

# ADHD ve spektru neurovývojových poruch: kazuistika kombinovaného deficitu s komorbiditami

**MUDr. Hedvika Ersten**

Psychiatrické oddělení, Oblastní nemocnice Jičín

ADHD tvoří součást spektra neurovývojových poruch, stejně jako např. Aspergerův syndrom, a jako každá z nich je definována poruchou růstu a zrání neuronů vedoucí ke strukturálním i funkčním odchylkám centrálního nervového systému. Pokusy o systematictější definici biomarkerů těchto odchylek souvisí se snahou najít souvislost s funkčními charakteristikami této skupiny diagnóz. Postupující možnosti vyšetření vycházejí především z magnetické rezonance a od volumetrie se přesouvají k pokusu stanovit strukturální odchylky v bílé hmotě mozku. Tak jako u neurovývojových poruch existují překrývající se oblasti v aspektech struktury bílé hmoty a genomových odchylek, tak u nich existuje i paralela v překrývání se klinických projevů. Všechny neurovývojové poruchy sdílí obecně kognitivní narušení, jehož profil je do jisté míry charakteristický pro konkrétní diagnózu, ale současně bývá jeho podoba u každého jednotlivého pacienta velmi individuální, většinou složená z více typů deficitu různě do sebe zapadajících. Odlišení jednotlivých aspektů kognice je možné při podrobném psychodiagnostickém vyšetření. Kazuistika 33leté pacientky tak nabízí pohled na neurovývojové poruchy jako na kontinuum, nikoliv jako na přísně oddělené nozologické jednotky.

V terapii každého individuálního pacienta je výhodné namísto fixace na diagnostickou entitu raději vybrat jednotlivé příznaky, u kterých předpokládáme možnost farmakologického ovlivnění. V případě složeného deficitu s komorbiditami se nevyhneme polyfarmakoterapii, pokud možno co nejšetrnější.

**Klíčová slova:** neurovývojové poruchy, ADHD, Aspergerův syndrom, kognitivně-exekutivní narušení, difuze tensor imaging, frakční anizotropie.

## ADHD in the spectrum of neurodevelopmental disorders: a case report of a combined deficit with comorbidities

ADHD, as well as Asperger syndrome belong to the spectrum of neurodevelopmental disorders. Like each of them, it is defined among others by impaired growth and maturation of neurons leading to structural and functional abnormalities of the central nervous system. Attempts to a more systematic definition of their biomarkers are related to the effort to find a connection with the functional characteristics of this group of disorders. The progress of brain imaging methods offered by magnetic resonance has evolved from mere volumetry to determination of the structural abnormalities, herein focused at the white matter. As in all neurodevelopmental disorders overlapping areas exist in findings of white matter structure and in genomic findings, as well as an existing parallel in overlap of clinical manifestations. All neurodevelopmental disorders in general share a cognitive impairment the profile of which being characteristic for a particular diagnostic unit to some extent. However, its form in each individual patient is at the same time unique, being mostly composed of several types of deficits. The

### DECLARATIONS:

#### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

#### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

#### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

#### Funding/Support:

None.

Cit. zkr: Psychiatr. praxi. 2024;25(2):93-98

<https://doi.org/10.36290/psy.2024.015>

Článek přijat redakcí: 5. 2. 2024

Článek přijat k tisku: 24. 4. 2024

**MUDr. Hedvika Ersten**

hedvikab@volny.cz

differentiation of individual aspects of cognition can be found in a detailed neurocognitive examination. The case report describing a 33-year-old patient thus offers a view of a neurodevelopmental continuum, not being strictly separated in diagnostic units. In each patient, instead of being fixed to diagnostic units it is advisable to focus on individual symptoms where we expect the possible benefit of pharmacotherapy. In case of a multiple deficit with comorbidities, we cannot avoid polypharmacotherapy, though as considerate as possible.

**Key words:** neurodevelopmental disorders, ADHD, Asperger syndrome, cognitive impairment, executive functions impairment, Difuse Tensor Imaging, fraction anisotropy.

## Definice neurovývojové poruchy

Každá z neurovývojových poruch znamená celoživotní diagnózu, se (sub)klinicky manifestním syndromem v dospělosti. Jsou to poruchy dané z největší části genetickým základem, na který nasedají další epigenetické vlivy, určující pak jejich výsledné fenotypové projevy.

U neurovývojových poruch lze nalézt tkáňové, strukturální a funkční odchylky v CNS. Na jejich pozadí jsou genové abnormality, které postihují především geny kódující růst a zrání neuronů, což je důvodem, proč mozková tkáň jeví uvedené odchylky. Týkají se objemu mozkových struktur, funkčního propojení mozkových regionů (tzv. mozkový konektom) a architektury (organizace) šedé i bílé hmoty.

U ADHD s prevalencí 2,58 % u dospělých s diagnózou stanovenou již v dětství a 6,76 % kumulativně u symptomatických dospělých (1) je často kladen důraz na odlišnou strukturu katecholaminergních drah (frontoparietální, frontostriální, kortikolimbické a fronto-cerebelární) (2, 3).

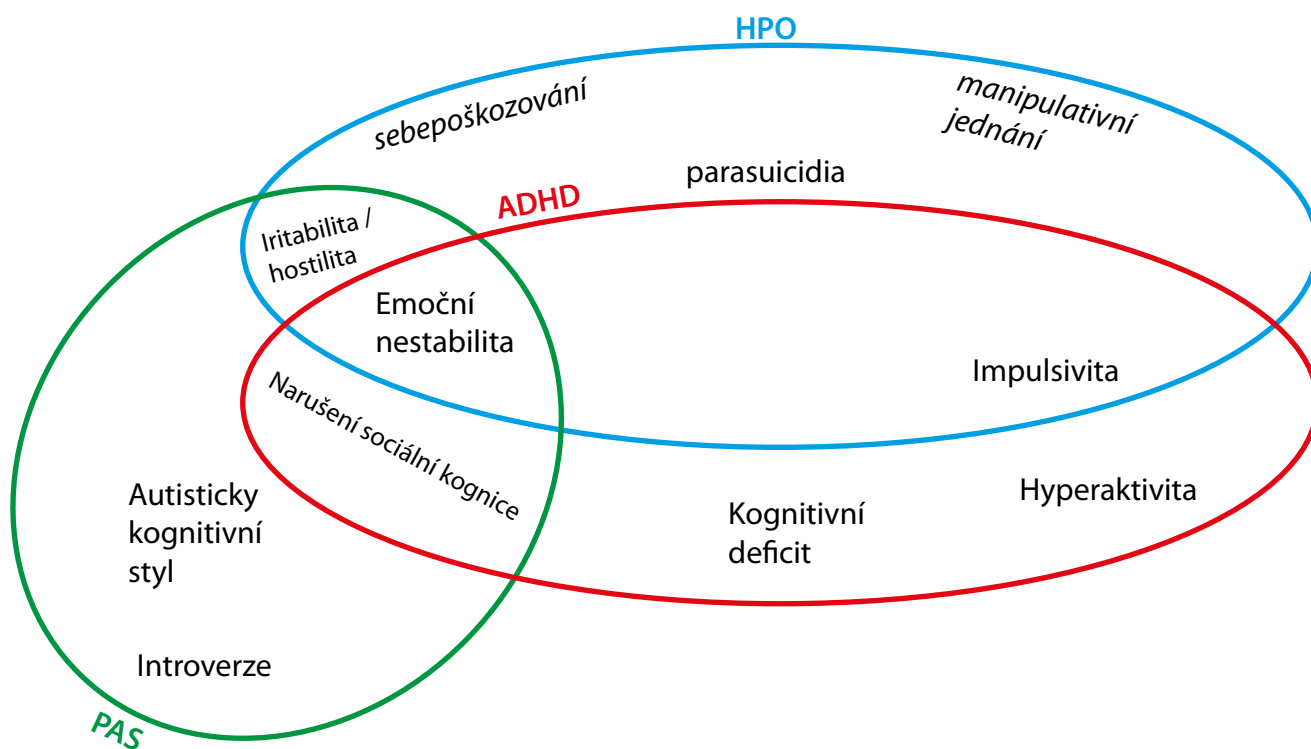
Přesah do ostatních neurovývojových poruch ilustruje mimo jiné i genová korelace ADHD s poruchami autistického spektra (4, 5). Onemocnění má vysokou heritabilitu 76–90 % (2, 3).

U ADHD vždy nacházíme kognitivní deficit jako jádrový příznak. Tento může být zčásti funkčně kompenzován dostatečně vysokým intelektem. Projevy hyperaktivity v dospělosti bývají diskretní a v jiné formě než u dítěte. Mnohdy přítomná porucha sociální kognice je nejčastěji způsobena kombinací kognitivního deficitu jako takového s prvky impulzivity, což by se dalo nazvat impul-

zivním kognitivním stylem. Tento primárně přítomný deficit ji pak negativně ovlivňuje ještě více.

Aspergerův syndrom (AS) sice patří do spektra autistických poruch, ale vyděluje se svou charakteristikou od vysokofunkčního autismu i od jeho ostatních typů. Vyznačuje se především pervazivními anomáliemi v sociálním chování včetně narušení sociální komunikace, zhoršenou schopností empatie a adekvátní sociální interakce a intenzivním, někdy až obsedantně působícím zúžením zájmů. Intelektové schopnosti pacientů s Aspergerovým syndromem nejsou narušeny a jsou vždy nad hranicí normy, anebo i vysoko nad průměrem. Narozdíl od pacientů s vysokofunkčním autismem nemají časově opožděný řečový vývoj v dětství a jejich verbální intelekt zpravidla převyšuje jeho ostatní složky (6, 7, 8, 9).

**Obr. 1.** Překrývání symptomatiky ADHD s hraniční poruchou osobnosti a poruchami autistického spektra



ADHD – porucha pozornosti s hyperaktivitou, HPO – hraniční porucha osobnosti, PAS – porucha autistického spektra

## Genetika

Možnost společného výskytu těchto poruch přichází v úvahu i z genetického hlediska, kdy poslední GWAS (Genome Wide Association Studies, studie genomových variant a jejich statistické vazby na skupinu příznaků a fenotyp) ukazuje na téměř dvojnásobnou spoluúčasť podtypu Aspergerova syndromu (AS) u ADHD v porovnání s jinými diagnózami (4, 5).

Velmi pečlivý je i přísně dimenzionální model studie mapující genetický přesah ADHD s poruchami autistického spektra nikoli v oddělených diagnostických jednotkách, ale v jednotlivých příznakových doménách (10, 11).

## Diferenciální diagnostika z hlediska kognice

Existuje také řada společných deficitů v jednotlivých kognitivních doménách vyskytujících se u poruch autistického spektra i u ADHD, jako je narušení pozornosti, narušení exekutivních funkcí, snížená rychlost zpracování informací (bez ovlivnění intelektu), sociální nezralost a kognitivní impulzivita (2).

Neznamená to určitě, že pokud se jedná o neurovývojovou poruchu, jsou všechny kognitivní charakteristiky stejné. Orientovat se je možné podle rozdílů v jednotlivých doménách kognice a pozornosti.

Jedinci s ADHD vykazují některé specifické charakteristiky jako prodlužující se latenci odpovědí (unavitelnost) s postupujícím časem testu, vykazují chyby z opomenutí (pozornostní chyby, chyby z vigillance) a chyby způsobené impulzivitou. Naopak jedinci s poruchou autistického spektra nemají problém se zaměřením pozornosti, ale s jejím přesunem. Bývají fixováni na detaily, což má za následek „kontextovou slepotu“, a mají obecně zvýšenou percepci (což vysvětluje jejich citlivost na podněty).

Impulzivita i hyperaktivita bývá epizodicky přítomna i u těchto pacientů společně s exekutivním a sociálním narušením.

Vzhledem k částečné podobnosti symptomatiky s jinými poruchami mohou být pacienti s ADHD, ale i AS, vedeni pod popisem „akcentovaných osobnostních rysů“ nebo diagnózou poruchy osobnosti, resp. jakýmkoliv popisem existující emoční dysregulace s narušením sociálního fungování.

## Zobrazovací metody

Pro diagnostiku ADHD ani žádnou další neurovývojovou poruchu, vyjma těch, které nasedají na doslovné hrubé morfologické poškození mozkové tkáně, není dosud standardizováno žádné, v běžné praxi dostupné, zobrazovací vyšetření.

A tak, i když nemá dosud stanovenou specifikitu pro danou diagnózu, pomůže nám funkčně zobrazovací SPECT mozku, pomocí jehož lze vcelku spolehlivě vyloučit i hrubé morfologické abnormality. Pokud nahlédneme na subtilní změny perfuze (tj. metabolické aktivity tkáně), v kontextu ostatních příznaků diagnóze napomáhá. Častým nálezem bývá mírná hypoperfuze orbitofrontální, dorzolaterálně prefrontální, parietální, či temporální, a to nejvíce u pacientů s komorbidními poruchami (viz kazuistika níže).

Magnetická rezonance dnes umožňuje mapování bílé hmoty pomocí několika metod. Morfometrická měření dávají informaci o objemu a velikosti jednotlivých mozkových struktur.

Pokud se chceme dozvědět něco o organizaci tkáně bílé hmoty, používají se Difusion Tensor Imaging (DTI) metody založené na měření frakční anizotropie (FA), což je hodnota vyjádřená poměrem mezi směry, kam se molekuly vody preferenčně pohybují. Za pomocí softwarových metod se pak konstruuje obraz tkáně vypovídající o hustotě a kvalitě myelinizace (3, 9).

U pacientů s Aspergerovým syndromem je patrná její vysoká hodnota frakční anizotropie přepočtená na celý mozek a je považována za projev nadměrné myelinizace. Zvýšenou hodnotu ovšem nenajdeme automaticky v kterémkoliv úseku drah.

Pokud se zaměříme na specifické lokalizace nebo chcete-li preferenční oblasti, je hodnota frakční anizotropie u této skupiny vývojových poruch naopak snížená, a to typicky v cingulární oblasti, v pravém cerebellu a rovněž v corpus callosum. Je známo, že čím větší je odchylka hodnot od neurotypického jedince směrem dolů v těchto specifických oblastech, tím větší má jedinec problém se sociálním intelektem a pochopením emocí (9).

Naopak u pacientů s ADHD bez léčebného zásahu je hodnota frakční anizotropie v celém mozku snižena. Nejčastěji v oblastech přední

radiace thalamu, corpus callosum a fasciculus longitudinalis superior (12).

Takže i tady vidíme, i přes strukturální rozdíly, některé překrývající se jevy mezi ADHD a AS.

## Vliv na maturaci bílé hmoty

Pokud vyjdeme z informace, že ADHD znamená mimo jiné zpožděné dozrávání mozkových struktur, další krok v mapování znamená pokus o srovnání maturace s neurotypickými jedinci. V případě bílé hmoty to podle výsledků zobrazovací studie s pacienty s pečlivě diagnostikovanou ADHD bez vlivu medikace do 45 let (tj. i bez předpokládaného vlivu změn pozdějšího věku) spíše znamená, že porovnávala hodnoty frakční anizotropie v preferenčních oblastech bílé hmoty, a to v přední radiaci thalamu, v corpus callosum a ve fasciculus longitudinalis superior se zdravými kontrolami. U dětí není rozdíl mezi zdravými kontrolami a ADHD. U zdravých dospělých dochází v preferenčních oblastech s věkem k postupující maturaci, zatímco u neléčených jedinců s ADHD k dozrávání mikrostruktury bílé hmoty nedochází a hodnoty FA zůstávají na dětské úrovni. Výsledky by bylo třeba ještě ověřit jinou metodou, naznačují už teď absenci dozrávání mikrostruktury bílé hmoty s přechodem do dospělosti u jedinců s ADHD (12).

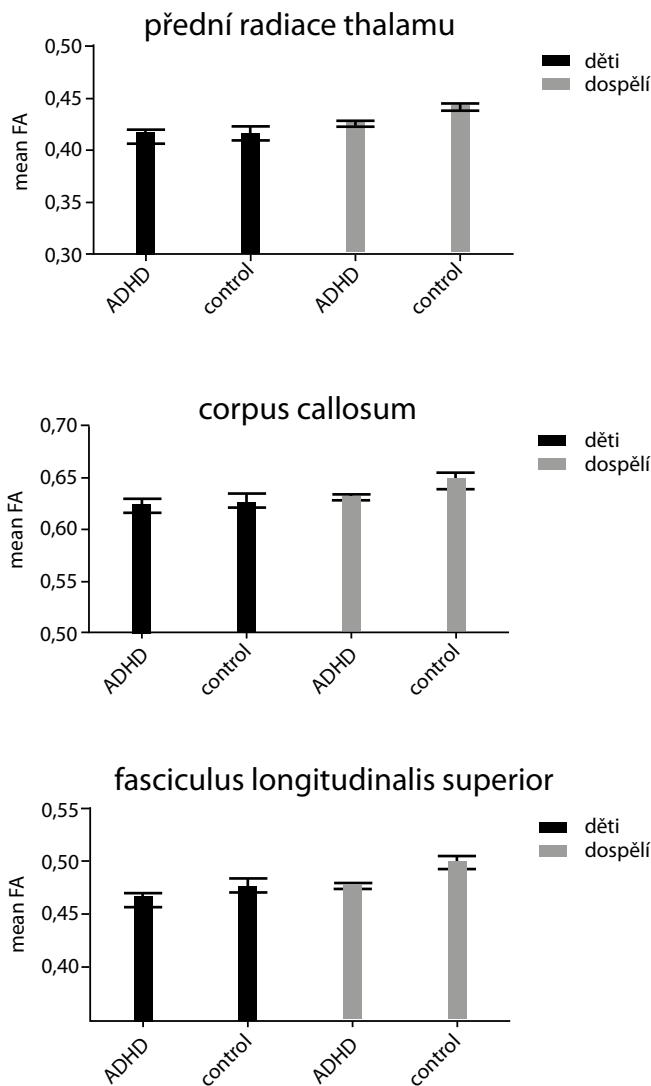
Poměrně důležité zjištění, zvláště vzhledem k tomu, jak je stále z různých důvodů relativně obtížná dostupnost včasné adekvátní farmakoterapie (nedovzdělanost některých lékařských profesionálů považujících neurovývojové poruchy za výchovný deficit nebo odpor rodičů dětských pacientů k farmakoterapii) a jak důležitá by včasná farmakoterapie mohla být vzhledem k prognóze vývoje rostoucího mozku.

Výzkum efektů cílené léčby ADHD naznačuje i její schopnost zásahu do genové exprese proteinů růstu, zrání a synapsí (13).

U dospělých zdravých neurotypických kontrol – šedé sloupce vpravo – vidíme nárůst hodnot frakční anizotropie ve všech třech sledovaných oblastech, které interpretujeme jako normální maturaci těchto drah. U ADHD vidíme i v dospělosti hodnoty FA podobné jako u dětí, což interpretujeme jako nedokonalou maturaci.

## Kazuistika

Pacientkou je 33letá žena, v prezentaci působící podstatně mladším dojmem, matka dvou chlapců ze svého předchozího manžel-

**Obr. 2.** Mikrostruktura bílé hmoty vyjádřena pomocí hodnot frakční anizotropie (FA) u dětí a dospělých s ADHD v porovnání se zdravými kontrolami (12)

U dospělých zdravých neurotypických kontrol – šedé sloupce vpravo – vidíme nárůst hodnot frakční anizotropie ve všech třech sledovaných oblastech, které interpretujeme jako normální maturaci těchto drah. U ADHD vidíme i v dospělosti hodnoty FA podobné jako u dětí, což interpretujeme jako nedokonalou maturaci.

ství, nyní žijící v partnerském vztahu s partnerem a jeho příbuzenstvem v jedné domácnosti. Už v tomto kontextu tušíme, jaký dopad na soužití mají její četné epizody dekompenzace s často bouřlivým průběhem.

V anamnéze měla v dětství značnou ne-soustředěnost ve škole, kolísání afektu, sociální nezralost a impulzivitu, ale žádné nápadné disruptivní chování. Na střední škole pokračovaly těžké poruchy soustředění a studijní neúspěch i při dobré motivaci bez narušení intelektu (nedokončila maturitní vzdělání na střední zdravotní škole).

V dospělosti se u této pacientky projevuje kognitivní narušení vyjádřené poruchou soustředění, neschopností efektivně plánovat a uváděným stálým pocitem zahlcení (exekutiv-

ní narušení). Emoční dysregulace a impulzivita je vyjádřena kolísající náladou, případně afektivními výbuchy. Pro přetrvávající symptomy hyperaktivity v dospělém podobě svědčí tlak řeči a trvalý drobný motorický i prožívaný vnitřní neklid. Z komorbidit je přítomna obsedantně kompulzivní porucha (OCD) s aranžovacími a čistícími rituály a chronická generalizovaná úzkost. OCD rituály ztěžující zejména pacientčiným blízkým (ne jí samotné) normální soužití jsou ego-syntonní, což je málo překvapivé zejména u Aspergerova syndromu se značným deficitem sociální kognice.

V předchozí dokumentaci byla vyslovena suspekce na „akcentované osobnostní rysy“ a na poruchu nálady. V diferenciativní diagnostice bylo nejprve důležité se pokusit poruchu osobnos-

ti buď specifikovat, nebo vyloučit. Popsané poruchy chování se závažným sociálním deficitem mohou přinejmenším na první pohled toto podezření vyvolat. Do doby, než se nad symptomatikou zamyslíme v širším kontextu a opustíme metodu prvního dojmu.

Důvodem vyloučení emočně nestabilní poruchy osobnosti byla nepřítomnost manipulativního jednání, suicidalita, poruchy sebeurčení či sebepoškozování. Pro ADHD u této pacientky svědčí krom kognitivní poruchy trvalý tlak řeči a motorický neklid, hyperaktivita a impulzivita.

V podrobném verbálním popisu kognitivního deficitu při již před lety provedeném psychodiagnostickém vyšetření najdeme poruchy v doménách typických pro ADHD, jako je variabilita výkonu v čase, porucha pozornosti, potíže s organizací času. Pro tuto symptomatiku svědčí i typické údaje z dětské anamnézy. Kromě nich jsou přítomny i kognitivní projevy typické pro Aspergerův syndrom, jako je ulpívanavé myšlení, snížená mentální flexibilita, fixace na detail, výrazné narušení sociální kognice a restrikce zájmů (nejoblíbenější a v podstatě také jedinou zájmovou činností naší pacientky je žehlení). Suspekci výskytu symptomů autistického spektra v rodinné anamnéze zvyšuje fakt, že oba synové pacientky jsou v internátní péči z důvodu vývojové dysfázie.

Funkční vyšetření mozkové kůry pomocí SPECT ukázalo u této pacientky ložiska hypoaktivity, viz Obr. 3.

Ve farmakologické anamnéze má pacientka escitalopram v letech 2014–2016, sertralin v letech 2016–2020 a fluoxetin augmentovaný nízkou dávkou olanzapinu. Všechna tato SSRI byla v běžném dostatečném dávkování. V minulosti použitý olanzapin byl vysazen.

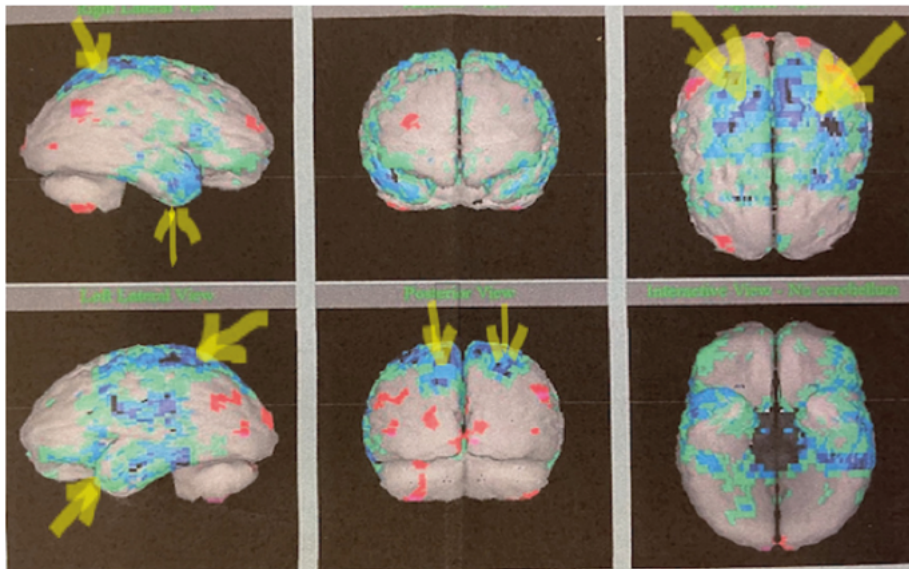
V okamžiku převzetí do péče užívala kombinaci fluoxetinu 40 mg s pregabalinem 150 mg. Léčba byla bez efektu jak na OCD, tak na afektivní výkyvy, resp. těžkou emoční dysregulaci, provázenou občasnou impulzivitou.

Podle pacientčiných stížností jsme společně seřadili priority takto:

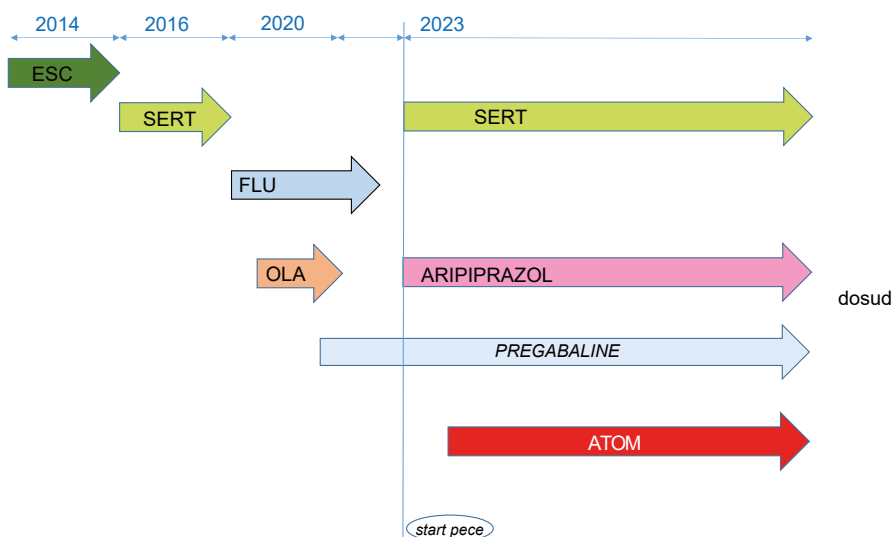
1. Nevladatelná úzkost při změně situace a narušení rutiny – dříve zavedený a vcelku účinný pregabalin ponecháme a navýšíme ze 75 mg na 150 mg denně.

2. Výbušné situace v domácím prostředí z těchto důvodů – do medikace jsme dodali aripiprazol

**Obr. 3.** Ložiska hypoaktivity, v tomto případě je největší ložisko bilaterálně parietálně a drobnější bilaterálně temporálně, viditelné v modrém a zeleném zbarvení, v typických lokalitách nacházených často u pacientů s ADHD



**Schéma 1.** Čtyřkombinace léků u pacientky



v malé dávce 5 mg/den i s cílem augmentovat dosud neúspěšnou léčbu komorbidní OCD. Dualista D2 receptoru aripiprazol je nejstarší a již osvědčený zástupce této skupiny (14). Druhohenerační antipsychotika jsou již léta off-label používána ke korekci deregulovaného afektu a stabilizaci ve strategii léčby podle fenotypu či symptomaticky (15).

Body 1 i 2 považují za symptomatiku spíše charakteristickou pro Aspergerův syndrom.

**3.** Dosud neúčinný fluoxetin (pozor, je třeba myslet na jeho týdny cirkulující aktivní metabolity) byl vysazen. Opatrně byl nahrazen znovu sertralinem, zpočátku v 50 mg, později dotitrován na 100 mg/d.

**4.** ADHD – tj. hyperaktivita /impulzivita/ kognitivně-exekutivní narušení.

Atomoxetin byl postupně titrován za hospitalizace. S opatrností vzhledem k polypragmazií začínáme 18 mg/d v prvních sedmi dnech, od osmého dne do konce 12. týdne se stále držíme nízko, a to na 25 mg/d. Ve 13.–16. týdnů navýšíme na 40 mg a od 17. týdne na 60 mg. Od 25. týdne bylo možno přejít na 80 mg denně, což je standardní dávka pro dospělého.

Pacientka je nyní na čtyřkombinaci léků, viz Schéma 1.

Po 3 měsících této terapie došlo k ovlivnění jádrových příznaků – zlepšení schopnosti organizace času, plánovacích schopností, zmírnění poruchy pozornosti, emočního kolísání a snížení impulzivity. Úzkostná porucha byla v uspokojivé

remisi, OCD v částečné remisi s podstatně menším vlivem na chování a emotivitu. Pacientce se dokonce podařilo zlepšit náhled na své potíže, a to i přes ego-syntonní OCD. Nepochybně díky nenarušenému intelektu, navíc snížení intenzity symptomů umožní i zapojení kompenzačních mechanismů. Došlo k posunu v jejím sociálním fungování v domácím soužití, na kterém je emočně i existenčně závislá. V kontextu situace znamená právě tento výsledek ovlivnění kvality života.

## Diskuze

Co se týká ADHD symptomů, máme z preparátů k cílené on-label léčbě dvě volby. Atomoxetin není stimulans a neznámá okamžitě ovlivnění dopaminergních zásob a transmise. Riziko dekompenzace anxiety, neklidu a agitovanosti je předpokládáno podstatně menší než u methylfenidátu (16).

Methylfenidát by mohl i zhoršit OCD symptomatiku u některých jejích podtypů (14). Což je sice do jisté míry empirie, ale je potřeba brát toto potenciální riziko vážně. V tomto složení příznaků i směrem k autistickému spektru také není jistota, že methylfenidát svým účinkem nezhorší poruchy chování spjaté s aspergerovskou symptomatikou.

Farmakologickým mechanismem atomoxetinu (inhibice vychytávání noradrenalinu, podobně jako u dalších léků používaných při léčbě OCD, doplněná o inhibitor vychytávání serotoninu sertralin) by měla zajistit rovněž příznivý efekt na OCD. Při dávkování je vhodný i ohled na možnou serotoninergní aktivitu atomoxetinu samotného (16, 17).

Aripiprazol jako vysokoafinitní sloučenina sice tzv. „obsadí, co se dá“ svojí postsynapticky silnou afinitou k D2, ale zároveň má částečný účinek agonisty, takže v opatrném dávkování 5–7,5 mg/d nezhorší kognitivní narušení, nebude sedovat a nebezpečí akutní dystonie a kardiometabolických negativních efektů je minimální.

**Obecná rada při kombinaci těchto či jiných psychofarmak:** není dobré podceňovat farmakokinetické náležitosti, atomoxetin a hodně zástupců inhibitorů serotoninového transportéru a zástupců kategorie antipsychotik jsou inhibitory či minimálně substráty CYP-P450-2D6 (16).

Při jakékoli pochybnosti přispěje ověření lékových hladin k větší jistotě.

Jak tedy diagnostikovat při úvaze, zda se jedná o ADHD, nebo o Aspergerův syndrom, nebo o ADHD s komorbiditou Aspergerova syndromu?

Vydeme z předpokladu, že jádrem patofyziologie u jakékoliv neurovývojové poruchy je v širším smyslu narušení kognitivně-exekutivních funkcí a z toho vyplývající deficit. Je primární a přetrvává i při využívání adaptačních mechanismů. Například inhibiční deficit jako součást exekutivního narušení je společný celé neurovývojové skupině od schizofrenních poruch přes Aspergerův syndrom po ADHD, rozdíl jsou pouze v jeho intenzitě (2, 18).

Specificky nejčastější komorbidita ADHD a Aspergerova syndromu tvoří mozaiku deficitů, řekněme jakýsi gradient, od souboru vyhraněných

symptomů specifických pro ADHD či ASD přes různé jejich více či méně vyvážené kombinace.

Do budoucna se v našem medicínském poli dá předpokládat, že vzniknou další detailní práce. Ty se budou pokoušet propojit vazbu mezi fenotypovými projevy jednotlivých příznakových domén s neurokognitivními měřeními, GWASs a biomarkery.

## Závěr

Při zvážení výsledků dosavadního zkoumání je z praktického hlediska otázka, do které diagnostické kategorie pacient s kombinovaným deficitem patří, vlastně téměř zbytečná. Symptomy, jejichž soubor používáme jako nozologické jednotky, jsou součástí neurovývojového kontinua poruch se společnými etiologickými, patofyziologickými

a vývojovými jmenovateli. I v klinické manifestaci pochopitelně najdeme jak vyhraněné jedince se soubory klinických příznaků zcela zapadajících do jednotek daných diagnostickými systémy, tak případy méně vyhraněné s kombinovanými příznaky.

Naše současná diagnostická kritéria jsou totiž založena na vyzorovaném shluku symptomů, které ovšem nemusí mít vůbec nic společného s jakoukoliv specifickou biologickou modalitou.

Terapeutického úspěchu lze dosáhnout, pokud léčbu zvolíme podle přítomných symptomů a postupujeme uvážlivě, s ohledem na možné lékové farmakokinetické a farmakodynamické interakce. Ty poslední nepředstavují pouze nevýhody, naopak, v plejádě příznaků můžeme jejich účinky vzájemně augmentovat a potencovat v dobrém slova smyslu.

## LITERATURA

- Song P, Zha M, Yang Q. The prevalence of adult attention-deficit hyperactivity disorder: A global systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2021 Feb 11;11:04009. doi: 10.7189/jogh.11.04009. PMID: 33692893; PMCID: PMC7916320.
- Posner J, Polanczyk GV, Sonuga-Barke E. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2020 Feb 8;395(10222):450-462. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33004-1. Epub 2020 Jan 23. PMID: 31982036; PMCID: PMC7880081.
- Yadav SK, Bhat AA, Hashem S, et al. Genetic variations influence brain changes in patients with attention-deficit hyperactivity disorder. *Transl Psychiatry*. 2021 Jun 5;11(1):349. doi: 10.1038/s41398-021-01473-w. PMID: 34091591; PMCID: PMC8179928.
- González-Peñas J, Costas JC, García-Alcón A, et al. Psychiatric comorbidities in Asperger syndrome are related with polygenic overlap and differ from other Autism subtypes. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):258.
- Lau-Zhu A, Fritz A, McLoughlin G. Overlaps and distinctions between attention deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in young adulthood: Systematic review and guiding framework for EEG-imaging research. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019 Jan;96:93-115. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.10.009. Epub 2018 Oct 24. PMID: 30367918; PMCID: PMC6331660.
- Hosseini SA, Molla M. Asperger Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023 Jan. PMID: 32491480.
- Faridi F, Khosrowabadi R. Behavioral, Cognitive and Neural Markers of Asperger Syndrome. *Basic Clin Neurosci*. 2017 Sep-Oct;8(5):349-359. doi: 10.18869/nirp.bcn.8.5.349. PMID: 29167722; PMCID: PMC5691167.
- van Duin EDA, Zinkstok J, van Amelsvoort T, et al. White Matter Brain Structure in Asperger's Syndrome. doi:10.1007/978-1-4614-4788-7\_115.
- Roine U, Roine T, Salmi J, et al. Increased coherence of white matter fiber tract organization in adults with Asperger syndrome: a diffusion tensor imaging study. *Autism Res*. 2013;6(6):642-650.
- Knott R, Johnson BP, Tiego J, et al. The Monash Autism-ADHD genetics and neurodevelopment (MAGNET) project design and methodologies: a dimensional approach to understanding neurobiological and genetic aetiology. *Mol Autism*. 2021 Aug 5;12(1):55. doi: 10.1186/s13229-021-00457-3. PMID: 34353377; PMCID: PMC8340366.
- van der Meer JM, Oerlemans AM, van Steijn DJ, et al. Are autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder different manifestations of one overarching disorder? Cognitive and symptom evidence from a clinical and population-based sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012 Nov;51(11):1160-1172.e3. doi: 10.1016/j.jaac.2012.08.024. Epub 2012 Sep 30. PMID: 23101742.
- Bouziane C, Caan MWA, Tamminga HGH, et al. ADHD and maturation of brain white matter: A DTI study in medication naive children and adults. *Neuroimage Clin*. 2017;17:53-59.
- Udvardi PT, Föhr KJ, Henes C, et al. Atomoxetine affects transcription/translation of the NMDA receptor and the norepinephrine transporter in the rat brain – an in vivo study. *Drug Des Devel Ther*. 2013;7:1433-1446. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S50448>
- Pittenger C. Pharmacotherapeutic Strategies and New Targets in OCD. *Curr Top Behav Neurosci*. 2021;49:331-384. doi: 10.1007/7854\_2020\_204. PMID: 33751503; PMCID: PMC8634155.
- MacDonald L, Sadek J. Management Strategies for Borderline Personality Disorder and Bipolar Disorder Comorbidities in Adults with ADHD: A Narrative Review. *Brain Sci*. 2023 Oct 26;13(11):1517. doi: 10.3390/brainsci13111517. PMID: 38002478; PMCID: PMC10669289.
- Yu G, Li GF, Markowitz JS. Atomoxetine: A Review of Its Pharmacokinetics and Pharmacogenomics Relative to Drug Disposition. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2016 May;26(4):314-26. doi: 10.1089/cap.2015.0137. Epub 2016 Feb 9. PMID: 26859445; PMCID: PMC4876529.
- Ding YS, Naganawa M, Gallezot JD, et al. Clinical doses of atomoxetine significantly occupy both norepinephrine and serotonin transports: Implications on treatment of depression and ADHD. *Neuroimage*. 2014 Feb 1;86:164-71. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.08.001. Epub 2013 Aug 9. PMID: 23933039.
- Canu D, Ioannou C, Müller K, et al. Evidence towards a continuum of impairment across neurodevelopmental disorders from basic ocular-motor tasks. *Sci Rep*. 2022;12(1):16521.