v této oblasti mají denzní cytoplazmu a jejich jádra často jeví velmi jemnou fragmentaci.
- V hilu gyrus dentatus je evidentně snižovaná denzita převážně tmavých buněk.
- V gyrus dentatus a především v jeho dorzálním listu nacházíme místy oblasti s kompletní destrukcí buněk. V obou listech dentata je pak patrná změna cytoarchitektoniky granulózní vrstvy. Tyto nálezy jsou opět nejmarkantnější v listu dorzálním.
- Gliální reakce není přítomna v žádné ze sledovaných struktur centrálního nervového systému.

Výsledky dosažené touto studií ukazují, že intenzivní jednorázová hypobarická hypoxie GD i podobně jako dlouhodobá výrazně ovlivňuje vývoj struktury centrálního nervového systému u laboratorního potkana v časně onto-

genezi. Prokázané změny však nespovídají pro apoptózu ale spíše pro nekrozu, což prokázala následovná elektronmikroskopická studie.

Určení příčiny vzniku ADHD a popis všech neurotransmiterových změn u konkrétního pacienta není v současné době proveditelné, i když probíhá řada výzkumných studií zaměřených na genetické a biochemické odchylky. V budoucnu by snad poznání příčin a dynamiky neurotransmiterových změn mohlo přispět k výběru léčebné strategie, zejména volbě psychofarmaka vzhledem k tomu, že se v léčbě hyperkinetické poruchy uplatňují látky s různým mechanismem účinku: s dopaminergním působením (stimulancia), noradrenergním účinkem (neuroleptika) a se serotoninergním účinkem (inhibitory reuptaku serotoninu SSRI).

Biochemické parametry, zejména hladiny DBH, mohou v budoucnu poskytnout objektivní hodnocení léčebného efektu.

Rostoucí zájem o toto onemocnění dětského věku je zcela oprávněný, porucha přetrvává až u dvou třetin pacientů do dospělého věku, tj. např. ve Spojených státech trpí příznaky ADHD až 2 % dospělé populace, tedy 4 miliony osob. Diagnóza je založena na detailní vývojové charakteristice, objektivizovaná často pozorovacími škálami, hodnocení poruch pozornosti, hyperaktivity a impulzivity v dospělosti.

Vývojové aspekty

Příznaky ADHD se do dospělosti přenášejí v pozměněné podobě. Mohou se objevit v podobě zvýšeného rizika abúzu alkoholu a drog nebo impulzivního či asociálního chování, s tím, že případná komorbidní deprese často zakrývá původní symptomatiku ADHD.

Nozologie

Do dospělosti většinou přetrvává z časného dětství hyperaktivita, zvýšená emocionální labilita, často dráždivost a porucha pozornosti. Objevují se také potíže s učením.

Literatura

1. Comings D. Genetics of ADHD, konference IBC, April 28–29, Boston 1997.
2. Cook EH Jr, Stein MA, Krasowski MD, Cox NJ, Olkon DM, Kiefer JE, Leventhal BL. Association of Attention Deficit Disorder and the Dopamine Transporter gene. *The American Journal of Human Genetics*, 1995; 56: 993–998.
3. Overmayer S, Taylor E. Annotation: Principles of Treatment for Hyperkinetic Disorder: Practice Approaches for the U. K. *J. Child Psychol. Psychiat.* Vol. 40, 1999; 8: 1147–1157.
4. Paclt I, Florian J, Heller J. Psychofarmakoterapie dětského a dorostového věku, Grada, Praha 1998: 405 s.
5. Paclt I, Uhliková P, Florian J. Hyperkinetický syndrom v dětském věku. *Remedia* 1999; 6/99: 333–344.
6. Practice Parameters for the Assessment and Treatment of Children, Adolescents, and Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 1997; 36: (10 supplement, Oct.).

Impulzivita se projevuje výrazněji pouze u některých pacientů. Emocionální nezralost a labilita souvisejí s nezralostí a častěji se projevují zkratovým jednáním. Snížená schopnost tlumení vnějších citových projevů a sebeovládání se může projevovat mj. například nadměrnými požadavky. Základní příznaky ADHD v dětství jsou v anamnéze vždy v popředí. Tyto symptomy se často pojí s poruchami chování a emocí a s výrazným funkčním postižením. Tito jedinci mají potíže se začleněním se kolektivu.

Komorbidity hyperkinetické poruchy

Komorbidní poruchy se vyskytují u 50–80 % pacientů s hyperkinetickou poruchou. Nejčastější jsou poruchy chování, jež podle některých údajů dosahují 40 až 90 %. Časté jsou rovněž poruchy nálad, především depresivní porucha (15–20 %), úzkostné poruchy (25 %) a specifické poruchy učení (20 %). Není vzácná přítomnost několika komorbidních poruch současně. Přístup v USA se od Evropské diagnostiky liší i pojetím komorbidit: APA používá častěji smíšené diagnózy, zatímco v Evropě je obvyklejší základní diagnóza s přidruženými chorobami.

Závěr

Je zřejmé, že ADHD má vážné důsledky nejen pro psychický stav pacienta, ale ovlivňuje významným způsobem i jeho sociální interakce. Včasná diagnóza a zejména komplexní léčba, zahrnující léčbu stimulancii, eventuálně dalšími typy psychofarmak, režimová opatření, edukaci rodiny a nejbližšího okolí pacienta, by měla být zahájena co nejdříve, pokud možno tak, aby nemohlo dojít k rozvoji školního a sociálního selhávání dítěte. Farmakoterapii je vhodné zahájit nejpозději okolo 12. roku, tj. před začátkem vývojových změn neurotransmiterových systémů v období puberty. Včasná léčba může zásadním způsobem zlepšovat prognózu a bránit rozvoji závažné sociální patologie.

7. Riefová SF. Nesoustředěné a neklidné dítě ve škole: praktické postupy pro vyučování a výchovu dětí s ADHD. Portál, Praha 1999: 256 s.
8. Tannock R. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Advances in Cognitive, Neurobiological, and Genetics Research. *J Child Psychol Psychiat.* 1998; 39: 65–99.
9. Taylor E. Similarities and differences in DSM-IV and ICD-10 diagnostic criteria. In: Greenhill LL (Ed.): *Child and adolescent clinics of North America*, Vol. 3: Disruptive disorders (pp. 209–226), Philadelphia, PA, W. B. Saunders Co., 1994.
10. Train A. Specifické poruchy chování a pozornosti: jak jednat s velmi neklidnými dětmi. Portál, Praha 1997: 168 s.